

ISSN 2070–7916

(регистрационный номер ФС77–42838 от 26 ноября 2010 г.)

# В мире вирусных гепатитов

## Главный редактор

М.И. Михайлов

## Заместители главного редактора

И.А. Морозов

Л.Ю. Ильченко

## Издательская группа

С.А. Кичатов

И.В. Гордейчук

## Секретарь

М.А. Букина

## Редакционная коллегия

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. Семенов (Москва)

И.В. Шахгильдян (Москва)

Е.В. Эсауленко (Санкт-Петербург)

## 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)

## Содержание

### Table of contents

---

<b>Заметки главного редактора .....</b>	<b>4</b>
<i>М.И. Михайлов</i>	
<i>Notes of the editor-in-chief</i>	
<i>M.I. Mikhailov</i>	

---

### Лекции и обзоры

#### *Lectures and reviews*

<b>Острая печеночная недостаточность .....</b>	<b>6</b>
<i>С.П. Лукашик, И.А. Карпов, Е.Н. Яговдик-Тележная, И.В. Юркевич</i>	
<i>Acute liver failure</i>	
<i>S.P. Lukashyk, I.A. Karpov, A.N. Yagovdik-Telezhnaya, I.V. Yurkevish</i>	
<b>Диагностика хронического вирусного гепатита .....</b>	<b>18</b>
<i>И.А. Морозов, Л.Ю. Ильченко, И.В. Гордейчук</i>	
<i>Diagnostics of chronic hepatitis</i>	
<i>I.A. Morozov, L.Yu. Ilchenko, I.V. Gordeychuk</i>	
<b>Эффективность телбивудина и его применение у беременных женщин с хроническим гепатитом В .....</b>	<b>26</b>
<i>Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко</i>	
<i>Efficacy of telbivudin and its use in treatment of pregnant women with chronic hepatitis C</i>	
<i>T.V. Kozhanova, L.Yu. Ilchenko</i>	

---

### Оригинальные исследования

#### *Original studies*

<b>Заболеваемость гепатитом А у детей Республики Тыва. Значение водного фактора .....</b>	<b>33</b>
<i>З.А. Хохлова, А.А. Сарыглар</i>	
<i>Incidence of hepatitis A among children of Republic Tyva. Significance of water factor</i>	
<i>Z.A. Khokhlova, A.A. Saryglar</i>	
<b>Вирусы герпеса и хронические заболевания печени .....</b>	<b>39</b>
<i>Г.Г. Тотолян, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, Т.В. Кожанова, И.А. Морозов, К.К. Кюрегян, Г.И. Сторожаков, М.И. Михайлов</i>	
<i>Herpes viruses and chronic liver diseases</i>	
<i>G.G. Totolyan, L.Yu. Ilchenko, I.G. Fedorov, T.V. Kozhanova, I.A. Morozov, K.K. Kyuregyan, G.I. Storozhakov, M.I. Mikhailov</i>	

---

**Обмен опытом***Exchange of experience*

**Опыт применения изопринозина у пациентов с персистирующей герпесвирусной инфекцией** ..... 47

*А.А. Романцова*

*Experience of izoprinozine therapy in patients with persistant herpesvirus infection*

*A.A. Romantsova*

---

**Описание вспышек гепатитов А и Е (осень 2012 г.)** ..... 51

*С.А. Солонин*

*Outbreaks of viral hepatitis A and E (autumn 2012)*

*S.A. Solonin*

---

**Рефераты статей** ..... 53

*К.К. Кюрегян*

*Abstracts of latest articles*

*K.K. Kyuregyan*

---

**Информация о предстоящих конференциях** ..... 59

*И.В. Гордейчук*

*Upcoming events*

*I.V. Gordeychuk*

---

## Заметки главного редактора

Глубокоуважаемый читатель! Первый номер журнала «В мире вирусных гепатитов» за 2013 год перед Вами. И прежде чем анонсировать статьи и обзоры, которые Вы прочитаете, я считаю необходимым остановиться на тех событиях, которые должны состояться в этом году.

11 мая исполнилось бы 80 лет академику РАМН Михаилу Суреновичу Балаяну, выдающему отечественному вирусологу, открывшему вирус гепатита E в опыте по самозаражению. Он был одним из основателей общества «ГепатитИнфо» и нашего журнала. «ГепатитИнфо» при поддержке Всероссийского общества эпидемиологов решила создать медаль посвященную этому выдающему исследователю. Эта медаль будет ежегодно вручаться отечественным и зарубежным исследователям внесшим значительный вклад в изучение и профилактику гепатита E. Информацию об этой медали представлена в этом номере журнала.

17–19 сентября 2013 г. должна состояться юбилейная X Российская научно-практическая конференция с международным участием «Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». 20 лет этот медицинский форум является важным событием отечественной науки и практического здравоохранения. Мы надеемся, что читатели и авторы нашего журнала примут активное участие в его работе. Как всегда мы будем рады видеть всех Вас на конференции.

Итак, вернемся к опубликованным материалам. В разделе «Лекции и обзоры» представлены следующие публикации:

«Острая печеночная недостаточность» — С.П. Лукашик, И.А. Карпов, Е.Н. Яговдик-Тележная, И.В. Юркевич;

«О хроническом вирусном гепатите» — И.А. Морозов, Л.Ю. Ильченко, И.В. Гордейчук;

«Телбивудин и его применение у беременных женщин с хроническим гепатитом В» — Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко.

В первой из них С.П. Лукашик с соавторами разнопланово рассматривают одну из наиболее важных проблем гепатологии — острую печеночную недостаточность. Особенно важно, что в качестве основной цели обзора ставится улучшить осведомленность врачей в данном вопросе. На основе современных наблюдений

систематизирована информации об этиологии, эпидемиологии и клинических проявлениях острой печеночной недостаточности. Обобщены результаты исследований о частоте ее встречаемости при разных нозологических формах, описаны наиболее часто развивающиеся осложнения, изложены основные подходы к терапии исходя из принципов доказательной медицины. Научно обоснованное применение новых лекарственных средств позволит улучшить лечение данной патологии.

На протяжении многих лет пристальное внимание ученых приковано к проблеме хронических гепатитов. Казалось бы все аспекты хорошо известны и изучены, однако новая информация делает необходимым систематизацию данных об этой патологии человека. Лекция И.А. Морозова, Л.Ю. Ильченко и И.В. Гордейчука не только акцентирует наше внимание на известных фактах, но и фокусирует наше внимание на мало изученных моментах. К ним можно отнести рассмотрение хронических микст гепатитов и роли вирусов рода *Anelloviridae* (TTV, TT-like mini virus) в развитии и течении этого заболевания.

Вечная тема, которая будет всегда рассматриваться при появлении новых лекарственных препаратов — терапия заболеваний у беременных женщин. Трудность ее рассмотрения связана с необходимостью разумного консерватизма применения этих препаратов, прежде всего с потенциальной опасностью негативного влияния не только на беременную, но и на ее плод. В связи с этим несомненный интерес вызывает обзор Т.В. Кожановой и Л.Ю. Ильченко. В нем представлены результаты двухлетнего исследования GLOBE у пациентов с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным ХГВ, дана оценка эффективности телбивудина при его длительном приеме (5 лет). Подчеркивается отсутствие острой и хронической токсичности, генотоксичности, канцерогенности.

Раздел журнала «Оригинальные исследования» представлен двумя статьями: «Заболеваемость гепатитом А у детей Республики Тыва. Значение водного фактора» (З.А. Хохлова и А.А. Сарыглар) и статьей «Вирусы герпеса и хронические заболевания печени» (Г.Г. Тотолян, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, Т.В. Кожанова, И.А. Мо-

розов, К.К. Кюрегян, Г.И. Сторожаков, М.И. Михайлов).

Традиционно Республика Тыва относится к гиперэндемичным по гепатиту А регионам России. Углубленный анализ заболеваемости гепатитом А по Республике в целом и в разрезе ее районов убедительно демонстрирует значение водного пути передачи вируса гепатита А. Представленные данные особенно важны для разработки тактики вакцинопрофилактики гепатита А.

Этиологическая роль вирусов группы герпеса в развитии хронического гепатита, чаще всего находится в тени вирусов гепатита В и С. Исследование Г.Г. Тоголян с соавт. представляет результаты обследования 94 пациентов с хроническими заболеваниями печени, у которых более чем в 60% случаев установлено преобладание микст-инфекции (63,4%), вызванной ВПГ-1 и ВЭБ, латентного и/или персистирующего течения. На наш взгляд важно заключение, что при изменениях клинико-лабораторной

картины и прогрессировании течения алкогольной болезни печени следует исключить реактивацию вирусов семейства герпеса, а при ее наличии — рассмотреть целесообразность назначения противовирусной терапии. Вполне логичным представляется последующая статья А.А. Романцовой «Опыт применения изопринозина у пациентов с персистирующей герпесвирусной инфекцией» размещенная в разделе «Обмен опытом». По данным автора применение изопринозина способствует регрессу признаков синдрома хронической усталости, лимфаденопатии до 10-го дня терапии. Полученные результаты позволили сделать заключение о целесообразности применения изопринозина у пациентов с различными вариантами герпесвирусной инфекции.

Традиционные разделы журнала: «Описание вспышек гепатитов А Е (осень 2012 г.)», «Рефераты статей» и «Информация о предстоящих конференциях» позволит Вам оставаться в курсе событий.

С уважением,  
Михаил Михайлов

## Острая печеночная недостаточность

С.П. Лукашик<sup>1</sup>, И.А. Карпов<sup>1</sup>, Е.Н. Яговдик-Тележная<sup>1</sup>, И.В. Юркевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное высшее учебное учреждение «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

<sup>2</sup>Комитет здравоохранения Минского городского исполнительного комитета, Республика Беларусь

**Краткий обзор** **Цель обзора:** улучшить осведомленность врачей об острой печеночной недостаточности.

В статье систематизируется информация об этиологии, эпидемиологии и клинических проявлениях острой печеночной недостаточности. Приведены статистические данные о частоте ее встречаемости при разных нозологических формах, описаны наиболее часто развивающиеся осложнения, изложены основные подходы к терапии, исходя из принципов доказательной медицины.

**Заключение:** повышение эффективности лечения может быть достигнуто благодаря повышению информированности врачей об этой тяжелой патологии.

**Ключевые слова:** острая печеночная недостаточность, поражение печени, осложнения, методы терапии

### Abstract

#### Acute liver failure

S.P. Lukashyk<sup>1</sup>, I.A. Karpov<sup>1</sup>, A.N. Yagovdik-Telezhnaya<sup>1</sup>, I.V. Yurkevich<sup>2</sup>

*Belarussian state medical university, Minsk; <sup>2</sup>Minsk committee of health, Republic of Belarus*

**Aim:** to raise awareness of acute liver failure among physicians.

Information on etiology, epidemiology, and clinical manifestations of acute liver failure is systemized. The review provides statistics on the frequency of its occurrence in different nosological manifestations, describes the most frequent complications and the main approaches to therapy based on the principles of evidence-based medicine.

**Conclusion:** effectiveness of treatment can be improved by raise of awareness of this severe pathology.

**Key words:** acute liver failure, liver disease, complications, treatment

### Введение

В обзоре приведены результаты анализа опубликованных исследований в отечественной и зарубежной литературе, включая современные международные подходы к ведению пациентов с острой печеночной недостаточностью (ОПН) [1–4], в том числе полностью поддерживаемые American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), с изложением уровней дока-

зательности (табл. 1) [5]. В то же время представленный материал содержит рекомендации, в основном базирующиеся на мнении отдельных экспертов, а не на результатах рандомизированных контролируемых исследований, и поэтому не может претендовать на статус руководящих клинических принципов и охватить все многообразие клинических ситуаций, требующих принятия конкретных и нестандартных решений.

Таблица 1. Уровни доказательности приведенных рекомендаций

Уровни доказательности	Определение
I	Рекомендации подготовлены на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований или на основании данных одного рандомизированного контролируемого клинического исследования
II-1	Рекомендации подготовлены на основании данных контролируемого нерандомизированного исследования
II-2	Рекомендации подготовлены на основании когортных исследований и данных описательных исследований «случай — контроль»
II-3	Рекомендации подготовлены на основании анализа серии случаев, неконтролируемых исследований
III	Рекомендации подготовлены на основании исследований отдельных случаев, консенсусов специалистов, заключений экспертных комитетов

**Острая печеночная недостаточность** (ОПН) — обобщающий термин, применяемый для обозначения быстро развивающегося снижения синтетической способности печени, сочетающейся с выраженной коагулопатией (уменьшением протромбинового индекса [увеличением протромбинового времени] и фактора V более чем на 50% от нормы), различной степенью снижения ментальной функции (энцефалопатией), у пациентов без цирроза печени (ЦП), продолжительностью заболевания до 26 недель [6].

С учетом времени развития печеночной энцефалопатии (ПЭ) после появления желтухи применяются следующие термины: сверхострая ПН (менее 7 дней); острая ПН (от 8 до 21 дня); подострая ПН (более 21 дня и менее 26 недель). Однако данные определения не особенно применимы на практике, поскольку не имеют прогностического значения и не указывают на этиологический фактор [6].

### **Этиология острой печеночной недостаточности**

Вирусные гепатиты в настоящее время — не самая частая причина развития ОПН в странах Европы. В США на долю вирусного поражения печени с развитием ОПН приходится 12% случаев: из них 8% составляет гепатит В (ГВ), 4% — гепатит А (ГА) [6]. До сих пор спорным является вопрос может ли вирус гепатита С (ВГС) вызывать ОПН [6,7]. При гепатите Е (ГЕ) в эндемичных странах случаи острого повреждения печени регистрируются особенно часто среди беременных женщин [7]. Потенциальными редкими агентами, способными вызывать ОПН, могут быть цитомегаловирус (описано развитие ОПН после трансплантации печени, когда реципиент ранее уже был инфицирован вирусом, и подвергался тяжелой иммуносупрессии), *herpes simplex* и *herpes zoster* (чаще у лиц с иммуносупрессией и беременных женщин, преимущественно в III триместре). Кроме того, описаны редкие случаи развития ОПН у иммунокомпетентных пациентов [7,8]. При этом герпетические высыпания на коже регистрировались только в 50% случаев. Поэтому у пациентов с ОПН необходимо проводить серологическое исследование крови на маркеры вирусных гепатитов, даже если изначально предполагается другая этиология заболевания.

**Лекарственные препараты и токсины** вызывают развитие ОПН в 5–18% случаев. Токсическое воздействие на печень с развитием ОПН

могут оказывать многие соединения, попадая в организм в больших количествах (дозозависимая гепатотоксичность), а у некоторых пациентов — и в терапевтических дозах (идиосинкразическая гепатотоксичность). Описаны клинические случаи возникновения острого повреждения печени после приема некоторых пищевых добавок и лекарственных растений. Ацетаминофен (парацетамол) — один из наиболее широко используемых во всем мире препаратов. Известно, что однократный прием 10 г и более препарата (в основном с суицидальными целями или при неконтролируемом приеме с целью обезболивания) приводит к развитию гепатотоксичности. Однако редкие случаи ОПН были описаны и при более низких дозах препарата — 3–4 г в сутки. Показано, что большинство случаев поражения печени из-за идиосинкразической лекарственной гепатотоксичности развивается в течение первых 6 месяцев с момента начала приема препарата. Лекарства (даже потенциально токсичные), которые принимаются больными длительно (в течение 1–2 лет и более), обычно не бывают причиной острого (*de novo*) повреждения печени [5].

**Отравления грибами** в 95% случаев обусловлено *Amanita phalloides* и *Galerina*, что ежегодно служит причиной смерти сотен людей в странах Европы и США. *Amanita* содержат два токсина: фаллоидин и  $\alpha$ -аманитин (оба гепатотоксичны). Отравление обусловлено преимущественно  $\alpha$ -аманитином, механизм токсического действия которого связан с необратимым ингибированием РНК-полимеразы II. Тестов для подтверждения наличия токсинов этих грибов в крови не существует. Диагноз можно заподозрить по клинико-anamnestическим данным и развитию тяжелого интестинального синдрома [5,9].

**Аутоиммунный гепатит** манифестирует с ОПН редко и протекает тяжело. Установить правильный диагноз помогает наличие гипергаммаглобулинемии, аутоантител в сыворотке крови (однако иногда антитела могут отсутствовать, что затрудняет диагностику) [5]. Для подтверждения диагноза в ряде случаев необходима пункционная биопсия печени (III).

**Болезнь Вильсона** — редкая причина ОПН (2–3% случаев в США). Важна ранняя диагностика, так как молниеносное развитие заболевания сопровождается высокой летальностью. Заболевание возникает чаще у лиц молодого возраста, манифестирует внезапно развивающейся гемолитической анемией с увеличением уровня

билирубина (преимущественно за счет непрямой фракции) с низким или нормальным уровнем щелочной фосфатазы и умеренным повышением аминотрансфераз, мало характерным для ОПН другой этиологии. При постановке диагноза необходимо учитывать: уровень церулоплазмينا (как правило, снижен, но в ряде случаев [15%] может быть и нормальным); содержание меди в сыворотке крови и в суточной моче (как правило, высокие); соотношение общего билирубина и щелочной фосфатазы (более 2 — не прямой индикатор болезни Вильсона); наличие колец Кайзера-Флейшера; содержание меди в гепатобиоптате (III) [9,11].

*Тромбоз печеночных вен* (синдром Бадда-Киари) часто развивается у больных со злокачественными поражениями системы крови при проведении химиотерапии для подготовки к трансплантации костного мозга, при миелопролиферативном синдроме, дефиците фактора V, протеина C, протеина S или антитромбина III. К редким причинам относят радиационное повреждение и токсическое воздействие некоторых препаратов, содержащих травы. Диагноз может быть установлен при помощи КТ, доплерографии, ангиографии, магнитно-резонансной венографии. Может потребоваться проведение трансплантации печени [9].

*Ишемическое повреждение печени* и ОПН обусловлено кардиогенным шоком при остром инфаркте миокарда, длительным периодом сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, периодом значительной гиповолемии/гипотензии или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [12]. В отдельных случаях гипотензия или гипоперфузия могут быть обусловлены воздействием ниацина [13], кокаина [14], метамфетамина [15]. Физикальные изменения у пациентов могут отсутствовать или выявляться только на ЭКГ [16]. Обычно в сыворотке крови наблюдается значительное увеличение уровня аминотрансфераз с тенденцией к быстрому снижению при стабилизации гемодинамики. Темпы коррекции сердечной недостаточности и устранение других причин ишемии определяют прогноз у данного контингента пациентов [5].

*Синдром Рейе* относится к митохондриальным цитопатиям. Развивается после многих известных вирусных инфекций, множественных укусов шершней, под действием инсектицидов. Данные о роли салицилатов противоречивы. Чаще наблюдается в возрасте до 14 лет, однако описаны случаи заболевания и у взрос-

лых. Характеризуется острой энцефалопатией, жировой дистрофией внутренних органов и, в первую очередь, печени (мелкокапельный стеатоз), приводящими к ОПН. При поражении печени острое повреждение митохондрий сочетается со снижением активности митохондриальных ферментов. В крови повышается концентрация аммиака, снижается уровень цитрулина; обнаруживается высокий уровень глутамина, аланина, увеличивается концентрация жирных кислот; снижается уровень глюкозы, повышается активность сывороточных аминотрансфераз [5,9].

*Острая жировая печень беременных* (HELLP синдром) развивается у небольшого количества женщин в конце беременности [17,18] и ассоциируется с увеличением материнской смертности и гибелью плода. Риск возникновения ОПН увеличивается при манифестации герпетической инфекции. Развивается триада симптомов: желтуха, коагулопатия, тромбоцитопения, иногда гипогликемия. Диагноз подтверждается выявлением стеатоза при морфологическом исследовании печени. Прогноз определяют ранняя диагностика и своевременно оказанная помощь. Восстановительный процесс после родов быстрый, но в некоторых случаях требовалась трансплантация печени уже в послеродовом периоде [19].

*Раковое поражение печени* наблюдается при раке молочной железы [20], мелкоклеточном раке легких [21], лимфоме [22], меланоме [23] и может приводить к развитию ОПН. Пациентам с ОПН, у которых в анамнезе имелись злокачественные новообразования, необходимо проведение тщательного обследования с использованием УЗИ, КТ, выполнением биопсии печени для уточнения диагноза (III).

В 20–40% случаев этиология ОПН остается невыясненной даже после тщательного клинического и лабораторного обследования. Таким пациентам должна быть проведена пункционная биопсия печени и применены иммуногистохимические методы исследования биоптата (III).

### **Лечение острой печеночной недостаточности**

Общие положения лечебной тактики при ОПН в ряде случаев определяются этиологией заболевания. Кроме того должны проводиться мероприятия, направленные на поддержание основных жизненных функций у пациентов с относительно благоприятным жизненным про-



гнозом: коррекция гемодинамических и метаболических показателей, при необходимости восполнение и поддержание адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК), лечение инфекций и патологии желудочно-кишечного тракта, осуществление парентерального и энтерального питания. У пациентов с неблагоприятным прогнозом в ранние сроки планируется трансплантация печени.

*Лечение ОПН при вирусных гепатитах.* При ОПН на фоне острых вирусных гепатитов А, С и Е противовирусные препараты неэффективны. Их лечение проводится назначением интенсивной поддерживающей терапии (III). В то же время при тяжелом течении острого гепатита В для предупреждения развития ОПН могут назначаться аналоги нуклеозидов (ламивудин, энтекавир) (III), хотя контролируемые клинические исследования с этими препаратами не проводились [24]. У пациентов с хроническим ГВ (ХГВ) ОПН может развиваться при реактивации инфекции на фоне проведения химиотерапии или появлении других причин иммуносупрессии. Поэтому у HBsAg-положительных пациентов с ХГВ перед предстоящей иммуносупрессией и в течение 6 месяцев после ее завершения с целью профилактики развития ОПН могут назначаться аналоги нуклеозидов (III) [25]. Пациенты, у которых в качестве этиологического фактора предполагается либо подтверждена роль вирусов герпетической группы, нуждаются в терапии ацикловиром в дозе 10–30 мг/кг/сут. (III).

*Лечение ОПН, вызванной отравлением лекарственными средствами.* Установлено, что при приеме больших доз ацетоминофена терапевтически оправданным является раннее (с момента приема препарата прошло менее 4 часов) назначение активированного угля [15,26], до введения N-ацетилцистеина, чтобы не снизить клинический эффект последнего [26]. Активированный уголь назначается в дозе 1 г/кг (максимальный эффект — в течение первого часа от начала приема таблеток) (I). В многочисленных контролируемых исследованиях в качестве антидота была показана эффективность и безопасность N-ацетилцистеина [27,28]. Его раннее введение обязательно в случаях установления факта приема ацетоминофена внутрь, обнаружения препарата в крови или высокого уровня аминотрансфераз, которые указывают на наличие тяжелого повреждения печени или его прогрессирование (II-1), а также когда факт приема ацетоминофена точно не установлен, но подо-

зревается (III). N-ацетилцистеин назначается внутрь (пероральный прием или зондовое введение) в стартовой дозе 140 мг/кг, разбавленной до 5% раствора, с последующим проведением поддерживающей терапии

N-ацетилцистеином по 70 мг/кг внутрь каждые 4 ч — еще 17 введений. В случаях невозможности перорального приема N-ацетилцистеина (желудочно-кишечное кровотечение, коматозное состояние пациента) препарат вводится внутривенно в дозе 150 мг/кг в 5% растворе глюкозы в течение 15 мин. (стартовая доза), с последующей поддерживающей терапией — 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение следующих 16 ч [5].

*Лечение ОПН при отравлении грибами* необходимо начинать максимально рано с промывания желудка, введения активированного угля через назогастральный зонд, восполнения водно-электролитного баланса. Специфическая терапия включает использование силибинина/силлимарина и пенициллина G (III) [29]. Действие силибинина основано на его способности препятствовать захвату  $\alpha$ -аманитина гепатоцитами и повышать антиоксидантную активность. Препарат может быть эффективен в течение первых 48 ч после употребления грибов. Силимарин назначается в средней дозе 30–40 мг/кг/сут в течение 3–4 дней [30]. Часто его прием сочетают с введением N-ацетилцистеина [31], однако в исследованиях на животных его эффективность не была подтверждена [32]. Эффективность пенициллина G также подтверждена не во всех клинических исследованиях [33]. В США пациентам с установленным фактом отравления грибами или при подозрении на него данный препарат назначают в дозе от 300 тыс. ЕД до 1 млн. ЕД в сутки [34]. Несмотря на то, что при отравлении грибами описаны случаи благоприятного исхода при адекватном и раннем назначении лечения, без трансплантации печени процент выживаемости пациентов обычно очень низкий [29]. Поэтому такие пациенты являются кандидатами для проведения трансплантации печени, так как именно этот метод часто является единственным способом сохранения жизни больного (III).

*Лечение ОПН при болезни Вильсона* должно быть направлено на снижение уровня меди в плазме крови [9] и купирование гемолиза. Применение пеницилламина не рекомендуется. Может использоваться альбуминовый диализ, продолжительная гемофильтрация, плазмаферез, однако такая терапия не всегда

успешна. Пациентам, у которых развилась ОПН, может потребоваться трансплантация печени [9,30], и они незамедлительно должны быть внесены в лист ожидания (III).

*Лечение ОПН при аутоиммунных гепатитах* должно включать глюкокортикостероиды в дозе по преднизолону 40–60 мг/сут (I). В клинических случаях, когда состояние пациентов соответствует критериям, позволяющим произвести раннюю трансплантацию печени, необходимо рассмотреть возможность ее применения даже в период приема глюкокортикостероидов [5] (не дожидаясь предполагаемого эффекта от лечения) (III).

*Лечение ОПН, развившейся на фоне HELLP-синдрома.* Рекомендуется наблюдение в акушерско-гинекологическом стационаре и экстренное родоразрешение (III) [5].

*Лечение ОПН, развившейся на фоне ишемии («шоковая печень»).* Основным направлением лечения является кардиоваскулярная поддержка (нормализация кровотока) (III). Трансплантация печени, как правило, не проводится. Исход благоприятен при условии быстрого устранения причин ишемии печени [5].

*Лечение ОПН, развившейся на фоне синдрома Бадда-Киари* предполагает проведение трансплантации печени, при условии исключения метастазов (II-3).

### **Лечение осложнений острой печеночной недостаточности**

После устранения воздействия этиологического фактора лечение ОПН проводится в отделении интенсивной терапии. Поскольку у большинства пациентов с ОПН развивается сосудистая дисфункция, особое значение представляет применение препаратов, улучшающих показатели гемодинамики. Показана эффективность простагландинов [35,36], которая подтверждена не во всех клинических исследованиях [37]. Некоторые авторы для улучшения показателей системного кровообращения, в том числе кровообращения в печени и ее функции при ОПН и септическом шоке, считают оправданным назначение N-ацетилцистеина [37]. Однако эти эффекты получены не во всех клинических ситуациях [39]. В некоторых исследованиях продемонстрирована неэффективность применения кортикостероидных гормонов [40,41].

*Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии (ПЭ) и повышенного внутричерепного давления (ВЧД).* Отек головного мозга и повы-

шенное ВЧД являются самыми тяжелыми осложнениями ОПН [42]. Отек может способствовать ишемическому и гипоксическому повреждению головного мозга с формированием у выживших пациентов длительного неврологического дефицита, вклинению головного мозга и летальному исходу [43]. Патогенетические механизмы данных состояний до конца не понятны. Вероятнее всего, в патологическом процессе участвуют несколько факторов, в том числе осмотические нарушения в головном мозге и изменения мозгового кровотока в связи с нарушением цереброваскулярной ауторегуляции. Ситуацию могут провоцировать воспаление и/или инфекция, а также другие факторы, которые до конца не установлены [44].

*Лечение энцефалопатии I степени* предусматривает динамическое наблюдение за уровнем сознания и создание условий для минимизации риска возникновения возбуждения. Пациенты могут лечиться в отдельной палате с индивидуальным сестринским постом, но более предпочтительным является их пребывание в ОРИТ. В случае прогрессирования ПЭ до II ст. и выше показано обследование с целью уточнения причин повышения ВЧД и нарушения ментального статуса (исключение внутричерепного кровоизлияния). С диагностической целью используется КТ, МРТ головного мозга.

При ранних стадиях ПЭ следует избегать седации пациентов (II-2, III). Трудно управляемое возбуждение может быть купировано назначением бензодиазепинов короткого действия в малых дозах.

В настоящее время существует много доказательств того, что важную патогенетическую роль в развитии церебрального отека и внутричерепной гипертензии играет аммиак. Его влияние на ЦНС продемонстрировано на моделях животных [45] и подтверждено в некоторых клинических исследованиях. На основании этих данных и предыдущем опыте лечения ПЭ у пациентов с ЦП было высказано предположение об эффективности применения лактулозы для снижения уровня аммиака, профилактики и лечения отека головного мозга. По результатам проведенных исследований установлено, что терапия лактулозой ассоциируется с небольшим увеличением продолжительности жизни, в то же время не отмечено никакой разницы в тяжести течения ПЭ или в долгосрочном прогнозе выживаемости паци-

ентов [46]. Этот факт особенно важен при планирующейся трансплантации печени. В то же время следует учитывать, что применение лактулозы может стимулировать повышенное газообразование в кишечнике и приводить к развитию дискинезии желчного пузыря, что вызывает затруднение при проведении трансплантации печени (II-2, III). Для коррекции гипераммониемии могут назначаться препараты L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в дозе 20–40 г/сут внутривенно. Гипоаммониемическое действие препарата связано со стимуляцией карбамоилфосфатсинтетазы — ведущего фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин) и глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспартат). L-орнитин и L-аспартат являются субстратами, участвующими в синтезе мочевины.

При прогрессировании ПЭ до III–IV ст. пациентам придается положение с приподнятым до 30° головным концом [[47], осуществляется интратрахеальная интубация (III), в пищевом рационе ограничивается содержание белка, продолжается коррекция гемодинамических и почечных показателей, контроль уровня глюкозы, электролитов, кислотно-основного равновесия. При развившемся желудочно-кишечном кровотечении удаляется кровь из кишечника. Необходимы частые осмотры с оценкой неврологического статуса и признаков повышенного ВЧД.

Появившиеся *судороги*, с одной стороны, можно рассматривать как манифестацию печеночной комы и повышенного ВЧД, с другой стороны, — судорожная активность самостоятельно может способствовать резкому повышению ВЧД [48], стать причиной церебральной гипоксии и отека головного мозга, поэтому требует незамедлительного купирования. Однако назначать седативные препараты при ОПН следует с осторожностью из-за нарушения их метаболизма и затруднения под их воздействием оценки психического статуса пациента. С этой целью возможно использование фенитоина и низких доз бензодиазепинов (III). Существует мнение экспертов, согласно которому фенитоин следует применять профилактически, так как судорожная активность может быть бессимптомной. Однако проведенные клинические исследования не показали благоприятного воздействия препарата на предотвращение судорог, отека головного мозга или выживаемость [49], и, следовательно, фенитоин не может быть рекомендован в

качестве профилактического противосудорожного средства.

*Лечение и профилактика повышенного ВЧД* включают постоянный мониторинг, уменьшение тактильной стимуляции (полный покой пациента), профилактику гипотензии и гипоксемии. Пока не доказали свою надежность такие методы мониторинга ВЧД, как транскраниальная доплеровская ультрасонография, спектроскопия в ближней инфракрасной области, измерение сывороточных S-110 бета и нейронспецифической эналазы [50,52,53]. До сих пор нет единого мнения о необходимости использования мониторов для определения и динамического контроля ВЧД. Так, в клиниках США мониторинг осуществляется менее чем в 50% случаев [54]. Однако учитывая, что клинические признаки повышенного ВЧД присутствуют далеко не всегда и в типичных случаях появляются только на поздних стадиях заболевания, а результаты КТ часто недостоверны и малоказательны [55], большинство специалистов считают, что без использования мониторов раннее распознавание отека головного мозга невозможно. Цель мониторинга — поддержание ВЧД на уровне ниже 15–20 мм рт. ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД — разница между средним артериальным и внутричерепным давлением) на уровне выше 50 мм рт. ст. [4,56]. Оценка этих показателей помогает успешному проведению поддерживающей терапии пациентов в ожидании восстановления достаточной массы функционирующих гепатоцитов или донорской печени, предотвращает развитие синдрома вклинения. Такой мониторинг важен перед ортотопической трансплантацией печени (рефрактерное повышение ВЧД и/или сниженное ЦПД рассматриваются как противопоказания во многих центрах), необходим во время проведения операции, когда колебания гемодинамических показателей могут стать причиной изменения давления в головном мозге, а также в раннем послеоперационном периоде [57]. Существуют клинические исследования указывающие, что при использовании мониторов можно получить полезную информацию [57] и повысить выживаемость пациентов с ОПН [58], однако контролируемых исследований, доказывающих эти факты, в настоящее время нет. Измерение уровня ВЧД может осложниться появлением внутричерепных кровоизлияний и присоединением инфекционных осложнений, особенно у больных с коагулопатией. В США наиболее ча-

сто применяют эпидуральные датчики. Показатель осложнений при этом минимален (3,8% случаев) [59]. Согласно результатам нескольких клинических исследований при использовании таких датчиков следует одновременно проводить коррекцию параметров коагуляции с использованием рекомбинантного активированного фактора VII, что позволит шире использовать мониторы в клинической практике [60].

Таким образом, у пациентов с ПЭ III и IV стадий и пациентов, готовящихся к трансплантации печени, рекомендуется мониторирование ВЧД и ЦПД (III). Желательно поддерживать уровень ВЧД ниже 20–25 мм рт. ст., ЦПД — выше 50–60 мм рт. ст. Согласно данным, полученным на пациентах с нейротравмой и отеком головного мозга, поддержание ЦПД выше 70 мм рт. ст. улучшает неврологические исходы. При отсутствии в ОРИТ мониторов необходим тщательный контроль клинических признаков интракраниальной гипертензии для раннего распознавания симптомов дислокации головного мозга (III).

Согласно данным, полученным в РКИ, внутривенное введение маннитола у больных с ОПН в короткие сроки эффективно корректировало эпизоды повышенного ВЧД [61] и коррелировало с улучшением выживаемости пациентов [62]. Поэтому для кратковременного снижения ВЧД рекомендуется назначение маннитола в дозе 0,5–1 г/кг внутривенно болюсно (можно вводить повторно 1–2 раза, при этом осмоляльность сыворотки крови должна быть не более 320 мосм/л). Однако следует учитывать, что при использовании маннитола возможно развитие гиперосмолярности или гипернатриемии, а также, при наличии сопутствующей почечной недостаточности, — перегрузки объемом, что требует дополнительного использования диализа для удаления избытка жидкости в организме [5]. Профилактическое назначение маннитола не рекомендуется (I).

Быстрым способом снижения ВЧД является гипервентиляция с редукцией  $\text{PaCO}_2$  до 25–30 мм рт. ст. [63]. В то же время, существует мнение, что вазоконстрикция, вызванная гипервентиляцией, может приводить к ухудшению церебрального отека из-за гипоксии головного мозга [64]. Несмотря на то, что гипервентиляция на выживаемость пациентов с ОПН не влияет (данные РКИ), а эффект от ее применения кратковременен [63], у небольшого количества пациентов, утративших ауторегуляцию кровотока, интракраниальное кровообращение вос-

становливается. Такой метод терапии имеет преимущества в период, когда церебральная гиперемия начинает переходить в отек головного мозга, а также в сложных клинических ситуациях жизнеугрожающей, неконтролируемой введением маннитола и другими методами, внутривенной гипертензии для предотвращения (замедления) развития синдрома вклинения [65]. Профилактическое использование гипервентиляции не рекомендуется (I).

Для предупреждения повышения уровня ВЧД у пациентов с ОПН и тяжелой ПЭ может использоваться введение 30% гипертонического раствора хлорида натрия до достижения и поддержания гипернатриемии [66]. Однако преимуществ по улучшению выживаемости в исследовании продемонстрировано не было. Роль гипертонического раствора хлорида натрия как метода профилактики требует подтверждения при проведении более крупных РКИ.

При лечении рефрактерной интракраниальной гипертензии, особенно когда она не контролируется другими способами, могут использоваться короткодействующие барбитураты (теопентал или пентобарбитал), которые эффективно снижают ВЧД (III). Однако их использование часто ограничивает выраженная системная гипотензия, что может потребовать дополнительных мер по поддержанию адекватного среднего АД [67].

Глюкокортикостероиды часто используют для предотвращения и лечения повышенного ВЧД, обусловленного опухолями мозга и некоторыми инфекциями ЦНС. Однако в контролируемом исследовании у пациентов с ОПН не было показано преимуществ в отношении контроля отека мозга или улучшения выживаемости [62]. В связи с этим у больных с ОПН не рекомендуется назначать кортикостероиды для контроля повышенного ВЧД (I).

Умеренная гипотермия (32–34 °C) может предотвращать или контролировать повышение ВЧД у пациентов с ОПН. Эффекты были доказаны в экспериментальных моделях на животных [68,69], возможно за счет предотвращения развития гиперемии, изменения метаболизма аммиака в головном мозге или глюкозы, или из-за комбинации механизмов. В то же время, эффекты гипотермии у пациентов с ОПН не изучались в РКИ, однако небольшой клинический опыт их подтверждающий существует [70]. Возможные неблагоприятные эффекты гипотермии включают возрастание риска раз-

вития инфекционных осложнений, нарушения коагуляции и возникновение сердечных аритмий [71].

*Лечение и профилактика инфекционных осложнений.* У всех пациентов с ОПН имеется потенциальный риск развития бактериальной [72], грибковой [72] инфекции и сепсиса, которые могут препятствовать проведению трансплантации печени или осложнять послеоперационный период. Некоторые исследования доказывают связь между инфекцией и/или системной воспалительной реакцией (СВР) и прогрессированием ПЭ до более глубокой стадии [74]. Поэтому при ОПН следует более тщательно отслеживать развитие инфекционных осложнений, своевременно и быстро начинать антибактериальную или противогрибковую терапию. Для диагностики инфекционных осложнений следует проводить посевы мочи, мокроты и крови с целью раннего назначения адекватной антибиотикотерапии (II-2, III). Антибиотики и противогрибковые средства могут использоваться профилактически, однако улучшения общих исходов заболевания при этом не отмечено (II-2, III).

*Лечение и профилактика развития коагулопатии.* ОПН часто сопровождается повышенным риском развития кровотечений. У больных наблюдается снижение синтеза факторов коагуляции, увеличение потребления факторов свертывания, снижение уровня тромбоцитов до  $100\ 000/\text{мм}^3$  и менее. Нет единого мнения относительно профилактического использования у пациентов с тромбоцитопенией и ОПН тромбоцитарной массы. Обычно безопасным считается количество тромбоцитов  $10\ 000/\text{мм}^3$  при условии отсутствия у больного кровотечения [75]. В случаях проведения инвазивных процедур уровень тромбоцитов должен быть не ниже  $50\ 000\text{--}70\ 000/\text{мм}^3$  [76]. Однако некоторые эксперты критическим считают количество тромбоцитов  $15\text{--}20\ 000/\text{мм}^3$ , особенно при наличии сепсиса и/или инфекционных осложнений [76]. При развившемся кровотечении тромбоцитарная масса должна переливаться при количестве тромбоцитов ниже  $50\ 000/\text{мм}^3$ . Таким образом, заместительная терапия при тромбоцитопении и/или удлинненном протромбиновом времени рекомендована только в случае развития кровотечения или перед инвазивными процедурами (III).

При отсутствии у больного кровотечений свежемороженая плазма не используется [77], так как ее введение может сопровождаться

повышением ОЦК и вызывать отек головного мозга. Исключение составляют случаи глубокой коагулопатии (международное нормализованное отношение [МНО]  $>7$ ) и ситуации, когда пациенту требуется проведение инвазивных процедур с лечебной или диагностической целью. Назначение свежемороженой плазмы обязательно при развившемся кровотечении и удлинненном протромбиновом времени (до 1,5 с и более). При риске развития коагулопатии профилактически назначается витамин К в дозе 5–10 мг подкожно.

Кроме того, при ОПН для лечения коагулопатии может быть использован рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa). Проведенное небольшое нерандомизированное исследование обнаружило, что назначение его в комбинации со свежемороженой плазмой является предпочтительным и может быть использовано у пациентов с ОПН и коагулопатией при проведении инвазивных процедур, а также при наличии почечной недостаточности с перегрузкой объемом. Однако эффективность использования rFVIIa требует дальнейшего изучения.

*Лечение острой почечной недостаточности.* Острая почечная недостаточность может развиваться из-за дегидратации, гепаторенального синдрома или острого тубулярного некроза [79]. Хотя от нее умирает небольшое количество пациентов, это осложнение повышает общую смертность и может быть предиктором более тяжелого прогноза ОПН [2,79]. Терапия должна быть направлена на защиту функции почек путем восстановления адекватной гемодинамики. При наличии показаний пациенты должны переводиться на постоянный гемодиализ (I), так как по данным РКИ постоянный курс предпочтительнее по сравнению с прерывистым: удается достичь более постоянных кардиоваскулярных и интракраниальных гемодинамических параметров. Для коррекции острой почечной недостаточности необходимо тщательно контролировать водный баланс и поддерживать адекватный объем циркулирующей крови (III). Пациентам с нестабильной гемодинамикой для контроля адекватности восполнения ОЦК показана катетеризация легочной артерии (III). Если после восполнения ОЦК среднее АД не достигает уровня 50–60 мм рт. ст., показано введение вазопрессорных аминов (адреналин, норэпинефрин или допамин). Вазопрессин для стабилизации гемодинамики не используется (III, II-1).

*Лечение и профилактика метаболических нарушений.* У пациентов с ОПН могут развиваться как алкалоз, так и ацидоз. Лучшая профилактика и лечение метаболических нарушений — раннее выявление причин их возникновения. Так, гипогликемия должна корректироваться непрерывным внутривенным введением глюкозы, тем более что ее клинические проявления могут маскироваться признаками развившейся ПЭ. Контроля и коррекции требуют уровни электролитов крови. Очень важен нутритивный статус пациентов. Поэтому в наиболее ранние сроки налаживают энтеральное питание. При этом не следует строго ограничивать количество белка в пище: в большинстве случаев обоснованным является употребление его 60 г в день. Не показали преимущества перед другими энтеральными препаратами аминокислоты с разветвленной цепью [80]. Если энтеральное питание противопоказано (например, при тяжелом панкреатите), должно быть налажено парентеральное. Однако в этом случае следует учитывать риск развития инфекционных осложнений и прежде всего грибкового генеза. Энтеральное и парентеральное [81] питание могут снижать риск развития кровотечения из стрессорных язв ЖКТ у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Таким образом, у пациентов с ОПН должен тщательно контролироваться метаболический гомеостаз (в динамике определяют показатели глюкозы, калия, магния, фосфатов) и нутритивный статус. В случае необходимости проводится их коррекция (III).

*Лечение и профилактика кровотечений.* Кровотечение из ЖКТ — частое осложнение у пациентов с ОПН. Большое когортное мультицентровое исследование показало, что наиболее значимыми факторами риска развития кровотечения у пациентов в критическом состоянии любого типа является ИВЛ в течение более 48 ч и развивающаяся коагулопатия [81]. Дополнительные факторы риска, по сообщениям небольших исследований, включают печеночную и почечную недостаточность, сепсис, шок и некоторые другие состояния [82]. Для профилактики кровотечений из ЖКТ уже давно используются блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин), эффективность которых подтверждена в нескольких исследованиях [83–85]. Во многих исследованиях обосновано назначение сукральфата, который снижает риск развития кровотечений из ЖКТ, и, кроме того (по сравнению с  $H_2$ -блокаторами), снижает риск

развития нозокомиальных пневмоний [86]. В одном из проведенных хорошо организованных исследований на 1200 пациентах оценивалась эффективность ранитидина и сукральфата у пациентов, находившихся на ИВЛ. Было показано, что ранитидин (а не сукральфат) снижает риск развития клинически значимых кровотечений, а количество случаев развившихся пневмоний было одинаковым в обеих группах [85]. Существуют ограниченные исследования по использованию ингибиторов протонной помпы (ИПП) в качестве профилактических средств риска развития кровотечений из ЖКТ, которые продемонстрировали эффективность в коррекции повышенного pH желудочного сока [86,87]. В 2 исследованиях не обнаружили значимого профилактического эффекта развития кровотечений у пациентов, находящихся на ИВЛ, и леченных ИПП [86]. Однако размеры исследований могли исказить достоверность полученных результатов. Таким образом, эффективность  $H_2$ -блокаторов была доказана в нескольких исследованиях, однако нельзя полностью отвергать защитный эффект и у ИПП. Для окончательного подтверждения этого факта требуется проведение дальнейших исследований. Сукральфат может применяться как препарат резерва.

Таким образом, пациентам с ОПН, находящимся в отделении интенсивной терапии, должны быть назначены с профилактической целью блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов или ИПП. Как препарат терапии второй линии может рассматриваться сукральфат (I, III).

Пациентам с ОПН и прогностическими показателями, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода, показано проведение экстренной трансплантации печени (II-3).

## Литература

- [1] Eddy D.M. A manual for assessing health practices and designing practice guidelines. Philadelphia: American College of Physicians, 1992.
- [2] Position and policy statement: American Gastroenterological Association policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 108. — P. 925–926.
- [3] Woolf S.H., Sox H.C. The expert panel on preventive services: continuing the work of the USPSTF // *Am. J. Prev. Med.* — 1991. — Vol. 7. — P. 326–330.
- [4] Hoofnagle J.H., Carithers R.L., Sapiro C., Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop // *HepatoL.* — 1995. — Vol. 21. — P. 240–252.
- [5] Polson J., Lee M.W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure // *HepatoL.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1179–1197.

- [6] Trey C., Davidson C.S. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Diseases*. New York: Grune & Stratton, 1970. — P. 282–298.
- [7] Schiodt F.V., Davern T.A., Shakil O., McGuire B., Samuel G., Lee W.M. Viral hepatitis-related acute liver failure // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 448–453.
- [8] Peters D.J., Greene W.H., Ruggiero F., McGarrity T.J. Herpes simplex-induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 2399–2404.
- [9] *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* — 12<sup>th</sup> edition / Ed. By J.S. Dooley, A.S.F. Look, A.K. Burroughs, E. J. Heathcote, WILEY-BLACKWELL, 2011. — 771 p.
- [10] Roberts E.A., Schilsky M.L. AASLD Practice guidelines: A practice guideline on Wilson disease // *HepatoL.* — 2003. — Vol. 37. — P. 1475–1492.
- [11] Berman D.H., Leventhal R.I., Gavaler J.S., Cadoff E.M., Van Thiel D.H. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure // *Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 100. — P. 1129–1134.
- [12] Dalton T.A., Berry R.S. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 93. — P. 102–104.
- [13] Silva M.O., Roth D., Reddy K.R., Fernandez J.A., Albores-Saavedra J., Schiff E.R. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication // *J. HepatoL.* — 1991. — Vol. 12. — P. 312–315.
- [14] Kamijo Y., Soma K., Nishida M., Namera A., Ohwada T. Acute liver failure following intravenous methamphetamine // *Vet. Hum. Toxicol.* — 2002. — Vol. 44. — P. 216–217.
- [15] Hoffman B.J., Pate M.B., Marsh W.H., Lee W.M. Cardiomyopathy unrecognized as a cause of hepatic failure // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 12. — P. 306–309.
- [16] Ringe B., Lang H., Oldhafer K-J, Gebel M., Flemming P., Georgii A., Borst H.G., Pichlmayr R. Which is the test surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single center experience with 50 patients // *HepatoL.* — 1995. — Vol. 21. — P. 1337–1344.
- [17] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 142. — P. 159–167.
- [18] Ockner A.S., Brunt E.M., Cohn S.M., Krul E.S., Hanto D.W., Peters M.G. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation // *HepatoL.* — 1990. — Vol. 11. — P. 59–64.
- [19] Kisloff B., Schaffer G. Fulminant hepatic failure secondary to congestive heart failure // *Dig. Dis. Sci.* — 1976. — Vol. 21. — P. 895–900.
- [20] Lowenthal A., Tur-Kaspa R., Brower R.G., Almog Y. Acute liver failure complicating ductal breast carcinoma: two cases and literature review. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1095–1096.
- [21] Montero J.L., Muntane J., de las Heras S., Ortega R., Fraga E., De la Mata M. Acute liver failure caused by hepatic melanoma infiltration // *J. HepatoL.* — 2002. — Vol. 37. — P. 540–541.
- [22] Agarwal K., Jones D.E., Burt A.D., Hudson M., James O.F. Metastatic breast carcinoma presenting as acute liver failure and portal hypertension // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 750–751.
- [23] Ware A.J., Jones R.E., Shorey J.W., Combes B. A controlled trial of steroid therapy in massive hepatic necrosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1974. — Vol. 62. — P. 130–133.
- [24] Lee W.C., Wu M.J., Cheng C.H., Chen C.H., Shu K.H., Lian J.D. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1074–1081.
- [25] Lok A.S.F., McMahon B.J. AASLD Practice Guideline, Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations // *HepatoL.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1–5.
- [26] Sato R.L., Wong J.J., Sumida S.M., Marn R.Y., Enoki N.R., Yamamoto L.G. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose // *Am. J. Emerg. Med.* — 2003. — Vol. 21. — P. 189–191.
- [27] Douglas A.P., Hamlyn A.N., James O. Controlled trial of cysteamine in treatment of acute paracetamol (acetaminophen) poisoning // *Lancet.* — 1976. — Vol. 1. — P. 111–115.
- [28] Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A., Forbes A., Gove C., Alexander G.J. et al. A prospective controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in paracetamol-induced fulminant hepatic failure // *BMJ.* — 1991. — 303. — Vol. 1024–1029.
- [29] Rengstorff D.S., Osorio R.W., Bonacini M. Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation // *Clinical Gastroenterol. HepatoL.* — 2003. — Vol. 1. — P. 392–396.
- [30] Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M., Thaler H. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin // *Human Toxicol.* — 1983. — Vol. 2. — P. 183–195.
- [31] Montanini S., Sinardi D., Pratico C., Sinardi A.U., Trimarchi G. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients // *Arzneimittelforschung.* — 1999. — Vol. 49. — P. 1044–1047.
- [32] Schneider S.M., Michelson E.A., Vanscoy G. Failure of N-acetylcysteine to reduce alpha amanitin toxicity // *J. Appl. Toxicol.* — 1992. — Vol. 12. — P. 141–142.
- [33] Enjalbert F., Rapior S., Nouguiere-Soule J., Guillon S., Amouroux N., Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 715–757.
- [34] Broussard C.N., Aggarwal A., Lacey S.R., Post A.B., Gramlich T., Henderson M., Younossi Z.M. Mushroom poisoning - from diarrhea to liver transplantation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 3195–3198.
- [35] Sinclair S.B., Levy G.A. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 791–800.
- [36] Sterling R.K., Luketic V.A., Sanyal A.J., Shiffman M.L. Treatment of fulminant hepatic failure with intravenous prostaglandin E1 // *Liver Transpl. Surg.* — 1998. — Vol. 4. — P. 424–431.
- [37] Harrison P.M., Wendon J.A., Gimson A.E.S., Alexander G.J., Williams R. Improvement by acetylcysteine of haemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1852–1858.
- [38] Walsh T.S., Hopton P., Philips B.J., Mackenzie S.J., Lee A. The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure // *HepatoL.* — 1998. — Vol. 27. — P. 1332–1340.
- [39] Ware A.J., D'Agostino A.N., Combes B. Cerebral edema: A major complication of massive hepatic necrosis // *Gastroenterol.* — 1971. — Vol. 61. — P. 877–884.
- [40] EASL Study Group. Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure // *Gut.* — 1979. — Vol. 20. — P. 620–623.
- [41] Rakela J., Mosley J.W., Edwards V.M., Govindarajan S., Alpert E. A doubleblind randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1223–1228.
- [42] O'Brien C.J., Wise R.J.S., O'Grady J.G., Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 93–95.
- [43] Vaquero J., Chung C., Cahill M.E., Blei A.T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure // *Semin. Liver Dis.* — 2003. — Vol. 23. — P. 259–269.
- [44] Munoz S.J. Difficult management problems in fulminant hepatic failure // *Semin. Liver Dis.* — 1993. — Vol. 13. — P. 395–413.

- [45] Alba L., Hay J.E., Angulo P., Lee W.M. Lactulose therapy in acute liver failure // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 33A
- [46] Wijkicks E.F.M., Nyberg S.L. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure // *Transplant. Proc.* – 2002. – Vol. 34. – P. 1220-1222.
- [47] Gabor A.J., Brooks A.G., Scobey R.P., Parsons G.H. Intracranial pressure during epileptic seizures // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1984. – Vol. 57. – P. 497-506.
- [48] Ellis A.J., Wendon J.A., Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial // *Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 536-541.
- [49] Hay J.E., McGuire B., Ostapowicz G., Lee W.M. Management of fulminant hepatic failure in the USA: Results from a survey of 14 liver transplant programs // *Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 120. – P. 542A.
- [50] Nielsen H.B., Tofteng F., Wang L.P., Larsen F.S. Cerebral oxygenation determined by near-infrared spectrophotometry in patients with fulminant hepatic failure // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38:188-192.
- [51] Czaja A.J., Freese D.K. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis // *Hepatol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 479-497.
- [52] Strauss G.I., Christiansen M., Moller K., Clemmesen J.O., Larsen F.S., Knudsen G.M. S-100b and neuron-specific enolase in patients with fulminant hepatic failure // *Liver Transpl.* – 2001. – Vol. 7. – P. 964-970.
- [53] Tofteng F., Jorgensen L., Hansen B.A., Ott P., Kondrup J., Larsen F.S. Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure // *Hepatol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 1333-1340.
- [54] Munoz S.J., Robinson M., Northrup B., Bell R., Moritz M., Jarrell B., Martin P., Maddrey W.C. Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure // *Hepatol.* – 1991. – Vol. 13. – P. 209-212.
- [55] Larsen F.S., Hansen B.A., Ejlersen E., Secher N.H., Clemmesen J.O., Tygstrup N., Knudsen G.M. Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial doppler sonography during high-volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. Vol. 8. – P. 261-265.
- [56] Rosner M.J., Rosner S.D., Johnson A.J. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results // *J. Neurosurg.* – 1995. – 83. – P. 949-962.
- [57] McCashland T.M., Shaw B.W., Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure // *Semin. Liver Dis.* – 1996. – Vol. 16. – P. 427-433.
- [58] Blei A.T., Olafsson S., Webster S., Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 157-158.
- [59] Shami V.M., Caldwell S.H., Hespenheide E.E., Arseneau K.O., Bickston S.J., Macik B.G. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – P. 138-143.
- [60] Donovan J.P., Shaw B.W., Langnas A.N., Sorrell M.F. Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring // *Hepatol.* – 1992. – Vol. 16. – P. 267-268.
- [61] Canalese J., Gimson A.E.S., Davis C., Mellon P.J., Davis M., Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure // *Gut.* – 1982. – Vol. 23. – P. 625-629.
- [62] Laffey J.G., Kavanagh B.P. Hypocapnia // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 43-53.
- [63] Strauss G., Hansen B.A., Knudsen G.M., Larsen F.S. Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 199-203.
- [64] Murphy N., Auzinger G., Bernal W., Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure // *Hepatol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 464-470.
- [65] Ellis A., Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: Pathophysiology and management // *Semin. Liver Dis.* – 1996. – Vol. 16. – P. 379-387.
- [66] Forbes A., Alexander G.J., O'Grady J.G., Keays R., Gullan R., Dawling S., Williams R. Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure // *Hepatol.* – 1989. – Vol. 10. – P. 306-310.
- [67] Traber P.G., Ganger D.R., Blei A.T. Brain edema in rabbits with galactosamine-induced fulminant hepatitis. Regional differences and effects on intracranial pressure // *Gastroenterol.* – 1986. – Vol. 91. – P. 1347-1356.
- [68] Chatauret N., Rose C., Therien G., Pannunzio M., Butterworth R.F. Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure // *Metab. Brain Dis.* – 2001. – Vol. 16. – P. 95-102.
- [69] Rose C., Michalak A., Pannunzio M., Chatauret N., Rambaldi A., Butterworth R.F. Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with acute liver failure // *Hepatol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 872-877.
- [70] Jalan R., Damink S.W.M.O., Deutz N.E., Lee A., Hayes P.C. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure // *Transplant.* – 2003. – Vol. 75. – P. 2034-2039.
- [71] Rolando N., Harvey F., Brahm J., Philpott-Howard J., Alexander G., Gimson A., Casewell M., Fagan E., Williams R. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients // *Hepatol.* – 1990. – Vol. 11. – P. 49-53.
- [72] Rolando N., Harvey F., Brahm J., Philpott-Howard J., Alexander G., Casewell M., Fagan E., Williams R. Fungal infection: a common, unrecognized complication of acute liver failure // *J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 1-9.
- [73] Rolando N., Gimson A., Wade J., Philpott-Howard J., Casewell M., Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure // *Hepatol.* – 1993. – Vol. 17. – P. 196-201.
- [74] Kodakar S.K., Gopal P.B., Wendon J.A. Intracranial pressure is related to body temperature in acute liver failure // *Liver Transpl.* – 2001. – Vol. 7. – P. 87.
- [75] Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., Marshall J.C., Leasa D., Hall R. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 377-381.
- [76] Heckman K.D., Weiner G.J., Davis C.S., Strauss R.G., Jones M.P., Burns C.P. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult leukemia; 10,000/mm<sup>3</sup> versus 20,000/mm<sup>3</sup> // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1143-1149.
- [77] Drews R., Weinberger S. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 347-351.
- [78] Tepel M., Van der Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W. Prevention of radio-contrast-agent-induced reductions in renal function by N-acetylcysteine // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 180-184.
- [79] Cobden I., Record C.O., Ward M.K., Kerr D.N.S. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage // *BMJ.* – 1982. – Vol. 284. – P. 21-22.
- [80] Ruiz-Santana S., Ortiz E., Gonzales B., Bolanos J., Ruiz-Santana A.-J., Manzano J.L. Stress-induced gastrointestinal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: Frequency, complications, and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol. 19. – P. 887-891.
- [81] Martin L.F., Booth F.V.M., Reines D., Deysach L.G., Kochman R.L., Erhardt L.J., Geis G.S. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 215. – P. 332-337.



- [82] Shuman R.B., Schuster D.P., Zuckerman G.R. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: a reappraisal // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 106. – P. 562–567.
- [83] Macdougall B.R., Bailey R.J., Williams R. H<sub>2</sub>-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Two controlled trials // *Lancet.* – 1977. – Vol. 1. – P. 617–619.
- [84] Cook D., Guyatt G., Marshall J., Leasa D., Fuller H., Hall R., Peters S., Rutledge F., Griffith L., McLellan A., Wood G., Kirby A. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Critical Care Trials Group // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 791–797.
- [85] Driks M.R., Craven D.E., Celli B.R., Manning M., Burke R.A., Garvin G.M., Kunches L.M., Farber H.W., Wedel S.A., McCabe W.R. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 1376–1382.
- [86] Lasky M.R., Metzler M.H., Phillips J.O. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleed hging from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients // *J. Trauma.* – 1998. – Vol. 44. – P. 527–533.
- [87] Clemmesen J.O., Galatius S., Skak C., Dalgaard P., Larsen F.S., Ott P. The effect of increasing blood pressure with dopamine on systemic, splanchnic, and lower extremity hemodynamics in patients with acute liver failure // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 921–927.

## Контактная информация

### *Corresponding author*

**Лукашик Светлана Петровна, к.м.н.**

Доцент кафедры инфекционных болезней  
ГВУУ «Белорусский государственный медицинский университет»  
220116, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Дзержинского, д. 83.  
эл. почта: [Svetlanalukashik@mail.ru](mailto:Svetlanalukashik@mail.ru)

**Карпов Игорь Александрович, д.м.н., профессор**

заведующий кафедрой инфекционных болезней  
ГВУУ «Белорусский государственный медицинский университет»  
220116, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Дзержинского, д. 83.  
эл. почта: [igorkarpov57@mail.ru](mailto:igorkarpov57@mail.ru)

**Яговдик-Тележная Елена Николаевна, к.м.н.**

Доцент кафедры инфекционных болезней  
ГВУУ «Белорусский государственный медицинский университет»  
220116, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Дзержинского, д. 83.

**Юркевич Игорь Викторович**

Первый заместитель председателя  
Комитета здравоохранения Мингорисполкома.  
Республика Беларусь, г. Минск, ул. Маяковского, д. 22, стр. 2.

**Lukashyk Svetlana Petrovna, PhD**

Assistant of professor of infection diseases department  
Belarussian State Medical University  
220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzinski str., 83.  
e-mail: [Svetlanalukashik@mail.ru](mailto:Svetlanalukashik@mail.ru)

**Prof. Karpov Igor Aleksandrovich, MD**

Head of infection diseases department  
Belarussian state medical university  
220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzinski str., 83.  
e-mail: [igorkarpov57@mail.ru](mailto:igorkarpov57@mail.ru)

**Yagovdik-Telezhnaya Alena Nikolaevna, PhD**

Assistant of professor of infection diseases department  
220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzinski str., 83.

**Yurkevish Igor Viktorovich**

1<sup>st</sup> deputy chief  
Committee on health Minsk  
Republic of Belarus, Minsk, Mayakovskogo str., 22, bld. 2.

## Диагностика хронического вирусного гепатита

И.А. Морозов, Л.Ю. Ильченко, И.В. Гордейчук

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва

**Краткий обзор** В лекции систематизируются данные о современных методах клинической, лабораторной и инструментальной диагностики вирусных гепатитов, даются понятия о скрытой форме вирусной инфекции и сложностях, которые возникают в процессе наблюдения за такими пациентами.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, этиология, диагностика

### Abstract

#### Diagnostics of chronic hepatitis

I.A. Morozov, L.Yu. Ilchenko, I.V. Gordeychuk

FSBI «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» RAMS

In this lecture we systemize modern methods of clinical, laboratory and instrumental diagnostics of chronic hepatitis and review the concept of occult viral infection and difficulties in management of such patients.

**Key words:** chronic viral hepatitis, etiology, diagnostics

### Эпидемиология и классификация вирусных гепатитов

Среди нетоксических этиологических факторов, приводящих к развитию хронических заболеваний печени (ХЗП), преобладают вирусы гепатитов (гепатотропные вирусы). Работа в области вирусологии, иммунологии, молекулярной биологии и генетики, проведенная за последние несколько десятилетий, позволила определить основные эпидемиологические, клинические и морфологические проявления инфекций, вызываемых гепатотропными вирусами, а также разработать этиотропную терапию.

Однако проблема вирусных болезней печени в настоящее время сохраняет свою чрезвычайную актуальность в связи с широким распространением ее основных форм и огромной медико-социальной значимостью. Во всех развитых странах наблюдается стремительное увеличение количества пациентов с хронической патологией печени в разных возрастных группах.

В настоящее время антитела к антигенам вируса гепатита В (ВГВ, HBV) выявляются примерно у 2 млрд. человек по всему миру, среди них у 300–400 млн. диагностирован хронический гепатит В. При этом по разным оценкам до 25% лиц, инфицированных HBV, умирает в течение жизни от таких осложнений данного заболевания, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Около 170 млн.

жителей нашей планеты инфицированы вирусом гепатита С (ВГС, HCV).

В Российской Федерации (РФ), по данным Роспотребнадзора, более 5 млн. лиц, инфицированы ВГВ, 5–7 млн. человек страдают хроническим гепатитом С (ХГС), свыше 800 тыс. человек — хроническим гепатитом D (ХГД). У пациентов с ЦП в исходе хронического вирусного гепатита (ХВГ) в 4–6% случаев формируется ГЦК.

В 2004–2012 гг. проявления эпидемического процесса по вирусным гепатитам в РФ приобрели принципиально новый качественный характер: отмечено продолжающееся снижение заболеваемости острыми формами сочеталось с увеличением регистрации клинически выраженных случаев ХВГ.

Классификация ХГ и ЦП была разработана и предложена Международной рабочей группой, включающей более 90 ведущих специалистов мира, при поддержке консультативных советов и плановых комитетов Всемирного конгресса гастроэнтерологов (WCOG) в Лос-Анджелесе (1994 г.). Эта классификация опирается преимущественно на морфоэтиологические принципы: требуется указание этиологии, степени активности гепатита и выраженности фиброза в печени [1].

Активность гепатита характеризуют: количество обострений в течение заболевания, интенсивность паренхиматозной желтухи, биохимические

мические показатели воспаления и цитолиза, а также выраженность инфильтративных и некротических изменений в печени [2,3].

Стадия ХЗП определяется клиническими признаками декомпенсации, выраженностью и локализацией фиброза, а также сохранностью долькового строения печени по данным гистологического исследования [4,5].

Согласно Международной классификации болезней (МКБ) печени, ХГ — это полиэтиологическое воспалительное заболевание печени, продолжающееся без улучшения клинико-лабораторных и морфологических изменений в течение не менее 6 месяцев, характеризующееся гистио- и лимфоплазмноклеточной инфильтрацией портальных трактов, гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, перипортальным или портосептальным фиброзом в сочетании с дистрофией печеночных клеток при сохранении дольковой структуры печени.

Хронический вирусный гепатит — синдром, характеризуемый постоянными и неустойчивыми болевыми сигналами печени с гистологическими признаками воспаления и гепатоцеллюлярным некрозом. Он определяется как хронический, если клинические симптомы наблюдаются в течение 6 месяцев и более, вызывается, прежде всего, гепатотропными вирусами В, С и D.

В МКБ 10 выделяют:

**V18.1** — Хронический вирусный гепатит В

**V18.0** — Хронический вирусный гепатит В с D-антигеном или хронический вирусный гепатит D

**V18.2** — Хронический вирусный гепатит С

**V18.8** — Хронический вирусный гепатит не характеризуемый иным образом

### **Клиническая симптоматика хронического вирусного гепатита**

Симптомы ХГ неопределенны, неспецифичны, слабо выражены. ХГ может сопровождаться перемежающейся лихорадкой, но чаще развивается в ее отсутствие. Поэтому большинство случаев ХГ идентифицируется случайно, например, в процессе диспансеризации или при тщательном обследовании больного по поводу другого заболевания. В ряде случаев указанные симптомы не развиваются до тех пор, пока не формируется ЦП. Усталость является самым общим симптомом и часто ошибочно припи-

сывается другим причинам, например, повышенному артериальному давлению или возрастным изменениям организма. Другие, менее общие симптомы, включают: слабо выраженный дискомфорт в верхнем квадранте живота, снижение аппетита, тошноту, иногда миалгии и артралгии. Симптомы не соотносятся с уровнем активности аминотрансминаз или с гистологическими изменениями, но, вероятно, связаны с повышением продукции провоспалительных цитокинов.

Клинические проявления могут становиться более заметными с развитием ЦП и/или ГЦК, и к ним часто присоединяются дополнительные признаки, как например: желтуха, анорексия, потеря веса, абдоминальная боль, кожный зуд, легко возникающие синяки, вздутие живота, отеки нижних конечностей, желудочно-кишечное кровотечение и печеночная энцефалопатия.

В небольшом проценте случаев, возможны внепеченочные манифестации, присутствие которых свидетельствует об особенностях течения хронического вирусного гепатита. При вирусных гепатитах В и С (ГВ и ГС) с разной частотой диагностируются: васкулит и пурпура (при смешанной эссенциальной криоглобулинемии), мембранопротрофиеративный или мембранозный гломерулонефрит, кожная порфирия, плоский лишай, лимфома, синдром Шегрена, заболевания щитовидной железы, инсулинорезистентность с возможным развитием сахарного диабета 2 типа и др. [6].

### **Физикальные данные (данные осмотра) при хроническом вирусном гепатите**

При осмотре, как правило, не выявляются патологические признаки или обнаруживаются минимальные проявления болезни печени. У некоторых пациентов отмечается лишь незначительная гепатомегалия или увеличенная левая доля печени. Паукообразные ангиомы и ладонная эритема могут наблюдаться при продвинутых стадиях фиброза и в острой фазе заболевания. Желтушность склер и кожи является редким проявлением за исключением случаев печеночной дисфункции или серьезного обострения. Желтуха обычно означает развитие ЦП, нередко сопровождается спленомегалией, тромбоцитопенией, нарастанием мышечной слабости, асцитом, периферическими отеками, гинекомастией.

## Маркеры вирусов гепатитов и их интерпретация. Особенности забора материала

Лабораторная диагностика инфекций, вызываемых вирусами гепатитов, основана на определении вирусных нуклеиновых кислот, специфических антигенов или антител к ним в сыворотке или плазме крови, фекалиях (при гепати-

тах, вызываемых вирусами гепатитов А–Е) или ткани печени пациентов.

### Маркеры вируса гепатита В

Основными маркерами HBV и его инфицирования являются HBsAg, анти-HBs, anti-HBc IgM и IgG, HBeAg, anti-HBe и HBVDNA. Сочетание обнаруженных маркеров характерно для различных этапов острого ГВ (ОГВ) и ХГВ (табл. 1.).

**Таблица 1.** Профиль серологических маркеров инфицирования ВГВ и их интерпретация

Интерпретация	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc		HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA
			IgM	IgG			
ОГВ (поздний инкубационный период)	+	-	-	-	-	-	+++
ОГВ (первые проявления заболевания)	+	-	-	-	+	-	+++
ОГВ (разгар заболевания)	+	-	+	+	+	-	+++
Фульминантный ГВ	-	-	+	-	-	-	+
Серологическое «окно» в фазе реконвалесценции	-	-	+	+	-	+	+
Реконвалесценция	-	+	-	+	-	+	-
HBeAg (+) ХГВ	+	-	-	+	+	-	+++
HBeAg (-) ХГВ	+	-	-	+	-	+	++
Обострение ХГВ; реактивация HBV-инфекции	+	-	+/-	+	+/-	+/-	++
Иммунитет после перенесенного ГВ	-	+	-	+	-	+/-	-
Иммунитет после вакцинации	-	+	-	-	-	-	-

До недавнего времени считалось, что клинически HBV-инфекция может протекать в форме ОГВ или ХГВ, или же как длительное «носительство» поверхностного антигена HBV (HBsAg) в отсутствие клинически выраженного гепатита. Однако было показано, что HBV DNA может определяться в сыворотке крови и ткани печени пациентов, у которых доступными методами не выявлялся HBsAg. Это явление получило название «скрытая (латентная) HBV-инфекция».

Скрытая HBV-инфекция является актуальной проблемой здравоохранения. Наибольшую значимость она представляет для службы крови и трансплантологии по причине возможной трансмиссии HBV от доноров, у которых заболевание не выявляется ни при клиническом обследовании, ни при исследовании сыворотки крови на HBsAg.

Скрытая HBV-инфекция наиболее часто встречается у пациентов, перенесших ОГВ или имевших ХГВ и утративших HBsAg, у лиц с высоким риском инфицирования ГВ (инфицированных другими вирусами с парентеральной

передачей [HCV, HIV и др.], проживающих на территории, эндемичной по ГВ и т.д.), а у пациентов с ХГ неустановленной этиологии.

В большинстве наблюдавшихся случаев скрытой HBV-инфекции в сыворотках крови пациентов, как правило, присутствовали anti-HBc, что свидетельствует в пользу высказываемых ранее предположений о том, что длительная персистенция anti-HBc в отсутствие HBsAg является признаком вирусной репликации на низком уровне. Существенные расхождения в получаемых данных о распространенности скрытой HBV-инфекции связаны с использованием при определении HBsAg и HBV DNA методов с различной чувствительностью. Наиболее современные из применяемых тест-систем для иммуноферментного определения HBsAg позволяют детектировать его в сыворотке крови в концентрации 0,01 нг/мл. Кроме того, вероятность выявления скрытой HBV-инфекции значительно повышается, если детекция HBV DNA производится непосредственно в гепатоцитах, однако молекулярное исследование биоптатов печени производится достаточно редко.

**Маркеры вируса гепатита дельта**

Основные маркеры инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта (ВГД, HDV) представлены в таблице 2. Большое значение в дифференциальной диагностике дельта-инфекции придают

исследованию сыворотки крови на anti-HBc IgM, которые обнаруживаются, как правило, только при ко-инфекции HBV/HDV и не встречаются при суперинфекции HDV у пациентов с ХГВ.

**Таблица 2.** Маркеры HDV- и HBV-инфекций при различных клинических формах [7]

Клиническая форма	Маркеры HDV-инфекции			Маркеры HBV-инфекции				
	Anti-HDV IgM	anti-HDV IgG	HDV RNA	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	HBV DNA
<b>В сыворотке крови</b>								
HBV+HDV	+	+	+	+	+	-	+	+ (>20 000 МЕ/мл)
ХГВ и суперинфекция HDV	+	+	+	+	-	+	-	+/- (<2 000 ММЕ/мл)
ХГД с репликацией HDV	+	+	+ (10 <sup>5</sup> -10 <sup>7</sup> копий/мл)	+	-	+	-	+/- (<2 000 МЕ/мл)
ХГД с репликацией HDV и HBV	+	+	+ (10 <sup>5</sup> -10 <sup>7</sup> копий/мл)	+	-	+	-	+/- (>2 000 МЕ/мл)
Цирроз печени HBV+HDV	+/-	+	+/- (10 <sup>5</sup> -10 <sup>7</sup> копий/мл)	+	-	+	-	+/- (<2 000 МЕ/мл)
Реконвалесценция после HBV+HDV	-	+	-	+	-	+	-	-
<b>В ткани печени</b>								
	HDAg		HDV RNA	HBsAg	HBeAg		DNA HBV	
ХГ HBV+HDV	+		+	+	-/+		-/+	

В мире в настоящее время отсутствуют стандартизированные тест-системы для количественной оценки HDV RNA; определение HDAg и анти-ВГД IgM проводится лишь в специализированных лабораториях.

Скрытая (латентная) HDV инфекция характеризуется выявлением маркеров активной репликации HDV только в ткани печени (HDV RNA, HDAg), при этом в сыворотке крови могут быть обнаружены anti-HDV в отсутствие HBsAg и HBV DNA. Впервые представленная форма дельта-инфекции была описана у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени по поводу вирусного ЦП [8].

**Маркеры вируса гепатита С**

Основные маркеры инфекции, вызванной вирусом ГС (ВГС, HCV) представлены в таблице 3.

Геномные рекомбинации (различные сочетания генотипов вирусной РНК) являются хорошо изученным свойством РНК-вирусов, играющим важную роль в их эволюции. Хотя спо-

собность к рекомбинации многократно показана для представителей семейства *Flaviviridae*, случай естественной рекомбинации у HCV впервые был описан только в 2002 г. С тех пор было представлено несколько вариантов внутригенотипической и межгенотипической рекомбинации изолятов HCV. В то же время, вероятно, что явление рекомбинации у HCV встречается значительно чаще, чем предполагается, поскольку рутинный скрининг рекомбинантных вариантов не производится.

Определение длительности терапии и прогноз ее исхода для рекомбинантных вариантов HCV в условиях, когда режим лечения определяется генотипом вируса, остается проблематичным. Вопрос влияния инфицирования рекомбинантными вирусами с различным сочетанием генотипов HCV на течение заболевания у пациентов, а также эффективности интерферонотерапии при их лечении требует дальнейших исследований.

**Таблица 3.** Интерпретация маркеров вируса гепатита С\*\*

Результат анализа на ВГС			Интерпретация результата		Действие
Anti-HCV	Иммуноблоттинг	ПЦР HCV RNA	Anti-HCV	HCV-инфекция	Дополнительные исследования
-	не нужен	не нужна	-	-	нет
+	не проводился	не проводилась	неизвестно	неизвестно	иммуноблоттинг или ПЦР
+	не проводился	отрицательна	неизвестно	неизвестно*	иммуноблоттинг
+ с высоким к.п.	не проводился	не проводилась	+	перенесенная или текущая	оценка функции печени
+	-	не нужна	-	отсутствует	нет
+	+	не проводилась	+	перенесенная или текущая	оценка функции печени
+	+	отрицательна	+	перенесенная или текущая*	повторная ПЦР, оценка функции печени
+	+/-не проводился	+	+	+	оценка функции печени
+	неинформативен	не проводилась	неинформативно	неизвестно	ПЦР, повторное определение anti-HCV
+	неинформативен	+	+	+	оценка функции печени
+	неинформативен	-	неинформативно	неизвестно*	ПЦР, повторное определение anti-HCV

\* — однократное исследование HCV RNA недостаточно для установления статуса инфекции, т.к. уровень вирусной нагрузки варьирует со временем; \*\* — данные, представленные в таблице, не учитывают возможность присутствия скрытой HCV-инфекции; «+» — положительный результат; «-» — отрицательный результат; к.п. — коэффициент позитивности; ПЦР — полимеразная цепная реакция

В 2004 г. I. Castillo и соавт. описали скрытую форму HCV-инфекции, когда у лиц с гепатитом неустановленной этиологии в ткани печени и мононуклеарах периферической крови (МПК) при помощи ПЦР с обратной транскрипцией и последующим подтверждением гибридизацией *in situ* была обнаружена HCV RNA. При этом в сыворотках крови пациентов отсутствовали как anti-HCV (подтверждено двумя независимыми исследованиями спомощью иммуноферментного анализа), так и HCV RNA [9]. Предполагают, что формирование скрытой HCV-инфекции у таких пациентов связано с особенностями иммунной системы, проявившимися в контроле над ГС, что подтверждается усиленной пролиферацией CD 8+ Т-лимфоцитов и выработкой интерферона- $\gamma$  в ответ на антигенную стимуляцию белками NS3 и NS4 HCV.

«Золотым стандартом» диагностики скрытой HCV-инфекции является определение HCV RNA в ткани печени пациентов. Активно проводится поиск других надежных методов диагностики этой формы патологии (в частности, в МПК). Исследования с использованием гибридизации *in situ* показали, что в сравнении со

случаями гистологически подтвержденного ХГС, в ткани печени пациентов со скрытой HCV-инфекцией количество инфицированных гепатоцитов значительно ниже, а показатели цитолитических ферментов,  $\gamma$ -глобулинов и альфа-фетопротеина ближе к референсным значениям. В то же время при скрытой HCV-инфекции в ткани печени пациентов чаще наблюдают выраженные признаки стеатоза.

Скрытая HCV-инфекция имеет значение для службы переливания крови и трансплантологии. Кроме того, дальнейшее ее изучение позволит лучше понять механизмы хронизации HCV-инфекции, а также разработать новые рекомендации лечения пациентов с ХГС.

#### **Особенности забора материала**

Для определения серологических и молекулярных маркеров вирусов гепатитов может использоваться как сыворотка, так и плазма крови. При этом для получения плазмы в качестве антикоагулянта не следует использовать гепарин, поскольку его присутствие в исследуемом материале может послужить причиной ингибирования ПЦР (РСА).

Допускается только однократное замораживание – оттаивание материала, поэтому образцы плазмы или сыворотки для длительного хранения следует разлить на аликвоты. Образцы плазмы и сыворотки крови хранятся при температуре 2–8°C в течение 5 суток; при –70°C – длительно.

Замораживание образцов ткани печени при температуре –20 °C осуществляют не позднее 3 минут с момента проведения биопсии для предотвращения деградации нуклеиновых кислот. Для выявления скрытой инфекции проводят определение геномов вирусов гепатитов методом ПЦР, электронномикроскопическое исследование с выявлением вирионов и признаков воспаления в ткани печени, а также иммуноцитохимическое определение вирусных антигенов.

Методики взятия биологического материала от пациентов с целью диагностики вирусных гепатитов подробно изложены в методических указаниях 1.3.1794–03.

### Биохимические исследования

Определение уровня активности печеночных ферментов (аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз – АЛТ и АСТ) в сыворотке крови является обязательным при ХВГ и, как правило, бывает минимальным или повышенным до 2–4 норм (в России референсные значения АЛТ и АСТ, в среднем, до 40 МЕ/мл; по международным рекомендациям принято считать верхней границей нормы (ВГН) для мужчин – 30 МЕ/л, для женщин – 19 МЕ/л). Однако встречается и резкое повышение, до двадцатикратного уровня, ВГН. Активность АЛТ выше, чем АСТ при соотношениях, которые располагаются между 1:1 и 2:1. У пациентов с наличием ЦП эти соотношения могут быть изменены.

Уровень аминотрансфераз от ВГН до 5 ВГН определяется как низкая степень активности ХГ (по данным лабораторных показателей), 5–10 ВГН – умеренная степень активности, более 10 ВГН – высокая степень активности.

Активность других сывороточных ферментов – гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) может быть нормальной или немного повышенной, но обычно не превышает двукратного уровня ВГН.

Сывороточный альбумин также соответствует нормативным значениям в отсутствие декомпенсации ЦП. Относительно небольшая гипербилирубинемия (20–30 мкмоль/л) – другая особенность ХВГ.

Повышенные титры аутоантител, как, например, антинуклеиновых, антигладкомышечных, антител к микросомам печени/почек и др. у пациентов с ХВГ обнаруживаются нечасто.

Функции печени устойчиво нормальны (контроль с регулярными промежутками в 6 месяцев) у 20–25% больных ХГВ и ХГС.

### Гистопатология печени

Патоморфологические проявления ХГ характеризуются расширением портальных трактов благодаря моноцитарной инфильтрации иммуно-воспалительного генеза. На первых этапах хронизации пограничная пластинка остается неповрежденной. В дальнейшем происходит повреждение или гибель гепатоцитов на поверхности раздела между портальным трактом и долькой, вызывая частичный (piecemeal) некроз и нарушение целостности пограничной пластинки. Воспалительный процесс распространяется на перипортальные дольки, в которых наблюдаются рассыпанные центры инфильтрации и фокального некроза гепатоцитов. Лобулярная архитектура сохраняется, хотя, возможно, уже есть портальный фиброз и соединительнотканые перегородки, исходящие из портального тракта, образуют перипортальный и перисинусоидальный фиброз (1 стадия фиброза). Эта гистопатология отмечается и при других заболеваниях (например, при первичном склерозирующем холангите), и сама по себе недостаточна, чтобы диагностировать ХГ. При прогрессировании заболевания фиброз распространяется до соседних портальных трактов и центральных вен, образуя портопортальные (2 стадия фиброза) и портоцентральные мосты и мостовидные некрозы (3 стадия фиброза). Именно портовенулярный фиброз является самым важным повреждением, которое свидетельствует о формировании ЦП. Происходит нарушение лобулярной структуры печени с образованием более мелких ложных долек (4 стадия фиброза).

Биопсия печени играет важнейшую роль в оценке состояния ткани печени. Изучение биопсийного материала необходимо не только для подтверждения диагноза и исключения других форм ХЗП, но и для оценки глубины поражения, то есть стадии патологического процесса, активности иммуно-воспалительной реакции и степени хронизации [10]. Для этих целей были разработаны несколько систем количественной оценки (Knodel, Ishak, Desmet, Scheuer, Metavir, IASL, Batts-Ludwig и др.).

## Неинвазивная диагностика фиброза печени

Среди неинвазивных методов оценки фиброза печени (ФП) выделяют УЗИ в В-режиме, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) печени, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов печени и селезенки с расчетом индексов фиброза и портальной гипертензии, что позволяет оценить форму, размеры, структуру, экзогенность, однородность ткани и др. Однако оценка ранней стадии фиброза с помощью этих инструментальных методов затруднена, что снижает их диагностическую значимость.

Количественное определение выраженности ФП осуществляется с использованием трех традиционных методик: биопсия, непрямая эластометрия, лабораторные индексы. Эти исследования (в совокупности) позволяют оценить морфологические изменения структуры печени, стадию фиброза и воспалительных изменений, а повторные исследования в динамике — эффективность лечения (в частности, противовирусной терапии ХГ) [11].

Биопсия печени, являясь «золотым стандартом» определения ФП, не лишена недостатков: инвазивность, фрагментарность получаемого биоптата, сложности интерпретации, требующие участия высококвалифицированных специалистов, противопоказания (и нередко предубеждение пациентов) и пр.

К прямым методам диагностики ФП относят транзиентную фиброэластометрию с помощью FibroScan, основанную на оценке эластичности печеночной ткани в кПа, усиливающуюся при нарастании стадии ФП. Ограничениями применяемого метода являются: узкие межреберные промежутки, избыточная жировая клетчатка, асцит. Определенные трудности возникают и для оценки ранних проявлений ФП.

Для лабораторной диагностики ФП разработано множество индексов, основанных на комбинации не прямых (лабораторных показателей) маркеров ФП. Предложено около 40 различных индексов определения ФП и ЦП (например, соотношение АСТ/АЛТ, индекс отношения возраста к количеству тромбоцитов, коллаген, гиалуроновая кислота и др.).

Наиболее распространенными являются диагностические тесты FibroTest или FibroSURE. В качестве альтернативы биопсии печени у пациентов с ХГ и ЦП рассматривается Fibromax — сочетание пяти неинвазивных тестов, определяющих степень фиброза (Фибротест), степень

гистологической активности (АктиТест), наличие стеатоза печени (СтеатоТест), неалкогольный (НешТест) и алкогольный (АшТест) вариант стеатогепатита. Контроль эффективности терапии (повторная оценка ФП) должен проводиться через 6 месяцев.

Завершая изложение основных положений по эпидемиологии, диагностике, структурным изменениям печени при хронических вирусных гепатитах, нельзя не остановиться на одной чрезвычайно важной и нерешенной проблеме. Речь идет о сочетанных и мультивирусных поражениях печени. В конце прошлого и начале нынешнего века было обнаружено сразу несколько гепатотропных вирусов парентерального заражения. В 2012 г. установлена гепатотропность еще одного вируса рода *Anelloviridae* (TTV и др.) — TTV-like mini virus (TTMV) [12]. С позиций доказательной медицины считается, что вызывать хроническое поражение печени способны лишь вирусы В, С, D. В силу этого, эпидемиологический контроль и официальная регистрация заболеваемости касается только HBV и HCV. Однако до сих пор не регистрируется HDV-инфекция, развивающаяся только при наличии HBsAg — основного маркера гепатита В. Вероятно такое положение может объясняться перспективной возможностью контроля за HDV-инфекцией с помощью внедряемой повсеместно вакцинации против ГВ детей и лиц из групп риска. Спокойное отношение большинства гастроэнтерологов к HGV, TTV и другим недавно открытым гепатотропным вирусам, видимо, обосновывается отсутствием выраженного прогрессирования патологии печени и специфического этиотропного лечения при моноинфекции, вызванной этими вирусами.

В последние пять лет нами с помощью молекулярно-биологических и иммуноморфологических исследований установлено, что отсутствие мониторинга всего спектра парентеральных гепатотропных вирусов привело к стремительному росту сочетанных и мультивирусных хронических гепатитов, а моновирусные поражения печени стали большой редкостью. В этот процесс, несомненно, вовлекаются и негепатотропные вирусы, в частности герпетическая группа [13]. Такое положение усугубляет диагностические, терапевтические и прогностические проблемы, поскольку имеющиеся у большого гепатотропные вирусы не только оставляют свой след в иммунной системе, но и приводят к истощению всех ресурсов пораженного



органа и всего организма. В связи с этим возникает много вопросов, на которые в настоящее время нет определённого ответа. Во-первых, невозможно определить вирус-лидер, который первым начал оказывать патогенное воздействие на печень. Во-вторых, абсолютно неизвестно, в какой степени коинфицирующие вирусы влияют на репликацию основных наиболее патогенных вирусов (HBV, HCV, HDV). Исходя из того, что при мультивирусной инфекции наблюдается увеличение количества случаев скрытой HBV-инфекции, а также появление скрытых форм инфекции HDV и HCV, можно только предположить об угнетающем репликацию взаимодействии нескольких вирусов. Однако это требует специального исследования на большом клиническом материале.

## Литература

- [1] Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and an international Working Party, Supported by the World congress of gastroenterology, Los Angeles. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1994. – V. 89. – P. 5177–5181.
- [2] Ивашкин В.Т., Хазанов А.И. К новой классификации хронических гепатитов // *Русск. мед. журн.* – 1995. – № 1. – С. 7–10.
- [3] Логинов А. С. Классификация и номенклатура хронических болезней печени // *Росс. гастроэнтерол. журн.* – 1995. – № 2. – С. 3–8.
- [4] Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусном хроническом гепатите В и С // *Арх. патол.* – 1996. – № 4. – С. 61–64.
- [5] *Sherlok's Diseases of the Liver and Biliary System – 12<sup>th</sup> edition* / Ed. By J.S. Dooley, A.S.F. Lok, A.K. Burroughs, E.J. Heathcote, WILEY-DLACKWELL, 2011. – 771 p.
- [6] Мухин Н.А., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М., Крель П.Е., Абдурахманов Д.Т. Внепеченочные проявления заболеваний печени // *Клин. гепатол.* – 2008. – № 4. – С. 34–39.
- [7] Olivero A., Smedile A. Hepatitis delta virus diagnosis // *Semin. Liver. Dis.* – 2012. – Vol. 32. – P. 220–227.
- [8] Delfino C., Eirin M., Berini C., Malan R., Gentile E., Castillo A., Pedrozo W., Krupp R., Blejser J., Oubiña J.R., Mathet V.L., Biglione M.M. HDAg-L variants in covert hepatitis D and HBV occult infection among Amerindians of Argentina: new insights // *J. Clin. Virol.* – 2012. – Vol. 54. – P. 223–228.
- [9] Castillo I., Pardo M., Bartolome J., Ortiz-Movilla N., Rodriguez-Inigo E., de Lucas S., Salas C., Jimenez-Heffernan J.A., Perez-Mota A., Graus J., Lopez-Alcorocho J.M., Carreno V. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189. – P. 7–14.
- [10] Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Якимчук Г.Н., Голованова Е.В., Никаноров А.В. Прижизненное морфологическое исследование печени // *Экспер. клин. гастроэнтерол.* – 2007. – № 2. – С. 40–44.
- [11] Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени // *Арх. внутр. мед.* – 2012. – № 3. – С. 48–57.
- [12] Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Громова Н.И., Федоров И.Г., Гордейчук И.В., Княженцева А.К., Зверкова Е.А., Михайлов М.И. Проблемы скрытой инфекции, вызываемой вирусом гепатита В // *РЖГПК.* – 2012. – № 4. – С. 58–65.
- [13] Тотолян Г.Г., Ильченко Л.Ю., Деконенко Е.П., Келли Е.И., Сторожаков Г.И. Поражения печени при герпетическом энцефалите // *Вестник РГМУ.* – 2011. – № 5 – С. 5–9.

## Контактная информация *Corresponding author*

**Морозов Игорь Александрович, д.м.н., профессор**  
Заведующий лаборатории патоморфологии вирусных инфекций  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [moroz38@gmail.com](mailto:moroz38@gmail.com)

**Ильченко Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор**  
Заведующая отделением вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [ilchenko-med@vandex.ru](mailto:ilchenko-med@vandex.ru)

**Гордейчук Илья Владимирович, к.м.н.**  
Заведующий лабораторией патогенеза вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [ilya.gordeyevchuk@vandex.ru](mailto:ilya.gordeyevchuk@vandex.ru)

**Prof. Morozov Igor Aleksandrovich, PhD**  
Head of laboratory of viral infection pathomorphology  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse  
e-mail: [moroz38@gmail.com](mailto:moroz38@gmail.com)

**Prof. Ilchenko Liudmila Yurjevna, MD, PhD**  
Head of department of viral hepatitis  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse  
e-mail: [ilchenko-med@vandex.ru](mailto:ilchenko-med@vandex.ru)

**Gordeyevchuk Ilya Vladimirovich, PhD**  
Head of department of pathogenesis of hepatitis with experimental  
clinic of *Callithricidae*  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse  
e-mail: [moroz38@gmail.com](mailto:moroz38@gmail.com)

## Эффективность телбивудина и его применение у беременных женщин с хроническим гепатитом В

Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва

---

<b>Краткий обзор</b>	<p><b>Цель:</b> оценить клиническую эффективность и безопасность телбивудина (себиво) при хроническом гепатите В (ХГВ).</p> <p><b>Основные положения:</b> в статье представлены результаты двухлетнего исследования GLOBE у пациентов с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным ХГВ, дана оценка эффективности телбивудина при его длительном приеме (5 лет). Подчеркивается отсутствие острой и хронической токсичности, гепатотоксичности, канцерогенности.</p> <p><b>Заключение:</b> отмечен высокий профиль безопасности и достаточная эффективность телбивудина, что позволяет его применять у беременных женщин с активным течением ХГВ.</p> <p><b>Ключевые слова:</b> телбивудин, хронический гепатит В, беременность</p>
<b>Abstract</b>	<p><b>Efficacy of telbivudine and its use in pregnant women with chronic hepatitis B</b></p> <p>T. V. Kozhanova, L. Yu. Ilchenko</p> <p><i>FSBI «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» RAMS</i></p> <p><b>Aim:</b> to estimate clinical efficacy and safety of telbivudine (Sebivo) in chronic hepatitis B (CHB).</p> <p>Results of 2-years GLOBE study are presented in patients with HBeAg-negative and HBeAg-positive CHB. The estimate of telbivudine efficacy is shown in its long-term use (5 years). Absence of acute and chronic toxicity, hepatotoxicity and cancerogenicity is emphasized.</p> <p><b>Conclusion:</b> high profile of safety and effectiveness of telbivudine allow its use in pregnant women with active course of CHB.</p> <p><b>Key words:</b> telbivudine, chronic hepatitis B, pregnancy</p>

---

Противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита В (ХГВ) полностью не элиминирует вирус гепатита В (HBV) из организма, но способствует подавлению вирусной репликации, уменьшению активности воспаления и фиброза, что приводит к снижению смертности от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

В терапии ХГВ применяются интерфероны- $\alpha$  (стандартные, пегилированные) и аналоги нуклеоз(т)идов — ингибиторы обратной транскриптазы (ИОТ) следующих групп: 1 группа — аналоги пиримидин-нуклеозидов с искусственной  $\beta$  L-конфигурацией (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, клевудин, торцитабин); 2 группа — ациклические нуклеотиды (адефовир, тенофовир); 3 группа — карбоциклические аналоги (энтекавир, абакавир/карбовир).

Для лечения ХГВ в Европе апробированы стандартный и пегилированный интерферон- $\alpha$ , а также ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир.

В Российской Федерации (РФ) для лечения ХГВ, помимо интерферонов, зарегистрировано

3 препарата ИОТ: ламивудин (с 1998 г.), энтекавир и телбивудин (с 2007 г.), характеризующиеся хорошим профилем безопасности и, как следствие, высокой приверженностью пациентов.

Тенофовир, зарегистрированный во многих странах мира, обладает противовирусной активностью в отношении HBV и ВИЧ, в России разрешен только для терапии ХГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Эффективность проводимой ПВТХГВ оценивается по снижению концентрации HBV DNA до неопределяемого уровня, сероконверсии HBeAg/anti-HBe, HBsAg/anti-HBs и нормализации биохимических показателей печени (аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз).

У больных с ХГВ продолжительность ПВТ не определена. В выборе препарат учитывается скорость снижения репликативной активности HBV, формирование лекарственной резистентности, профиль безопасности.

К аналогам нуклеозидов — препаратам с прямым противовирусным действием, отно-

сится телбивудин (себиво), представляющий собой L-нуклеозидный аналог тимидина, избирательно подавляющий ДНК-полимеразу HBV, что приводит к нарушению процесса репликации и синтеза новых ДНК вируса [1–3].

Доклинические исследования телбивудина показали отсутствие активности в отношении ВИЧ, вирусов простого герпеса, ветряной оспы, вируса Эпштейна-Барр, аденовируса, кори и др. Он быстро всасывается в кишечнике, достигая максимальной концентрации спустя 2,5–3 часа после приема. Пища не влияет на процессы всасывания препарата в кишечнике. В организме телбивудин подвергается фосфорилированию с образованием своей активной формы под действием клеточных киназ. Активная форма лекарства проявляет свое действие в течение более 14 часов, поэтому телбивудин принимают однократно в дозе 600 мг в сутки (1 таблетка), независимо от приема пищи. Выводится из организма за счет пассивной диффузии в почках с мочой [3].

### Клиническая эффективность телбивудина

Клиническая эффективность телбивудина изучена в двойном слепом многоцентровом ран-

домизированном исследовании GLOBE. Результаты фазы III исследования GLOBE убедительно показали преимущество телбивудина по эффективности и безопасности у пациентов с ХГВ в сравнении с ламивудином. В исследование были включены 1370 HBeAg-положительных и HBeAg-негативных, ранее не леченных пациентов, получавших либо 600 мг телбивудина, либо 100 мг ламивудина (по 1 таблетке ежедневно). Длительность лечения в обеих группах составила 2 года [4].

Первичный ответ в исследовании GLOBE определялся как снижение уровня HBV DNA на  $<5 \log$  копий/мл, исчезновение HBeAg и нормализация активности АЛТ. Вторичный ответ включал гистологическое улучшение картины печени, HBeAg- и HBsAg-сероконверсию и нормализацию активности АЛТ.

Вирусологический прорыв оценивался как увеличение концентрации HBV DNA на  $>1 \log$  от исходного уровня, на фоне которого проводился скрининг на присутствие мутаций в гене полимеразы HBV, обуславливающих развитие лекарственной резистентности.

Результаты лечения больных HBeAg-положительным ХГВ представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Показатели эффективности терапии больных HBeAg-положительным ХГВ через 1 и 2 года после ее окончания [4]

Результаты лечения	Сроки лечения, недели			
	Телбивудин		Ламивудин	
	52	104	52	104
Комбинированный ответ, %	7,5*	64*	67*	48*
Снижение вирусной нагрузки, $\log_{10}$	-6,5*	-5,7*	-5,5*	-4,4*
Исчезновение HBV DNA, %	60*	56*	40*	39*
Нормализация активности АЛТ, %	77	70*	75	62*
Исчезновение HBeAg, %	26	35	23	29
HBeAg-сероконверсия, %	22	30	21	25
Гистологический ответ, %	64,7*	–	56,3*	–

\* — статистически достоверные различия между двумя группами ( $p < 0,05$ )

Показатели комбинированного ответа — снижение вирусной нагрузки, исчезновение HBV DNA, нормализация активности АЛТ и улучшение гистологической картины печени через 1 и 2 года терапии были достоверно выше у пациентов, получавших телбивудин, в сравнении с аналогичными результатами на фоне применения ламивудина. Анализ результатов в зависимости от исходной активности АЛТ показал, что при превышении ее уровня в 2 и более раз от верхней границы нормы (ВГН), у пациентов, инфицированных «диким» вариантом

HBV, двухлетняя терапия телбивудином позволяет добиться достоверно большей эффективности.

Главным критерием ПВТ является развитие вирусологического ответа (ВО). В исследовании GLOBE пациенты, получавшие телбивудин, наблюдались после окончания лечения 35,2 недели, а принимавшие ламивудин — 29,1 недели. В каждой из групп стойкое исчезновение HBeAg и HBeAg-сероконверсия отмечались более чем у 80% пациентов [5]. При оценке эффективности ПВТ HBeAg-негативного ХГВ у пациентов, по-

лучавших телбивудин, отмечены достоверно более высокие показатели в отношении комбинированного ответа, снижения концентрации

HBV DNA через 1 и 2 года терапии в сравнении с больными, получавшими ламивудин. Результаты оценки представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Показатели эффективности терапии больных HBeAg-негативным ХГВ через 1 и 2 года после ее окончания [5]

Лечение	Сроки лечения, недели			
	Телбивудин		Ламивудин	
	52	104	52	104
Комбинированный ответ, %	75	78*	77	66*
Снижение вирусной нагрузки, log <sub>10</sub>	-5,2*	-5,0*	-4,4*	-4,2*
Исчезновение HBV DNA, %	88*	82*	71*	57*
Нормализация активности АЛТ, %	74	78	79	70

\* — статистически достоверные различия между двумя группами (p<0,05)

В исследовании GLOBE при измерении концентрации HBV DNA минимальным количеством считалась вирусная нагрузка менее 300 копий/мл. При анализе ее динамики на фоне ПВТ установлено, что через 52 недели у пациентов как с HBeAg-положительным, так и с HBeAg-негативным ХГВ, получавших телбивудин, подавление вирусной репликации было достоверно выше в сравнении с показателем в группах больных, получавших ламивудин. Доля пациентов с HBeAg-положительным ХГВ с уровнем HBV DNA ниже определяемого уровня среди получавших телбивудин составила 60%, а ламивудин — 40% (p<0,05). Аналогичные результаты получены у больных HBeAg-негативным ХГВ — 88% и 71% соответственно (p<0,05) [5,6].

Показано, что развитие раннего ВО (РВО) — исчезновение HBV DNA на 24 неделе ПВТ приводило к более высокой ожидаемой эффективности лечения ХГВ, ассоциированным как с «диким», так и мутантным вариантом HBV. В исследовании GLOBE у пациентов HBeAg-положительным ХГВ с РВО HBeAg-сероконверсия произошла у 46% пациентов, нормализация активности АЛТ — у 83%, неопределяемый уровень HBV DNA зарегистрирован у 82% больных. Высокие показатели эффективности терапии наблюдались также в группе пациентов с HBeAg-негативным ХГВ, у которых развился РВО [4].

В другом проспективном исследовании оценивали эффективность терапии телбивудином у 60 больных ХГВ (41 HBeAg-положительных и 19 HBeAg-негативных пациентов) [7]. 35 пациентов принимали телбивудин в течение 5 лет; 25 пациентов получали ламивудин в течение 2-х лет и телбивудин — 3 года. Дважды проводилось морфологическое исследование печени (в начале терапии и через 5 лет), в среднем отме-

чено снижение индекса гистологической активности с 7,3 до <3 баллов (Knodell), индекса фиброза — с 2,2 до 1,2 баллов (Ishak). У 6 пациентов с мостовидным фиброзом или циррозом установлено достоверное снижение стадии фиброза (1–3).

Таким образом, телбивудин обладает достоверно более высокой эффективностью в лечении HBeAg-положительных и HBeAg-негативных больных ХГВ в сравнении с ламивудином. Длительная терапия приводит к значительному регрессу некротовоспалительной активности и обратному развитию ЦП.

Опыт применения телбивудина (себиво) российскими исследователями пока невелик. Так, в многоцентровое наблюдательное исследование были включены 97 HBeAg-негативных пациентов. До начала терапии медиана уровня HBV DNA в этой группе больных составила 5,16 log<sub>10</sub> копий/мл; а активность АЛТ — 75 ЕД/мл. Терапию телбивудином проводили в течение 52 недель. Полный курс лечения проведен у 74 пациентов, определение HBV DNA на последнем визите — у 71. К концу лечения полный ВО был достигнут у 66/71 (93%) больных ХГВ; частичный — у 3 (5%); отсутствие ВО отмечено у 2 (2%). В 6% случаев достигнут клиренс HBsAg [8]. Эффективность и переносимость телбивудина (себиво) у пациентов этой группы были сопоставимы с таковыми в рандомизированных клинических исследованиях.

### Лекарственная резистентность HBV к телбивудину

Одной из важных характеристик противовирусного препарата — риск развития лекарственной устойчивости.

Мутации, ассоциированные с развитием лекарственной устойчивости к телбивудину, ло-

кализуются в тех же участках гена полимеразы HBV, что и мутации, связанные с резистентностью к ламивудину (L80V/I, L180M, M204I и A181T). Частота развития вторичной лекарственной устойчивости при терапии телбивудином составляет 0% и <1% на 1 и 2 году терапии соответственно у HBeAg-позитивных пациентов и 0% — у HBeAg-негативных пациентов — к концу 2 года [3].

В исследовании GLOBE главным предиктором развития устойчивости HBV к телбивудину на 104-й неделе терапии служил показатель вирусной нагрузки на 24-й неделе лечения. Так, у пациентов с концентрацией HBV DNA на 24-й неделе лечения  $>3 \log_{10}$  копий/мл, к 104-й неделе приема телбивудина развитие резистентности отмечено приблизительно в 80% случаев. Напротив, наименьший риск лекарственной устойчивости наблюдался у пациентов с РВО в обеих группах: у HBeAg-позитивных больных, получавших телбивудин, — 4%, у HBeAg-негативных больных — 2% [4,5].

Данные о распространенности мутантных вариантов HBV, ассоциированных с развитием лекарственной устойчивости к телбивудину в РФ, малочисленны.

По результатам наших исследований [9], частота выявления таких вариантов HBV среди пациентов с ХГВ, ранее не получавших терапии телбивудином, составила 0,4%, адефовиром — 0,8% и энтекавиром — 1,7%.

РВО позволяет прогнозировать эффективность проводимой терапии и вероятность развития лекарственной резистентности HBV.

### **Профиль безопасности применения телбивудина**

Доклинические исследования телбивудина на лабораторных животных (крысы, обезьяны) продемонстрировали фармакологическую безопасность *in vitro*. Отсутствие острой митохондриальной токсичности наблюдалась у крыс и обезьян после приема препарата внутрь от разовой дозы (600 мг/кг) до 2000 мг/кг в сутки. Отмечено наличие аксонопатических изменений в седалищных нервах и спинном мозге у обезьян, получавших препарат в течение 9 месяцев. Однако роль телбивудина в патогенезе этих изменений еще остается сомнительной и требует тщательного изучения [10].

При проведении доклинических исследований на беременных крысах телбивудин не оказывал канцерогенных, тератогенных и мутагенных эффектов [10].

Телбивудин отличается хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности, что имеет большое значение при длительном применении препарата у человека [11].

Исследования в доклинической стадии и в фазах 1 и 2 GLOBE показали отсутствие токсического действия при использовании телбивудина как противовирусного препарата в терапии ХГВ. В фазе 3 исследования GLOBE не было зафиксировано каких-либо тяжелых побочных эффектов, которые бы привели к отмене препарата или смерти пациента [4].

Однако у 12,9% пациентов, получавших телбивудин, наблюдалось повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). Случаи рабдомиолиза, симптоматической миопатии, нейропатии, аритмий, как побочных явлений применения телбивудина у пациентов не описаны. Повышение уровня КФК не коррелировало с симптомами поражения мышечной ткани и, как показано, было транзиторным.

Единственным осложнением в исследовании GLOBE, ассоциированным с применением телбивудина и не связанным с поражением мышечной ткани, было развитие печеночной недостаточности вследствие вирусного прорыва и развития лекарственной устойчивости HBV [1,4].

### **Клиническая эффективность и безопасность применения телбивудина в терапии ХГВ у беременных женщин**

Беременные женщины с ХГВ составляют группу риска передачи HBV-инфекции ребенку. Вертикальный путь передачи HBV включает в себя три составляющих: передача вируса во время беременности по системе мать-плацента-плод (пренатальный), в родах (неонатальный), послеродовом периоде (постнатальный). В регионах, эндемичных и гиперэндемичных по ГВ, вертикальный путь передачи HBV является преобладающим. Согласно недавнему исследованию, при проведении перинатального скрининга около 6% американок азиатского происхождения оказались «носителями HBsAg» [12]. В Китае распространенность HBsAg среди беременных женщин составляет 7,2% [13].

Показано, что HBV может проникать через плаценту у женщин с ХГВ. Так, после рождения ребенка в децидуальном слое и ворсинках капиллярного эндотелия детского места в небольшом количестве обнаруживался HBsAg.

Несмотря на проводимую в первые 12 часов после рождения ребенка активную и пассивную

иммунопрофилактику против ГВ, около 8–15% детей, рожденных от HBeAg-позитивных матерей, инфицируются HBV в результате реализации пренатального пути.

Также показано, что высокий уровень вирусии HBV DNA у беременной женщины является главным фактором неэффективности проводимой иммунопрофилактики в отношении ГВ у новорожденного и риска развития у него ХГВ. В исследовании H. Zou et al., 2012 [14] была уста-

новлена корреляция между концентрацией HBV DNA у беременной женщины и риском развития недостаточности проводимой иммунопрофилактики у ее ребенка. Так, с повышением концентраций HBV DNA (<6 log<sub>10</sub> копий/мл, 6–6,99 log<sub>10</sub> копий/мл, 7–7,99 log<sub>10</sub> копий/мл и 8 log<sub>10</sub> копий/мл) увеличивался риск неэффективности иммунопрофилактики у детей и составлял 0%, 3,2%, 6,7% и 7,6% соответственно (p<0,001).

**Таблица 3.** Показатели эффективности противовирусной терапии женщин с ХГВ во время беременности и после родов [16]

Показатели	Группа леченных женщин (телбивудин), N=53	Контрольная группа, N=35	p
<b>Дородовый период</b>			
Нормальный уровень АЛТ, n (%)	46 (87)	21 (60)	<0,001
HBV DNA (log <sub>10</sub> копий/мл)	2,68	7,64	<0,001
HBV DNA < 500 копий/мл, n (%)	28 (58%)	0 (0)	<0,001
HBeAg, МЕ/л	892,7	1213,5	0,001
Сероконверсия HBeAg, n (%)	1 (2)	0 (0)	1,000
<b>4 неделя после родов</b>			
Нормальный уровень АЛТ, n (%)	41 (77)	17 (49)	0,005
HBV DNA (log <sub>10</sub> копий/мл)	2,48	7,41	<0,001
HBV DNA < 500 копий/мл, n (%)	31 (58)	0 (0)	<0,001
HBeAg, МЕ/л	407,06	1203,00	<0,001
Сероконверсия HBeAg, n (%)	2 (4)	0 (0)	0,515
<b>28 неделя после родов</b>			
Нормальный уровень АЛТ, n (%)	49 (92)	25 (71)	0,008
HBV DNA (log <sub>10</sub> копий/мл)	3,58	7,52	<0,001
HBV DNA < 500 копий/мл, n (%)	31 (58)	0 (0)	<0,001
HBeAg, МЕ/л	54,46	1278	<0,001
Сероконверсия HBeAg, n (%)	8 (15)	0 (0)	0,020

Первым аналогом нуклеозидов, который стал использоваться у женщин с ХГВ в третьем триместре беременности, был ламивудин. В многочисленных исследованиях установлено, что терапия ХГВ ламивудином у женщин в последнем триместре беременности снижает риск передачи HBV по системе мать-плацента-плод и риск неэффективности активной и пассивной иммунопрофилактики против ГВ у ребенка. W. Xu et al., 2009 [15] отметили, что использование ламивудина для терапии ХГВ в третьем триместре беременности у HBeAg-позитивных матерей с HBV DNA >8 log<sub>10</sub> копий/мл является безопасным и эффективным в отношении снижения риска трансплацентарной передачи HBV плоду.

В ряде исследований по использованию ламивудина у беременных женщин риск трансплацентарной передачи HBV варьировал от 8 до 18% [15]. Кроме этого, применение ламивудина ассоциируется с высоким показателем форми-

рования лекарственной устойчивости вируса уже на первом году терапии, развитием побочных эффектов как для матери, так и для плода.

Food and Drug Administration (FDA) разработала классификацию лекарств по их потенциальной тератогенности. Выделены 4 категории риска назначения лекарственных средств беременным (А, В, С, D). По безопасности применения у беременных ламивудин, адефовир и энтекавир относят к категории С (наличие риска для плода у животных), а телбивудин и тенофовир — к категории В (отсутствие риска для плода у животных).

С целью уменьшения тератогенного влияния ИОТ на плод, рекомендовано применение препаратов категории В у беременных женщин с активным течением ХГВ.

Так в исследовании C. Pan et al., 2012 [16] по эффективности и безопасности телбивудина были включены 88 беременных женщины в возрасте 20–40 лет, в период гестации между 12

и 30 неделями, с наличием в сыворотке крови HBsAg, HBeAg, HBVDNA  $>6 \log_{10}$  копий/мл, АЛТ  $\leq 5$  ВГН. Все беременные были разделены на 2 группы: 53 женщины принимали телбивудин и 35 женщин составили группу контроля. Все дети, рожденные от женщин обеих групп, получили три дозы вакцина против ГВ (0–1–6 мес.) и 200 МЕ иммуноглобулина впервые 2 часа после рождения [16]. Основными критериями эффективности ПВТ были: показатель риска трансплацентарной передачи HBV в группе женщин, леченных телбивудином и не получавших препарат (оценивался по наличию HBV DNA и HBsAg в сыворотке крови детей на 28 недели жизни); безопасность применения препарата для матери и ребенка.

В группе беременных женщин, получавших телбивудин, на фоне терапии было отмечено

снижение концентрации HBV DNA на 4 log от исходного уровня (до  $2,68 \log_{10}$  копий/мл) в сравнении с контрольной группой, в которой HBV DNA оставался стабильно высоким ( $p < 0,001$ ). При этом у 58% женщин на ПВТ HBV DNA составила менее 500 копий/мл. По сравнению с контрольной группой, у 92% пациенток нормализовалась активность АЛТ (средний уровень — 19,71 МЕ/мл), значительно снизился титр HBeAg, у 15% женщин наблюдалась сероконверсия HBeAg/anti-HBe. Вирусологического прорыва не произошло ни в одном случае на фоне ПВТ весь период беременности и в течение 28 недель после родов (табл. 3).

При рождении у всех детей обеих групп в сыворотке крови определялся HBeAg. У 2 детей 1-ой группы и 8 детей 2-ой группы выявлялся HBsAg (табл. 4).

**Таблица 4.** Маркеры HBV-инфекции у детей, рожденных от женщин с ХГВ [16]

Показатели	Дети, рожденные от женщин, получавших телбивудин, N=54	Дети, рожденные от женщин контрольной группы, N=35	p
<b>Новорожденные</b>			
HBeAg	54 (100%)	35 (100%)	
HBsAg	2 (4%)	8 (23%)	0,012
HBV DNA	0	3 (9%)	0,029
<b>28 неделя жизни</b>			
HBeAg	0	3 (9%)	0,029
HBsAg	0	3 (9%)	0,029
HBV DNA	0	3 (9%)	

HBV DNA обнаружена только у 3 HBsAg-положительных детей контрольной группы. В возрасте 28 недель у них не произошла сероконверсия HBsAg/anti-HBs и HBeAg/anti-HBe, а концентрация HBVDNA оставалась на высоком уровне ( $>6 \log_{10}$  копий/мл). Остальные дети контрольной группы ответили на активную и пассивную иммунопрофилактику и в возрасте 28 недель у них определялись anti-HBs.

Все дети, рожденные от женщин, получавших телбивудин, в возрасте 28 недель были негативными по HBsAg, HBeAg и HBVDNA, включая 2 детей HBsAg-положительных при рождении.

Риск трансплацентарной передачи HBV в группе женщин, получавших телбивудин, составил 0% (0/52), т.е. ни в одном случае ребенок не инфицировался HBV внутриутробно, а в контрольной группе достигал 9% (3/35). Раннее назначение телбивудина (второй триместр беременности) минимизирует риск внутриутробной инфекции, которая не может быть предотвращена иммунопрофилактикой [16]. Врожденные аномалии и другие тяжелые побочные эф-

фекты не были зарегистрированы среди детей, рожденных от женщин, получавших телбивудин в течение беременности (отсутствие мутагенного и канцерогенного эффектов) [16].

Дети обеих групп статистически не различались по весу, росту и оценочному баллу по шкале Апгар при рождении. В период наблюдения дети развивались в соответствии их возрасту. Дети, рожденные от женщин, получавших телбивудин, находились на грудном вскармливании, отрицательного влияния на здоровье детей зафиксировано не было [16,17].

Телбивудин хорошо переносился и был безопасен для матерей. В данном исследовании не было также зарегистрировано тяжелых побочных эффектов, преждевременных родов, послеродовых кровотечений.

Прекращение приема телбивудина после родов не приводило к обострению ХГВ у матерей, пожелавших кормить детей грудным молоком [16,17].

Высокая избирательность действия телбивудина определяет его надежность и безопасность при длительном применении при срав-

нении с другими противовирусными препаратами группы аналогов нуклеоз(т)идов.

Таким образом, показана клиническая эффективность и безопасность применения телбивудина в терапии ХГВ у беременных женщин с активным течением инфекции (с высокой концентрацией HBV DNA и HBeAg). Рекомендуется включать телбивудин в схему ПВТ HBeAg-положительного ХГВ у беременных женщин с целью снижения риска трансплацентарной передачи HBV и улучшения эффективности иммунопрофилактики ГВ.

## Литература

- [1] Charuwoon P., Keeffe E. A review of the use of telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B // *Clinical Medicine: Therapeutics*. – 2009. – Vol. 1. – P. 157–166.
- [2] Amarapurkar D. Telbivudine: A new treatment for chronic hepatitis B // *World J.Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 6150–6155.
- [3] Jones R., Nelson M. Novel anti-hepatitis B agents: a focus on telbivudine // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60. – P. 1295–1299.
- [4] Osborn M.K. Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2009. – Vol. 5. – P. 789–798.
- [5] Gane E., Wang Y., Liaw Y., Hou J., Thongsawat S., Wan M., Moon Y.M., Jia J., Chao Y.C., Niu J., Leung N., Samuel D., Hsu C.W., Bao W., Lopez P., Avila C. Efficacy and safety of prolonged 3 – year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B // *Liver International*. – 2011. – Vol. 31. – P. 676–684.
- [6] Zhao S., Tang L., Fan X., Chen L., Zhou R., Dai X. Comparison of the efficacy of lamivudine and telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 211–222.
- [7] Hou J., Xu D., Shi G., Goodman Z., Wan M., Tan D., Chen C., Xie Q., Wei L., Niu J., Wang Q., Ren H., Wang Y., Jia J., Bao W., Dong Y., Trylesinski A., Naoumov N. Five-year telbivudine treatment with effective viral suppression results in resolution of liver inflammation and fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 287.
- [8] Тетова В.Б., Беляева Н.М. Безопасность и эффективность применения Себиво у взрослых HBeAg-негативных пациентов с компенсированным хроническим гепатитом В // *Инфекционные бол.* – 2011. – № 3. – С. 25–30.
- [9] Кожанова Т.В., Исаева О.В., Клушкина В.В., Ооржак Н.Д., Саян Р.М., Алексеева М.Н., Миронова Н.И., Громова Н.И., Знойко О.О., Цыкина М.Н., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Распространенность первичной лекарственной резистентности вируса гепатита В к аналогам нуклеозидов и нуклеотидов у инфицированных вирусом пациентов в различных регионах России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2011. – № 1. – С. 17–21.
- [10] Bridges E., Selden J., Luo S. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis B // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 2521–2528.
- [11] Lui Y., Chan H. A review of telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 1351–1361.
- [12] Euler G., Wooten K., Baughman A., Williams W.W. Hepatitis B surface antigen prevalence among pregnant women in urban areas: implications for testing, reporting, and preventing perinatal transmission // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111. – P. 1192–1197.
- [13] Liang X., Bi S., Yang W., Wang L., Cui G., Cui F., Zhang Y., Liu J., Gong X., Chen Y., Wang F., Zheng H., Wang F., Guo J., Jia Z., Ma J., Wang H., Luo H., Li L., Jin S., Hadler S.C., Wang Y. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China – declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27. – P. 6550–6557.
- [14] Zou H., Chen Y., Duan Z., Zhang H., Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers // *J. Viral. Hepat.* – 2012. – Vol. 19. – P. 18–25.
- [15] Xu W., Cui Y., Wang L., Yang H., Liang Z.Q., Li X.M., Zhang S.L., Qiao F.Y., Campbell F., Chang C.N., Gardner S., Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Viral. Hepat.* – 2009. – Vol. 16. – P. 94–103.
- [16] Pan C., Han G., Jiang H., Zhao W., Cao M.K., Wang C.M., Yue X., Wang G.J. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 520–526.
- [17] Han G., Cao M., Zhao W., Jiang H.X., Wang C.M., Bai S.F., Yue X., Wang G.J., Tang X., Fang Z.X. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 1215–1221.

## Контактная информация

### Corresponding author

#### Кожанова Татьяна Викторовна, к.м.н

Старший научный сотрудник  
лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [vkozhanov@bk.ru](mailto:vkozhanov@bk.ru)

#### Ильченко Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор

Заведующая отделением вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [ilchenko-med@vandex.ru](mailto:ilchenko-med@vandex.ru)

#### Kozhanova Tatyana Viktorovna, PhD

Senior researcher, Laboratory of etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km of Kievskogo shosse  
e-mail: [ykozhanov@bk.ru](mailto:ykozhanov@bk.ru)

#### Prof. Ilchenko Liudmila Yurjevna, MD, PhD

Head of department of viral hepatitis  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km of Kievskoe shosse  
e-mail: [ilchenko-med@vandex.ru](mailto:ilchenko-med@vandex.ru)



## Заболееваемость гепатитом А у детей Республики Тыва. Значение водного фактора

З.А. Хохлова<sup>1</sup>, А.А. Сарыглар<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра инфекционных болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва «Инфекционная больница», Кызыл

**Краткий обзор** **Цель исследования:** анализ заболеваемости гепатитом А у детей Республики Тыва за 2001–2010 гг.

**Результаты:** уровень заболеваемости гепатитом А (ГА) среди детей Республики Тыва (РТ) постоянно превышает средний показатель по Российской Федерации (452,8 случая на 100 000 населения). Сохраняется волнообразность эпидемического процесса и неравномерность распределения заболеваемости ГА по районам РТ.

**Заключение:** показано важное значение водного фактора (состояние водозаборов и качество воды из источников централизованного и децентрализованного водоснабжения) в распространении ГА.

**Ключевые слова:** гепатит А у детей, водный фактор.

**Abstract** **Incidence of hepatitis A among children of Republic Tyva. Significance of water factor**  
Z.A. Khokhlova<sup>1</sup>, A.A. Saryglar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Infection diseases department of Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russian Federation;

<sup>2</sup>Hospital of infection diseases, Hepatological center, Kyzyl, Republic Tyva, Russian Federation

**Aim:** to estimate incidence of hepatitis A among children of Republic Tyva in 2001–2010.

**Results:** incidence of hepatitis A among children of Republic Tyva is higher consistently than average in Russian Federation (452,8 per 100 000 people). Waviness of epidemiological process and uneven distribution of hepatitis A incidence in different areas of Republic Tyva remain as characteristic features of this region.

**Conclusion:** it is shown that water supply (quality of water and condition of centralized and decentralized water intake facilities) is a significant factor of hepatitis A spread in Republic Tyva.

**Key words:** hepatitis A, water factor

### Введение

Актуальность проблемы гепатита А (ГА) обусловлена, в первую очередь, эпидемической значимостью данной инфекции с преимущественным вовлечением детского населения. По среднемноголетним данным Российской Федерации (РФ) относят к странам со средним уровнем (50–200 случаев на 100 тыс. населения) заболеваемости ГА [1]. Инфекция наиболее распространена в южных и восточных регионах России, граничащих со странами Средней Азии, Монголией и Китаем [2]. В последние годы заболеваемость ГА значительно снизилась; вместе с тем ежегодно в разных регионах регистрируются вспышки ГА (водные, пищевые) и групповые заболевания с реализацией преимущественно контактно-бытового и водного путей передачи на фоне негарантированного и некачественного водоснабжения и дефектов в водоразводящих системах [1,3–8]. До недавнего

времени ГА составлял около 90% в этиологической структуре острых вирусных гепатитов, регистрируемых в РФ. В последующем, благодаря начавшемуся внедрению вакцинации против ГА, ситуация изменилась. В 2004 г. на долю ГА приходилось 63,8%, в 2006 г. — 55,2%, в 2008 г. — 50,6% соответственно [9]. По Сибирскому Федеральному округу удельный вес ГА среди острых вирусных гепатитов значительно ниже, в 1999 г. он составлял 29,7%, в 2009 г. — 39,4% [10].

Однако в Республике Тыва (РТ) у детей сегодня, как и в прошлые годы, ГА доминирует среди острых вирусных гепатитов (92%), а заболеваемость ГА на протяжении многих лет остается повышенной. Среди заболевших ГА основную часть составляют дети, их удельный вес в возрастной структуре стабильно высок: в 1999 г. — 89,7%, в 2009 г. — 90,1%.

Эпидемиологический анализ и изучение факторов передачи и распространения заболе-

вания на территории РТ в целом и в каждом населенном пункте необходимы для усовершенствования мер по улучшению сложившейся в республике ситуации, организации и проведения целенаправленных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

### Материал и методы исследования

На основе материалов официальной статистики (годовые отчеты районных инфекционистов РТ и данные ГУЗ «Инфекционная больница», г. Кызыл), а также собственных многолетних наблюдений проведен анализ заболеваемости ГА детей в возрасте до 14 лет за 2001–2010 гг. Диагноз устанавливался с учетом эпидемиологических данных, результатов клинико-лабораторных исследований и обнаружения в сыворотке крови больных анти-HAV IgM. На основании данных официальной статистики Роспотребнадзора РТ проведен анализ качества водоснабжения на отдельных территориях республики.

### Результаты и обсуждение

Максимальная заболеваемость детей ГА в РТ за изучаемый период приходилась на 2001–2002 гг., как и по всей стране, но превышала средне-статистический российский уровень в 4,66–7,83

раза (853,0 и 869,5 случаев ГА на 100 тыс. детского населения). В дальнейшем на фоне неуклонного снижения интенсивного показателя заболеваемости по России, в республике регистрировался волнообразный характер динамики заболеваемости. В 2003 г. показатель снизился в 2,7 раза, в 2004–2005 гг. отмечался подъем на 25,2% (до 454,6 случаев ГА на 100 тыс. населения), и значительное снижение в последующие 2006–2009 гг. В 2007 г. зарегистрировано снижение уровня заболеваемости ГА по сравнению с 2002 г. в 6,12 раза (по РФ за этот же период наблюдалось снижение в 7,59 раза). В 2009 г. показатель снизился в 12,2 раза (71,0 случаев ГА на 100 тыс. населения) и только в 3,36 раза превышал средний показатель по России. Однако в 2010 г. ситуация резко изменилась, и заболеваемость вновь возросла до 451,6 на 100 тыс. детей до 14 лет. В этот год ГА составил 99,7% от всех острых гепатитов у детей РТ.

Сезонный подъем заболеваемости за изучаемый период приходился на четвертый квартал года — 46,59% от всех случаев за год, умеренный подъем регистрировался также в первом квартале (24,29%); заболеваемость во 2-ом и 3-ем кварталах была одинаковой (13,36% и 15,75% соответственно) (табл. 1.).

**Таблица 1.** Распределение заболеваемости гепатитом А на 100 тыс. детского населения Республики Тыва по кварталам за период 2000–2010 гг. (%)

Годы	1 квартал	2 квартал	3 квартал	4 квартал*
2000	22,75	11,3	19,3	46,65
2001	24,65	8,5	12,5	54,35
2002	37,5	14,0	11	37,5
2003	33,25	16,65	12,35	37,75
2004	20,75	16,4	7,4	55,45
2005	14,65	22,1	27,1	36,15
2006	14,35	20,25	26,25	39,15
2007	34,4	14,0	18,5	33,1
2008	18,08	14,89	14,89	52,13
2009	15,85	6,1	18,29	59,76
2010	30,98	2,82	5,63	60,56
<b>Средние показатели</b>	<b>24,29 ± 8,47</b>	<b>13,36 ± 5,82</b>	<b>15,75 ± 6,95</b>	<b>46,59 ± 10,22</b>

\* — установлены статистически значимые отличия показателей 4 квартала от показателей 1, 2, 3 кварталов ( $p < 0,05$ ); различия показателей 1, 2, 3 кварталов статистически не значимы ( $p > 0,05$ )

Среди детей, заболевших ГА, 30% составляли неорганизованные дети, 70% — организованные (что предполагает преимущественно контактно-бытовой путь инфицирования); 53% — городские жители и 47% — сельские.

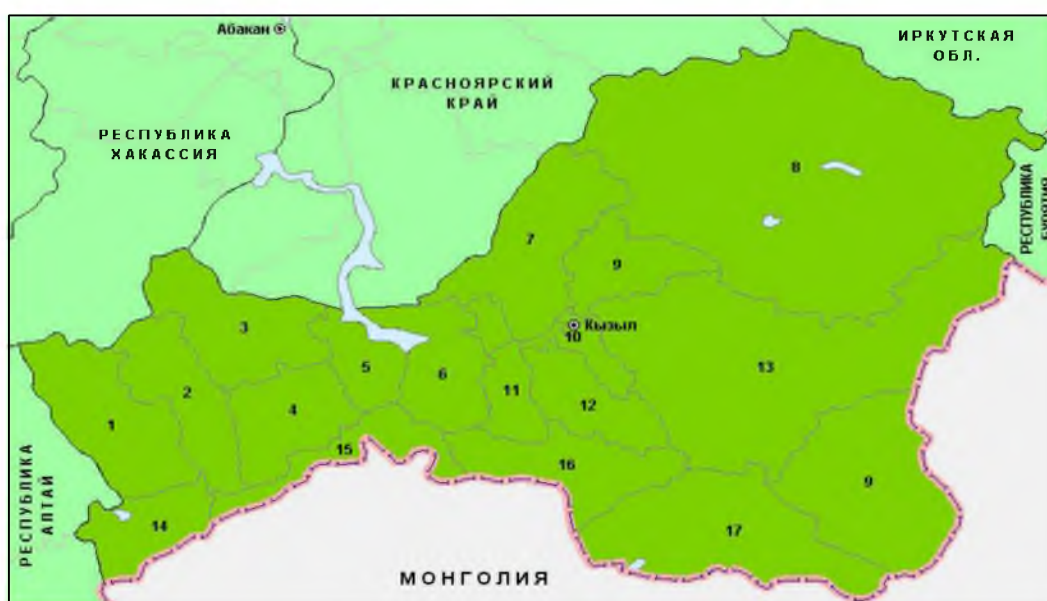
При среднем, достаточно высоком уровне заболеваемости детей ГА, по районам республики складывалась неодинаковая ситуация за

изучаемый период. На карте, представленной на рисунке 1, показано районирование территорий РТ. Ориентируясь на данную карту, можно проследить динамику эпидемического процесса ГА.

Как видно из рисунка 2, в 2001–2006 гг. наибольшее число заболевших зарегистрировано в Барун-Хемчикском, Дзун-Хемчикском,

Бай-Тайгинском, Сут-Хольском районах. В 2001 г. максимальное количество случаев ГА приходилось на Барун-Хемчикский район, несколько меньше — на Улуг-Хемский и в Бай-Тайгинский. В Эрзинском и Сут-Хольском районах были единичные случаи заболевания. В 2002 г. по числу заболевших ГА детей лидировали Чеди-Хольский и Улуг-Хемский, затем Бай-Тайгинский и Барун-Хемчикский районы. В 2003 г. заболевание регистрировалось в основном в Тес-Хемском, Чеди-Хольском, Дзун-Хемчикском и Барун-Хемчикском районах, примерно с одинаковой частотой. Благополучными были Эрзинский, Сут-Хольский, Тандынский и Каа-Хемский районы. В 2004 г. отмеча-

лось значительное увеличение количества случаев ГА в Сут-Хольском, а также в Барун-Хемчикском, Тандынском, Дзун-Хемчикском районах. При этом заболевание не регистрировалось у детей Чеди-Хольского и Улуг-Хемского районов. 2005 г. характеризовался резким подъемом заболеваемости ГА в Дзун-Хемчикском, Бай-Тайгинском и, традиционно, в Барун-Хемчикском районах. В Дзун-Хемчикском районе эта тенденция отмечалась в наименьшей степени (возникло более 40 случаев заболевания). В 2006 г. Заболеваемость ГА снизилась во всех районах, в том числе в Эрзинском, Сут-Хольском, Овюрском, Чеди-Хольском, Тес-Хемском (практически не регистрировалась).



**Рисунок 1.** Карта районов Республики Тыва

1 — Бай-Тайгинский р-н, 2 — Барун-Хемчикский р-н, 3 — Сут-Хольский р-н, 4 — Дзун-Хемчинский р-н, 5 — Чаа-Хольский р-н, 6 — Улуг-Хемский р-н, 7 — Пий-Хемский р-н, 8 — Тоджинский р-н, 9 — Кызылский р-н, 10 — г. Кызыл, 11 — Чеди-Хольский р-н, 12 — Тандынский р-н, 13 — Каа-Хемский р-н, 14 — Монгун-Тайгинский р-н, 15 — Овюрский р-н, 16 — Тес-Хемский р-н, 17 — Эрзинский р-н

В 2007 г. снижение заболеваемости наблюдалось в Чеди-Хольском, Бай-Тайгинском, Пий-Хемском, Монгун-Тайгинском, Тандынском районах. Так, в Тандынском районе заболело 23 ребенка, в Барун-Хемчикском — 20, в Каа-Хемском — 10 детей.

В 2008 г. отмечено повышение заболеваемости в Дзун-Хемчинском и, особенно, в Эрзинском районах.

В 2009 г. заболеваемость ГА была низкой во всех районах.

В 2010 г. наблюдался подъем заболеваемости в Бай-Тайгинском районе в 5,9 раз, в Улуг-Хемском районе в 21,5 раза, а в Барун-Хемчикском районе — в 135 раз, т.е. наиболь-

шее количество заболевших детей в одном районе за весь анализируемый период. Также отмечался подъем заболеваемости ГА в г. Кызыле (в 2,1 раза).

Ранжирование административных территорий показало, что в 2010 г. случаи ГА регистрировались в 12 из 18 районов. В эпидемический процесс распространения заболевания было вовлечено 66,7% территорий республики. Не регистрировались случаи ГА в следующих 6 муниципальных образованиях: в Эрзинском, Тоджинском, Овюрском, Каа-Хемском, Чаа-Хольском, Шыынанском районах.

Таким образом, прослеживается определенная динамика и неравномерность в развитии

эпидемического процесса ГА как по общему уровню заболеваемости, так и по территориям республики за изучаемый период. Наиболее неблагоприятными являлись западные и центральные территории, в меньшей степени заболевание касалось восточных районов.

Поскольку одним из основных путей передачи инфекции при ГА является водный, нами (на основании данных официальной статистики Роспотребнадзора) проведен анализ качества водоснабжения на отдельных территориях республики.

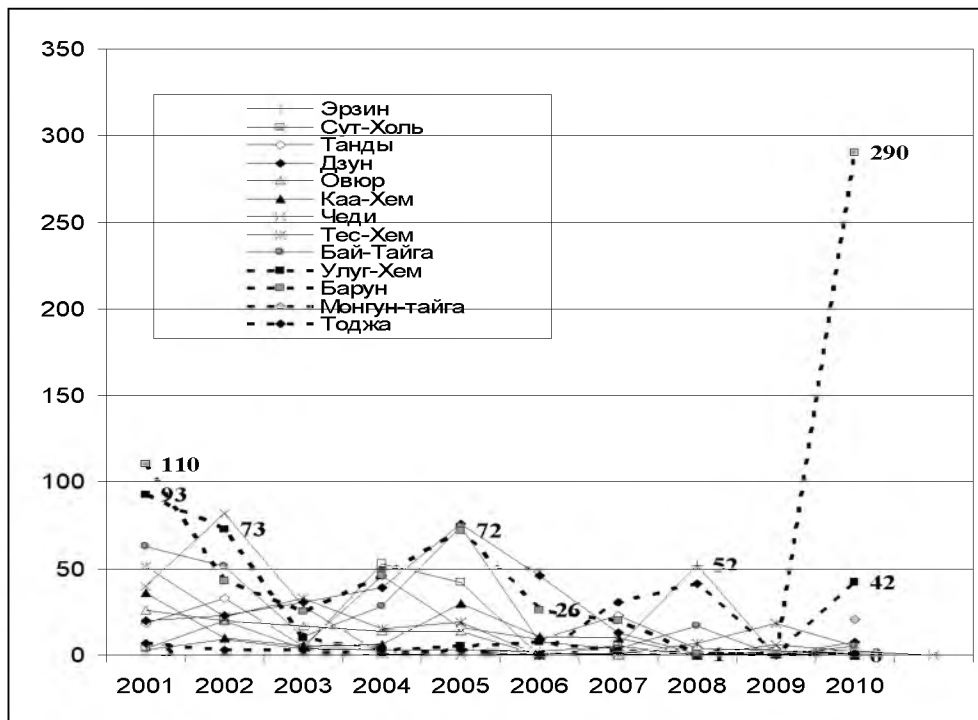


Рисунок 2. Заболеваемость гепатитом А по районам РТ

Водоёмы республики относятся ко II категории, за исключением горной реки Элегест, из которой осуществляется забор воды для водопровода с. Хову-Аксы Чеди-Хольского района. Качество воды водоёмов в республике по микробиологическим показателям за последние 5 лет ухудшилось с 11,0% до 18,6% (в РФ водоёмы I категории — 18,7%). Одной из причин сложившейся ситуации является сброс в водные объекты сточных вод без очистки либо недостаточно очищенных вод в результате использования устаревших, малоэффективных методов очистки и обеззараживания, а также неудовлетворительная эксплуатация канализационных сооружений и сетей. В водоёмы продолжается сброс без очистки сточных вод в связи с тем, что очистные канализационные сооружения функционируют с превышением проектной мощности в г. Кызыле, вс. Хову-Аксы, Чаа-Холь.

### Централизованное водоснабжение

В РТ всего 19 водопроводов, из них с водозабором из подземных источников — 18, из открытых водоёмов — 1 (с. Хову-Аксы). Не соответ-

ствуют санитарным правилам 4 водопровода, в том числе 2 — из-за отсутствия зон санитарной охраны (г. Туран — 1, с. Кызыл-Мажалык Барун-Хемчикского района — 1), 2 — из-за отсутствия необходимого комплекса обеззараживающих установок (с. Хову-Аксы, с. Бай-Хаак).

Основными причинами низкого качества питьевой воды является продолжающееся антропогенное загрязнение поверхностных и подземных вод, отсутствие или ненадлежащее состояние зон санитарной охраны источников водоснабжения, использование старых технологических решений водоподготовки, негативная обстановка с тампонажем и консервацией недействующих артезианских скважин, низкое санитарно-техническое состояние существующих водопроводных сетей и сооружений.

Качество питьевого централизованного водоснабжения снизилось:

- по санитарно-химическим показателям в Каа-Хемском районе — на 6,2%, Чеди-Хольском — на 3,5%, Пий-Хемском — на 2,8%, Тандинском — на 2,3%, Барун-Хемчикском — на 0,2%;

- по микробиологическим показателям в Пий-Хемский — на 0,6%, Улуг-Хемском — на 3,4%, в Каа-Хемском — на 0,9%, в Барун-Хемчикском — на 0,3%.

Анализ ранжирования административных территорий показывает, что процент проб питьевой воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по бактериологическим показателям отмечается с определенным постоянством в одних и тех же районах республики: с. Бай-Хаак Тандинского района; г. Кызыл; с. Чаа-Холь Чаа-Хольского района.

**Таблица 2.** Удельный вес проб воды, не отвечающих гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям из децентрализованных источников (%) за период 2005–2009 гг.

№	Административные территории	2005	2006	2007	2008	2009	Ранговое место
1	Монгун-Тайгинский район	1 из 15	0	0	0	0	1
2	Овюрский район	1 из 44	2,00	0	0	0	1
3	Тере-Хольский район	1 из 2	0 из 3	27,3	0	0	1
4	Улуг-Хемский район	13,40	9,09	6,9	7,7	1,2	2
5	Бай-Тайгинский район	9 из 13	2,33	1,2	4,06	1,4	3
6	Барун-Хемчикский район	8,51	7,21	12,5	5,03	1,9	4
7	Пий-Хемский район	5,17	5,99	1,99	4,2	4,9	5
8	Эрзинский район	2 из 25	0 из 46	5,6	6,06	5,5	6
9	Тес-Хемский район	3,92	4,00	7,54	4,05	6,7	7
10	Чаа-Хольский район	3 из 6	25,93	25,92	14,9	6,8	8
11	Чеди-Хольский район	0	3,70	0	0	7,9	9
12	Республика Тыва	10,1	12,25	10,08	9,8	10,4	10
13	Каа-Хемский район	13,09	21,32	16,4	14,22	11,6	11
14	Тандинский район	22,37	7,75	37,2	21,5	11,6	11
15	Тоджинский район	9,76	19,05	5,2	8,2	12,3	12
16	Кызылский район	13,67	28,26	20,4	21,05	13,8	13
17	Дзун-Хемчикский район	10,96	3,97	15,6	15,4	21,9	14
18	г. Кызыл	6,10	26,40	22,7	13,1	22,0	15
19	Сут-Хольский район	11,76	16,30	14,0	19,6	22,2	16

По микробиологическим показателям качество воды из децентрализованных источников водоснабжения незначительно ухудшилось в сравнении с 2008 г. Удельный вес нестандартных проб воды составил в 2009 г. 10,4%, в 2008 г. — 9,8%.

Анализ ранжирования административных территорий показал, что наибольший процент проб питьевой воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям, в сравнении со среднереспубликанскими показателями, зарегистрирован в 7 административных территориях: г. Кызыл, Кызылский, Тандинский, Тоджинский, Каа-Хемский, Дзун-Хемчикский, Сут-Хольский районы. Наибольший процент проб питьевой воды, не соответствующих гигиеническим нор-

## Децентрализованное водоснабжение

Источников децентрализованного водоснабжения в РТ в 2009 г. с 707 уменьшилось на 39 (в 2008 г. — 746), в связи с ликвидацией объектов и тампонируванием артезианских скважин вследствие их износа. Анализ качества воды источников децентрализованного водоснабжения, проведенный за последние 5 лет, показал, что имеет место нестабильность показателей по санитарно-химическим и микробиологическим показателям (табл. 2).

мативам по санитарно-химическим показателям в 2009 г., в сравнении со среднереспубликанскими показателями, зарегистрирован в 7 административных территориях: г. Кызыл, Кызылский, Чаа-Хольский, Тес-Хемский, Пий-Хемский, Овюрский, Каа-Хемский районы.

Практически повсеместно источники децентрализованного водоснабжения (артезианские скважины, колодцы) в сельских населенных пунктах на балансе поселковых администраций не состоят, не финансируются и не проводятся ремонтные работы, дезинфекция и производственный контроль.

К основным факторам, обуславливающим неудовлетворительное качество воды из децентрализованных источников питьевого водоснабжения, относятся:

- отсутствие зоны санитарной охраны в соответствии с СанПиН 2.1.4.1175–02 «Гигиенические требования к качеству воды нецентрализованного водоснабжения. Санитарная охрана источников»;
- неудовлетворительное санитарно-техническое состояние источников, из-за несвоевременного проведения ремонта, механической очистки и обеззараживания;
- незащищенность водоносных горизонтов от загрязнения с поверхности территорий.

Производственный контроль за качеством питьевой воды из централизованных источников водоснабжения в последние годы проводится в г. Кызыле, Улуг-Хемском, Чаа-Хольском, Чеди-Хольском, Барун-Хемчикском, Каа-Хемском, Пий-Хемском районах.

Таким образом, имеется определенная связь уровня заболеваемости ГА и качества питьевой воды на территориях республики.

В период регистрации вспышечной и групповой заболеваемости отмечалось несоответствие качества питьевой воды по санитарно-бактериологическим показателям, нарушение санитарно-гигиенических требований к источникам питьевого водоснабжения и зонам санитарной охраны водоисточников.

Также установлено несоблюдение питьевого режима в школах и детских дошкольных учреждениях, отсутствие условий для соблюдения правил личной гигиены детьми, что привело к многочисленным нарушениям санитарных правил и противоэпидемического режима.

Таким образом, в РТ сохраняется повышенный уровень заболеваемости детей ГА. Эпидемический процесс имеет волнообразный характер, неравномерность охвата территорий, осенне-зимнюю сезонность. Существенное значение в поддержании высокого уровня заболеваемости принадлежит водному фактору, устранение которого требует больших финансовых и прочих затрат. Ситуация диктует необходимость дифференцированного подхода к планированию и проведению противоэпидемических

и профилактических мероприятий в районах республики. Наиболее коротким путем к снижению заболеваемости ГА в сложившихся условиях является вакцинация.

## Литература

- [1] Миндлина А.Я., Полибин Р.В. Демографическая структура населения и уровни заболеваемости гепатитом А в России и за рубежом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 2. – С. 4–7.
- [2] Кочнева Г.В., Гражданцева А.А., Сиволобова Г.Ф. и др. Этиология острых гепатитов и генотипическое разнообразие вирусов А, В, С и Е в трех регионах Сибири // Инфекционные болезни. – 2005. – № 5. – С. 26–31.
- [3] Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) / ФГОУ «ВУНМЦ Росздрова». Москва, 2007. – С.48–49.
- [4] Васильев К.Г., Козишкурт Е.В. Современная эпидемиология и парадоксы гепатита А // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 3. – С. 12–18.
- [5] Игнатова О.А., Ющенко Г.В., Каира А.Н. Гепатита А: особенности эпидемиологии в периодической иммунизации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 10–15.
- [6] Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Петров Е.Ю. и др. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 3. – С. 4–9.
- [7] Полибин Р.В., Миндлина А.Я., Мачуленко Н.Н., Герасимов А.Н. Эпидемиологическая эффективность и экономическая целесообразность иммунопрофилактики гепатита А // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 1. – С. 14–18.
- [8] Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Попова О.Е. и др. Современные эпидемиологические закономерности и эффективность вакцинации против гепатита А в Российской Федерации // Инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 20–27.
- [9] Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. и др. Современная стратегия контроля за гепатитом А. Результаты проведения универсальной массовой вакцинации против гепатита А в отдельных зарубежных странах и некоторых регионах России, включивших ее в своинациональные и региональные календари профилактических прививок // інфекції і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання: м-ли наук-практ. конфер. з міжнар. участю. – Харків, 2010. – С. 363–365.
- [10] Дмитриева Г.М. Гепатит А и его специфическая профилактика в Сибирском Федеральном округе / Доклад на Всероссийской конференции «Актуальные вопросы современной эпидемиологии и профилактики гепатита А». – Москва.

## Контактная информация

### Corresponding author

Хохлова Зинаида Александровна, д.м.н., профессор  
Заведующая кафедрой инфекционных болезней  
ГБОУ «Новокузнецкий государственный институт  
совершенствования врачей» МЗРФ  
654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.  
эл. почта: [zinaidaxoxlowa@vandex.ru](mailto:zinaidaxoxlowa@vandex.ru)

### Сарыглар Анна Александровна

Главный врач ГБУЗ Республики Тыва «Инфекционная больница»  
667000 Республика Тыва, г. Кызыл, ул. Чехова, д. 65.  
эл. почта: [medicina\\_tuva@mail.ru](mailto:medicina_tuva@mail.ru)

Prof. Khokhlova Zinaida Aleksandrovna, MD, Ph.D.  
Head of infection diseases department  
Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine,  
Russian Ministry of Health  
654005, Kemerovsk region, Novokuznetsk, Stroyteley street., 5.  
e-mail: [zinaidaxoxlowa@vandex.ru](mailto:zinaidaxoxlowa@vandex.ru)

### Saryglar Anna Aleksandrovna, MD

Head doctor, Hospital of infection diseases  
667000 Republic Tyva, Kyzyl, Chechova street, 65.  
e-mail: [medicina\\_tuva@mail.ru](mailto:medicina_tuva@mail.ru)

## Вирусы семейства герпеса и хронические заболевания печени

Г.Г. Тотолян<sup>1</sup>, Л.Ю. Ильченко<sup>1,2</sup>, И.Г. Федоров<sup>1,3</sup>, Т.В. Кожанова<sup>2</sup>, И.А. Морозов<sup>2</sup>, К.К. Кюрегян<sup>2</sup>,  
Г.И. Сторожаков<sup>1</sup>, М.И. Михайлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО

«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Москва;

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №12 Департамента здравоохранения г. Москвы

### Краткий обзор

**Цель исследования:** оценить влияние вирусов простого герпеса 1-ого и 2-ого типов (ВПГ-1, ВПГ-2), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) на течение ХЗП различной этиологии.

**Результаты.** Обследовано 94 пациента с хроническими заболеваниями печени (ХЗП).

У 99% из них обнаружены маркеры вирусов семейства герпеса. Установлено преобладание микст-инфекции (63,4%), вызванной ВПГ-1 и ВЭБ, латентного и/или персистирующего течения. Не отмечено их влияния на клинико-биохимические и морфологические проявления ХЗП. Реактивация ВПГ-2 сопровождалась усилением некротовоспалительной активности в печени. При алкогольном поражении печени реактивация ВПГ-1 приводила к нарастанию белково-синтетической дисфункции, ЦМВ — к усилению желтухи и прогрессированию геморрагического синдрома.

**Заключение:** при изменении клинико-лабораторной картины и прогрессировании течения алкогольной болезни печени следует исключить реактивацию вирусов семейства герпеса, а при ее наличии — рассмотреть целесообразность назначения противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** герпесвирусы, герпетическая инфекция, хронические заболевания печени, реактивация.

### Abstract

#### Herpes viruses and chronic liver diseases

<sup>1</sup>G.G. Totolyan, <sup>1,2</sup>L.Yu. Ilchenko, <sup>1,3</sup>I.G. Fedorov, <sup>2</sup>T.V. Kozhanova, <sup>2</sup>I.A. Morozov,

<sup>2</sup>K.K. Kyuregyan, <sup>1</sup>G.I. Storozhakov, <sup>2</sup>M.I. Mickailov

<sup>1</sup>Hospital therapy department №2, medical faculty of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>FSBI «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; <sup>3</sup>City clinical hospital №12, Moscow

**Aim:** to estimate influence of herpes simplex viruses 1&2 (HSV-1, HSV-2), Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) on course of chronic liver disease of different etiology.

**Results:** Total of 94 patients with chronic liver disease (CLD) were examined. Markers of HSV-1, HSV-2, EBV and CMV were determined in 99% patients. Latent and/or persistent course of HSV-1/EBV mixed infection was dominant (63,4%). It had no measurable impact on clinical-biochemical and morphological manifestations of CLD. Reactivation of HSV-2 was associated with increased necrosis-inflammation activity in the liver. Reactivation of HSV led to an increase of protein synthetic dysfunction, CMV — to exacerbation of jaundice and hemorrhagic syndrome progression in alcoholic liver diseases.

**Conclusion:** in cases of change of clinical and laboratory characteristics and progression of alcoholic hepatitis reactivation of herpes viruses infection should be excluded, and antiviral treatment should be administered if those infections are present.

**Key words:** herpes viruses, herpes infection, chronic liver disease, reactivation.

Герпесвирусные инфекции (ГИ) относятся к ведущим медико-социальным проблемам развитых стран. ГИ — группа антропонозных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека, протекающих в виде инappарантных, субклинических и клинически манифестных форм, проявляющихся в условиях первичного или вторичного иммунодефицита. По

данным Всемирной организации здравоохранения, среди вирусных инфекций частота инфицирования вирусами семейства герпеса (ВСГ) и заболеваемость ГИ уступают лишь гриппу. В структуре смертности эти инфекции также занимают лидирующее место.

Среди взрослого городского населения в разные периоды жизни 60–90% лиц инфицируются хо-

тя бы одним, а чаще — несколькими видами ВСГ. При этом у 50% из них отмечаются рецидивы заболевания.

ВСГ обладают гепатотропностью и могут вызывать поражение печени. По данным M. Concarì и соавт., при вирусных гепатитах у каждого второго из обследованных пациентов в биоптатах печени выявляется ДНК ВСГ [1]. Рассматривается коэтиологическая роль вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ) в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2]. Однако исследований, посвященных данной проблеме, недостаточно. Опубликованные работы преимущественно освещают клинические наблюдения. Наряду с этим в педиатрической литературе обсуждается значение ВСГ в развитии хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП). У взрослых же пациентов роль ВСГ в патологии печени остается недостаточно изученной. Неизвестно также, могут ли ВСГ при реактивации участвовать в развитии хронических заболеваний печени (ХЗП) в роли ко-факторов.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния вирусов простого герпеса 1-ого и 2-ого типов (ВПГ-1, ВПГ-2), ВЭБ, ЦМВ на течение ХЗП различной этиологии.

### **Клиническая характеристика больных и методы исследования**

Обследовано 94 больных ХЗП различной этиологии с помощью клинических — оценка жалоб, анамнеза, факторов риска развития ГИ, данных физикального осмотра с выделением основных клинических синдромов (астенический, диспепсический, болевой и др.) и лабораторно-инструментальных методов.

Всем пациентам выполнялись клинико-биохимические анализы крови, общий анализ мочи, рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, ЭКГ. Сыворотки крови больных тестировали на наличие маркеров вирусов гепатитов В и С (ВГВ, ВГС) и ГВ с помощью иммуноферментного анализа (HBsAg, AT к ВГС, IgG и IgM к ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ) и полимеразной цепной реакции (РНК ВГС, ДНК ВГВ, ДНК ВПГ-1, ДНК ВПГ-2, ДНК ВЭБ, ДНК ЦМВ).

Пункционную биопсию печени (ПБП) с последующим морфологическим исследованием гепатобиоптатов, включая световую и электронную микроскопию, а также иммуноцитохимическое исследование с моноклональными

антителами (АТ) Cytomegalovirus Ab-1 (Clone CMV01) проводили 47 больным ХЗП. По шкале METAVIR оценивали выраженность воспалительного процесса в ткани печени — индекс гистологической активности (ИГА) и стадию фиброза (F).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России; пациентами было подписано информированное согласие на все исследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Excel 7,0 и Statistica 7,0. За уровень достоверности статистических показателей было принято  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и обсуждение**

Пациенты ( $n=94$ ) были разделены на пять групп в зависимости от этиологии заболевания печени. В первую группу вошли 25 (26,6%) больных хроническим гепатитом алкогольной этиологии (ХГА) — 16 (64%) мужчин и 9 (36%) женщин в возрасте от 20 до — 71 года (средний возраст —  $44,3 \pm 2,5$  года). Во вторую группу были включены 25 (26,6%) пациентов с алкогольным ЦП (АЦП) — 16 (64%) мужчин и 9 (36%) женщин в возрасте 32–74 лет (средний возраст —  $48,2 \pm 2,1$  лет). В третью группу вошли 25 (26,6%) пациентов с хроническим вирусным гепатитом В или С (ХВГ В или С) — 10 (40%) мужчин и 15 (60%) женщин в возрасте от 21 до 68 лет (средний возраст —  $44,8 \pm 2,9$  года). Четвертая группа состояла из 8 (8,5%) пациентов с вирусным ЦП В или С (ВЦП В, С или В+D). Из них: 2 (25%) мужчин и 6 (75%) женщин в возрасте 41–64 лет (средний возраст —  $51,9 \pm 3$  лет). В пятую группу вошли 11 (11,7%) мужчин с алкогольно-вирусными ХЗП (АВХЗП) в возрасте от 30 до 61 года (средний возраст —  $48,3 \pm 3$  лет). При статистическом анализе полового и возрастного состава пациентов в первых четырех группах достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

У 64 (68,1%) пациентов установлены факторы риска развития ГИ: переохлаждение и злоупотребление алкоголем — в 6 (6,4%) и 61 (64,9%) случаях соответственно. У 10 (10,6%) человек в анамнезе отмечались клинические проявления ГИ, преимущественно в виде везикулярной сыпи вокруг губ.

Противогерпетические АТ были выявлены у 93/94 (98,9%) больных, а у 88 (94,6%) из них зарегистрирована микст-ГИ — обнаружены маркеры нескольких ВСГ (табл. 1).



**Таблица 1.** Частота встречаемости серологических маркеров вирусов герпеса у больных ХЗП (n=93)

Маркеры вирусов герпеса	Всего, n=93	ХГА, n=25	АЦП, n=25	ХВГ, n=25	ВЦП, n=8	АВХЗП, n=10
ВПГ-1 IgM	3 (3,2%)	1 (4%)	2 (8%)	–	–	–
ВПГ-1 IgG	86 (92,5%)	23 (92%)	25 (100%)	22 (88%)	7 (87,5%)	9 (90%)
ВПГ-2 IgM	20 (21,5%)	5 (20%)	8 (32%)	4 (16%)	1 (12,5%)	2 (20%)
ВПГ-2 IgG	35 (37,6%)	10 (40%)	11 (44%)	8 (32%)	2 (25%)	4 (40%)
IgM к АГ капсида ВЭБ	1 (1,1%)	–	1 (4%)	–	–	–
IgG к АГ капсида ВЭБ	84 (90,3%)	23 (92%)	25 (100%)	20 (80%)	7 (87,5%)	9 (90%)
ЦМВ IgM	16 (17,2%)	–	11 (44%)*	5 (20%)	–	–
ЦМВ IgG	46 (49,5%)	19 (76%)	14 (56%)	10 (40%)	1 (12,5%)	2 (20%)

\* –  $P_t=0,04$  в сравнении с ХГА; t – критерий Стьюдента

Наиболее часто встречались АТ класса IgG к ВПГ-1 (86; 92,5%) и ВЭБ (84; 90,3%), несколько реже – к ВПГ-2 (35; 37,6%) и ЦМВ (46; 49,5%). При этом ЦМВ IgM выявлялись чаще у пациентов с АЦП. Частота же обнаружения остальных маркеров ВСГ при различных заболеваниях печени достоверных различий не имела. Полученная высокая частота инфицирования ВСГ пациентов с ХЗП сопоставима с частотой выявления вирусов семейства герпеса в популяции в целом [3–5].

В таблице 2 представлены значения уровней противогерпетических АТ класса IgG у больных ХЗП различной этиологии.

Кроме того, нами установлено, что среди 93 пациентов с ХЗП ВПГ-1 IgG в большинстве случаев (n=77; 81,9%) выявлялись в сочетании с ВЭБ IgG, т.е. характерно было наличие микст-ГИ (ВПГ-1+ВЭБ). Выявлена достоверная умеренная связь между ВПГ-1 IgG и IgG к АГ капсида ВЭБ ( $r=0,317$ ;  $p=0,001$ ), т.е. при повышении уровня ВПГ-1 IgG определялось нарастание уровня ВЭБ IgG. По-видимому, наличие одного из этих вирусов способствовало развитию инфекции, вызванной другим вирусом в виде ко- или суперинфекции.

В литературе имеются данные о способности одних вирусов герпеса индуцировать активность других ВСГ. Так было отмечено, что ЦМВ может усиливать активность других представителей этого семейства ГВ [6]. У реципиентов печени с клиническими проявлениями ЦМВ-инфекции (ЦМВИ) отмечено повышение титров АТ к ВЭБ [7], а вирус герпеса человека 6-ого типа чаще встречался в аллотрансплантате печени в ассоциации с ЦМВ [8,9].

На основании выявленных маркеров выделяли различные типы течения ГИ. Латентная ГИ характеризовалась невысоким уровнем специфических IgG (до 2 норм) в сыворотке крови в отсутствие специфических IgM; персистирующая – повышением содержания специфических IgG (более 2 норм) при отсутствии специфических IgM; реактивация вирусов, вызывающих ГИ, – наличием специфических IgM, повышенным уровнем специфических IgG (в 2–4 раза и более) при проведении двух серологических исследований с интервалом в 2–3 недели (метод парных сывороток) и/или выявленной ДНК вирусов в крови и/или в ткани печени. Обнаружение IgM и IgG к вирусному антигену (АГ) капсида ВЭБ свидетельствовало о первичной ВЭБ-инфекции.

У пациентов с ХЗП различной этиологии ГИ протекала в виде латентной, персистирующей инфекции или реактивации ВСГ (табл. 3). У большинства из них установлено латентное течение ГИ (n=86; 91,5%) – моноинфекция – у 74 (78,7%), микст-инфекция – у 12 (12,8%) больных и/или персистирующая (n=84; 89,4%) – моноинфекция – у 62 (66%), микст-инфекция – у 22 (23,4%) пациентов соответственно). Латентная ГИ большей частью была обусловлена ВЭБ (n=83; 89,2%), персистирующая – ВПГ-1 (n=79; 84,9%). Достоверно чаще наблюдалась персистенция ЦМВ-инфекции (ЦМВИ) у пациентов с ХГА.

Реактивация ВГГ была диагностирована в 34 (36,6%) случаях и приводила к развитию моноинфекции – у 28 (30,1%) и микст-инфекции – у 6 (6,5%) пациентов соответственно. Наиболее часто наблюдали реактивацию ВПГ-2 (n=20; 21,5%) и ЦМВ (n=16; 17,2%).

Таблица 2. Значения уровней противогерпетических АТ класса IgG у больных ХЗП

Показатели (референсные значения)	Всего, n=93		ХГА, n=25		АЦП, n=25	
	М ± m	медиана	М ± m	медиана	М ± m	медиана
ВПГ-1 IgG (<16 МЕ/мл)	148,2±7,7	158,5 (20–200)	183±15,5*	200 (55–200)	175±11,8**	170 (95–200)
ВПГ-2 IgG (<16 МЕ/мл)	31,8±4,8	11,5 (3–200)	29,6±9	5 (17–160)	38±11,7	10 (3–200)
IgG к АГ капсида ВЭБ (<16 МЕ/мл)	127,6±7,2	136,5 (17–200)	137,8±13,1•	160 (20–200)	163,2±10,6••	195 (47–200)
ЦМВ IgG (<16 МЕ/мл)	34,3±4,2	15 (3–200)	45,2±5,9•••	47 (17–93)	23,1±5,1	15 (17–95)

Таблица 2. Значения уровней противогерпетических АТ у больных ХЗП (продолжение)

Показатели (референсные значения)	ХВГ, n=25		ВЦП, n=8		АВХЗП, n=10	
	М ± m	медиана	М ± m	медиана	М ± m	медиана
ВПГ-1 IgG (<16 МЕ/мл)	120,4±14,2	135 (28–200)	117,4±27,2	125 (20–200)	126,4±22,6	70 (20–200)
ВПГ-2 IgG (<16 МЕ/мл)	28,8±5,6	10 (17–125)	16,8±4,3	15,5 (18–40)	51,2±21,1***	62,5 (15–200)
IgG к АГ капсида ВЭБ (<16 МЕ/мл)	99±15	85 (17–200)	107,5±30,9	71,5 (17–200)	88,6±19,3	168,5 (20–200)
ЦМВ IgG (<16 МЕ/мл)	42,1±12,4	15 (17–200)	11,3±2	11 (3–22)	26,6±11,7	33 (7–120)

\*PMW<0,01 – в сравнении с ХВГ, ВЦП, АВХЗП; \*\*PMW<0,05 – в сравнении с ХВГ, ВЦП; \*\*\*PMW<0,05 – в сравнении с ХГА; •PMW<0,05 – в сравнении с АВХЗП; ••PMW<0,01 – в сравнении с ХВГ, АВХЗП; •••PMW<0,01 – в сравнении с АЦП; MW – тест Манна-Уитни

Таблица 3. Частота развития латентной, персистирующей герпетической инфекции и реактивации вирусов герпеса у больных ХЗП

Течение герпетической инфекции		Всего, n=93	ХГА, n=25	АЦП, n=25	ХВГ, n=25	ВЦП, n=8	АВХЗП, n=10
ВПГ-1	латентная	3 (3,2%)	–	–	2 (8%)	1 (12,5%)	–
	персистирующая	79 (84,9%)	21 (84%)	23 (92%)	20 (80%)	6 (75%)	9 (90%)
	реактивация	4 (4,3%)	2 (8%)	2 (8%)	–	–	–
ВПГ-2	латентная	4 (4,3%)	–	1 (4%)	2 (8%)	–	1 (10%)
	персистирующая	11 (11,8%)	5 (20%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (12,5%)	1 (10%)
	реактивация	20 (21,5%)	5 (20%)	8 (32%)	4 (16%)	1 (12,5%)	2 (20%)
ВЭБ	первичная	1 (1,1%)	–	1 (4%)	–	–	–
	латентная	83 (89,2%)	23 (92%)	24 (96%)	20 (80%)	7 (87,5%)	9 (90%)
ЦМВ	латентная	8 (8,6%)	4 (16%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (12,5%)	–
	персистирующая	22 (23,7%)	15 (60%)*	2 (8%)	3 (12%)	–	2 (20%)
	реактивация	16 (17,2%)	–	11 (44%)**	5 (20%)	–	–

\* $\chi^2=0,02$  – в сравнении с АЦП, ХВГ; \*\*Pt=0,04 – в сравнении с ХГА;  $\chi^2$  – тест  $\chi^2$ ; t – критерий Стьюдента

У всех пациентов с ХЗП ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ (ПЦР) в сыворотке крови выявлена не была. Этот факт, возможно, связан с низким уровнем ДНК ВСГ, не определяемым доступными тест-системами.

С другой стороны, следует учитывать временной фактор, т.к. известно, что продолжительность жизни каждой генерации, образовавшихся и адсорбированных ВСГ в среднем составляет 3 суток [10]. Наличие специфических IgM в отсутствие ДНК вирусов герпеса могут свидетельствовать о репликативной активности.

ДНК ВГВ и РНК ВГС были обнаружены соответственно у 16 (17%) и 28 (29,8%) пациентов с ХЗП вирусной этиологии.

С целью оценки влияния ВСГ на течение ХЗП различной этиологии на основании жалоб, данных осмотра и результатов лабораторно-инструментальных методов исследований была дана клиническая характеристика пациентов и выделены астеновегетативный, диспепсический, болевой, геморрагический, холестатический, гепатолиенальный синдромы.

При осмотре кожных покровов у двух пациентов с ХГА была обнаружена везикулярная сыпь вокруг губ и на нижнем веке, которая была впервые выявлена у одного из них. У 5 больных ХЗП протекало латентно.

Частота встречаемости астенического, диспепсического, болевого, геморрагического синдромов и спленомегалии достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Гепатомегалия чаще ( $p < 0,05$ ) определялась при ХГА и АЦП в сравнении с больными ХВГ.

Протромбиновый индекс (ПТИ) достоверно ниже был у пациентов с ЦПА и ВЦП. Однако, присутствие ГИ у больных ХЗП на цитолиз, активность ГТП, ЩФ и ПТИ достоверного влияния не оказывала.

Холестатический синдром (кожный зуд, желтуха, повышение активности ЩФ и ГТП, увеличение содержания прямого билирубина) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречался среди пациентов с АЦП в сравнении с больными ХВГ.

При анализе изменений ферментов цитолиза отметили более высокий уровень активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с ХГА, ВЦП и АВХЗП, аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) — у больных ХГА и АВХЗП; гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — у пациентов с ХГА, АЦП и АВХЗП; щелочной фосфатазы (ЩФ) — у больных с АЦП и ВЦП.

Сравнение биохимических показателей при латентном, персистирующем течении ГИ и реактивации ВСГ не выявило достоверных отличий, что, по-видимому, обусловлено малым числом наблюдений.

Анализ лабораторных показателей при ХЗП различной этиологии проводился в зависимости от течения ГВИ — латентная+персистирующая и реактивации ВСГ. Так у пациентов с реактивацией ВПГ-1 было отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение содержания альбумина ( $27,3 \pm 3,3$  г/л), с реактивацией ВПГ-2-инфекции — повышение уровня IgM сыворотки крови ( $p < 0,05$ ), среднее значение которого составило  $3,1 \pm 0,3$  мг/мл. При реактивации ЦМВ установлено удлинение тромбинового времени —  $22,6 \pm 1,2$  с ( $p < 0,05$ ).

В большинстве случаев реактивация ВСГ ( $n=32$ ) характеризовалась лишь появлением специфических IgM и повышением уровня IgG без клинических проявлений.

У 2 (8%) пациентов с ХГА реактивация ВПГ-1 проявлялась везикулярной сыпью на лице, при этом только в одном случае были выявлены специфические АТ класса IgM, что согласуется с данными литературы — около 5% людей не продуцируют IgM при первичном инфицировании ВСГ [11].

У больных АЦП ( $n=2$ ) реактивация ВПГ-1 сопровождалась нарастанием белково-синтетической дисфункции (снижение содержания альбуминов), что, вероятно, обусловлено не только прогрессирующим течением ЦП, но и отрицательным влиянием ВПГ-1.

Реактивация ВПГ-2 выявлена в большинстве случаях (21,5%) и сопровождалась повышением IgM сыворотки крови — установлена достоверная умеренная связь уровня ВПГ-2 IgM с содержанием IgM сыворотки крови ( $r=0,35$ ;  $p < 0,001$ ). Однако, в целом, частота выявления реактивации ВПГ-2 при ХЗП различной этиологии достоверно не различалась.

Реактивация ЦМВ преимущественно диагностировалась у больных АЦП ( $n=11$ ; 44%), что, по-видимому, обусловлено вторичным иммунодефицитным состоянием. Выявлена достоверная умеренная связь между наличием ЦМВ IgM и уровнем билирубина ( $r=0,336$ ;  $p=0,001$ ), а также наличием геморрагического синдрома ( $r=0,39$ ;  $p < 0,001$ ).

ЦМВИ усугубляла течение ХЗП вследствие более выраженной печеночно-клеточной недостаточности — повышения уровня общего и прямого билирубина, удлинения тромбинового

времени, что не противоречит данным литературы (ЦМВ-гепатит и герпетический гепатит могут сопровождаться развитием холестаза [12]).

Первичная ВЭБ-инфекция была диагностирована лишь у одного пациента с АЦП и реактивацией ВПГ-1+ЦМВ; сопровождалась значительным повышением уровня общего и прямого билирубина.

Известно, что манифестная ВЭБ-инфекция развивается, прежде всего, у взрослых больных со сниженным иммунитетом [13]. По данным литературы, поражение печени при острой ВЭБ-инфекции в отсутствие ХЗП является умеренным, редко отмечается желтуха и повышение уровня билирубина [14–16]. Однако, механизмы, приводящие к деструкции гепатоцитов и развитию холестаза при ВЭБ-инфекции до конца не ясны. Существует предположение о том, что ВЭБ не обладает прямым цитопатическим действием, а разрушение клеток вызывается токсическим действием свободных радикалов, а также при активации процессов перекисного окисления липидов. У больных инфекционным мононуклеозом обнаруживаются аутоантитела к супероксиддисмутазе, нейтрализующие антиоксидантное действие данного фермента, в результате чего свободные радикалы накапливаются в гепатоцитах и вызывают их повреждение [17].

У обследованных нами больных гипербилирубинемия, вероятнее всего, являлась проявлением собственно ЦП, однако, нельзя исключить дополнительное влияние ВПГ-1, ВЭБ и ЦМВ на течение АЦП, что также приводило к нарастанию уровня билирубина.

Выявленная достоверная обратная умеренная корреляционная связь между IgG к ВПГ-1 ( $r=-0,321$ ;  $p=0,001$ ), к АГ капсида ВЭБ ( $r=-0,38$ ;  $p<0,001$ ) и маркерами гепатотропных вирусов (HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС), может указывать на подавление репликации ВПГ-1 и ВЭБ вирусами гепатитов В и С у больных ХВГ, ВЦП, АВХЗП.

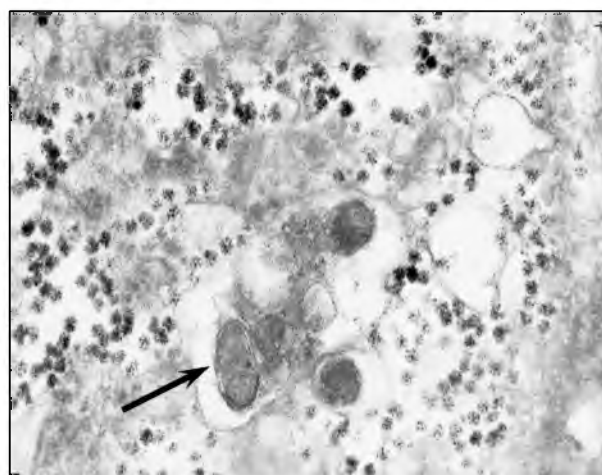
С целью обнаружения морфологических особенностей поражения печени 47 больным ХЗП, инфицированным вирусами герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ), проводилась пункционная биопсия печени. Из них: 13 пациентам с ХГА, 6 — с АЦП, 21 — с ХВГ, 1 — с ВЦП, 6 — с АВХЗП.

Морфологическая картина характеризовалась преимущественно минимальной активностью некрозо-воспалительного процесса в печени и 1 стадией фиброза у больных ХГА и ХВГ;

умеренной активностью и 4 стадией фиброза — при АЦП и АВХЗП. Установлена слабая связь между ИГА и ВПГ-2 IgM ( $r=0,295$ ;  $p=0,036$ ). Отмечена тенденция повышения ИГА при реактивации ВПГ-2.

В литературе ограничено количество работ, касающихся взаимного влияния вирусов при микст-инфекции. Так описано воздействие ВСГ на гистологические изменения печени при алкогольной болезни. Имеются данные, свидетельствующие о влиянии ВСГ на активность патологического процесса и прогрессирование фиброза у больных с ХВГ [18]. Напротив, опубликованы результаты исследования, в котором влияние вирусов герпеса на течение ХГВ отрицается [19].

У 7 обследованных нами больных при электронно-микроскопическом исследовании был обнаружен ЦМВ, вирионы которого располагались в вакуолях цитоплазмы гепатоцитов (рис. 1), что свидетельствовало об их эндоцитозном проникновении через сосудистый полюс клетки.



**Рисунок 1.** Вирионы ЦМВ внутри вакуолей в цитоплазме гепатоцита.  $\times 30000$ .

У 5 пациентов этой группы в сыворотке крови выявлены ЦМВ IgM, ЦМВ IgG, а у 2 — лишь ЦМВ IgG. Это подтверждает сам факт наличия ЦМВИ у этих больных. Однако признаков репликации ЦМВ в гепатоцитах не обнаружено.

Всем больным с наличием в сыворотке крови маркеров ЦМВ ( $n=7$ ) проведено иммуноцитохимическое исследование гепатобиоптатов с моноклональными АТ к ЦМВ. Однако ни в одном случае вирус в ткани печени не был обнаружен, что, по-видимому, явилось либо следствием его малого количества в клетках, либо вообще отсутствием в данных образцах.

У 3 пациентов с ХГВ были выявлены изменения, характерные для ВГВ-инфекции. В ци-

топлазме гепатоцитов обнаруживалось огромное количество вирионов, диаметр которых соответствовал ВГВ ( $45 \pm 1,75$  нм). Кроме того во многих клетках присутствовали гигантские и торообразные (кольцевидные) митохондрии, а также паракристаллические включения в матриксе митохондрий, что было ранее описано в работах И.А. Морозова с соавт. [20].

У 2 пациентов с ХГС обнаружены гепатоциты, содержащие множество вирионов, размеры которых при больших увеличениях соответствовали ВГС. Также отмечены характерные для вирусных поражений печени большое число двудерных клеток, митохондрии необычно удлиненной формы, резидуальные тела, образующиеся из фагоцитарных вакуолей после гидролиза в них вирионов и содержащие миелиноподобные фигуры и липофусцин.

При ПЦР исследовании ( $n=10$ ) образцов ткани печени ДНК вирусов герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ) также выявлено не было.

## Заключение

Таким образом, у 99% пациентов с ХЗП различной этиологии обнаружены маркеры ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ. В большинстве случаев (63,4%) ГИ представлена в виде микст-инфекции ВПГ-1 и ВЭБ, преимущественно латентного и/или персистирующего течения. При этом не установлено её влияния на клинико-лабораторную и морфологическую картину ХЗП.

Реактивация ВСГ приводила к развитию моноинфекции (30,1%) и реже микст-инфекции (6,5%), которые характеризовались появлением специфических IgM, нарастанием уровня IgG в отсутствие ДНК вирусов герпеса.

Кроме того отмечено, что печени у пациентов с АЦП реактивация ВПГ-2 способствовала усилению некрозо-воспалительной активности, ЦМВ — нарастанию желтухи и прогрессированию геморрагического синдрома, ВПГ-1 — снижению белково-синтетической функции ( $p < 0,05$ ).

При изменении клинико-лабораторной картины и прогрессировании течения ХЗП, особенно алкогольной этиологии, следует исключить реактивацию ВСГ, а при ее наличии — рассмотреть целесообразность назначения противовирусной терапии ГИ.

## Литература

- [1] Cermelli C., Concari M., Pietrosepoli P., Meacci M., Sabbatini A.M., Divincenzo A., Carubbi F., Loria P., Bagni A., Carulli N., Portolani M. Herpesvirus DNA is frequently detected in liver tissue from hepatitis C patients. // *J. Clin Virol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 9–16.
- [2] Jovanovic J., Brkic S., Klasnja B., Fabri M. Epstein-Barr, hepatitis B and hepatitis C virus infections and their oncogenic potentials // *Med Pregl.* — 1997. — Vol. 50. — P. 499–504.
- [3] Дидковский Н.А., Зуйков И.А., Малашенкова И.К., Танасова А.Н., Щепеткова И.Н. Герпес-вирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии // *Русск. мед. журн.* — 2004. — № 7. — С. 459–465.
- [4] Каражас Н.В., Малышев Н.А., Чешик С.Г. Герпесвирусная инфекция. — М., 2007. — 117 с.
- [5] Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызванных вирусом простого герпес (обзор литературы) // *Consilium medicum.* — 2007. — № 1. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/15019> (Дата обращения: 07.08.2010).
- [6] Humar A., Washburn K., Freeman R. An assessment of interactions between hepatitis C virus and herpesvirus reactivation in liver transplant recipients using molecular surveillance // *Liver Transpl.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1422–1427.
- [7] Aalto S.M., Linnavuori K., Peltola H., Vuori E., Weissbrich B., Schubert J., Hedman L., Hedman K. Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection // *J. Med. Virol.* — 1998. — Vol. 56. — P. 186–191.
- [8] Dockrell D.H., Prada J., Jones M.F., Patel R., Badley A.D., Harnsen W.S., Ilstrup D.M., Wiesner R.H., Krom R.A., Smith T.F., Paya C.V. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease // *J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 176. — P. 1135–1140.
- [9] Harma M., Hockerstedt K., Lyytikainen O., Lautenschlager I. HHV-6 and HHV-7 antigenemia related to CMV infection after liver transplantation // *J. Med. Virol.* — 2006. — Vol. 78. — P. 800–805.
- [10] Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // *Лечащий врач.* — 2004. — № 5. URL: <http://www.lvrach.ru/2004/05/4531295> (Дата обращения: 01.07.2010).
- [11] Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Изд. НГМА, 2003. — 442 с.
- [12] Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. — М.: Мед. книга; Н.Новгород: Изд. НГМА, 2001. — 88 с.
- [13] Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса // *Детские инфекции.* — 2008. — № 3. — С. 3–15.
- [14] Kofteridis D.P., Koulentaki M., Valachis A., Christofaki M., Mazokopakis E., Papazoglou G., Samonis G. Epstein Barr virus hepatitis // *Eur. J. Internal. Med.* — 2011. — Vol. 22. — P. 73–76.
- [15] Petrova M., Muhtarova M., Nikolova M., Magaev S., Taskov H., Nikolovska D., Krastev Z. Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 5711–5716.
- [16] Tsuchiya S. Diagnosis of Epstein-Barr virus-associated diseases // *Critical Rev. Oncol. Hematol.* — 2002. — Vol. 44. — P. 227–238.
- [17] Canovic P., Gajovic O., Todorovic Z., Mijailović Z. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus — a case report // *Med. Pregl.* — 2006. — Vol. 59. — P. 179–182.
- [18] Бастрикова Р.Ш., Груздев М.П., Крохина Н.Б., Порываева А.П. Анализ клинических и морфологических особенностей течения хронического гепатита С у больных с маркерами герпесвирусных инфекций // *Уральский мед. журн.* — 2006. — № 3. — С. 11–17.
- [19] Lapiński T.W., Kovalchuk O., Parfieniuk A., Flisiak R. Prevalence, clinical and therapeutical implications of active CMV infection in patients with chronic hepatitis C // *Przegl. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 63. — P. 305–309.

[1] Cermelli C., Concari M., Pietrosepoli P., Meacci M., Sabbatini A.M., Divincenzo A., Carubbi F., Loria P., Bagni A., Carulli N.,

[20] Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Фёдоров И.Г., Гордейчук И.В., Княженцева А.К., Зверкова Е.А., Михайлов М.И. Проблемы

скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В // РЖГК. — 2012. — № 4. — С. 58–65.

## Контактная информация

### Corresponding author

#### **Тотолян Гаяне Гургеновна, к.м.н.**

Ассистент кафедры госпитальной терапии № 2  
Лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ  
115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26  
эл. почта: [tgg03@mail.ru](mailto:tgg03@mail.ru)

#### **Ильченко Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор**

Профессор кафедры госпитальной терапии № 2  
Лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ  
Заведующая отделением вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
им. М.П. Чумакова» РАМН  
115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.  
эл. почта: [ilchenko-med@vandex.ru](mailto:ilchenko-med@vandex.ru)

#### **Федоров Илья Германович, к.м.н.**

Доцент кафедры госпитальной терапии № 2  
Лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ  
Заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии  
Городской клинической больницы № 12 ДЗ г. Москвы  
115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.  
эл. почта: [ilivafedorov@mail.ru](mailto:ilivafedorov@mail.ru)

#### **Кожанова Татьяна Владимировна, к.м.н.**

Старший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики,  
эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [vkozhanov@bk.ru](mailto:vkozhanov@bk.ru)

#### **Морозов Игорь Александрович, д.м.н., профессор**

Заведующий лабораторией патоморфологии вирусных инфекций  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [moroz38@gmail.com](mailto:moroz38@gmail.com)

#### **Кюрегян Карен Каренович, к.б.н.**

Заведующий лабораторией этиологии, диагностики, эпидемиологии  
и профилактики вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе

#### **Сторожаков Геннадий Иванович, акад. РАМН, д.м.н., профессор**

Заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2  
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ  
Заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии  
Городской клинической больницы № 12 ДЗ г. Москвы  
115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.  
эл. почта: [RGMUGT2@mail.ru](mailto:RGMUGT2@mail.ru)

#### **Михайлов Михаил Иванович, чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор**

Директор ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов  
имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе  
эл. почта: [michmich2@vandex.ru](mailto:michmich2@vandex.ru)

#### **Totolyan Gayane Gurgenovna, PhD**

Assistant of Hospital therapy department №2, medical faculty  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
115516, Moscow, Bakinskaya st., 26  
e-mail: [tgg03@mail.ru](mailto:tgg03@mail.ru)

#### **Prof. Ilchenko Liudmila Yurjevna, MD, PhD**

Professor of Hospital therapy department №2, medical faculty  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
Head of viral hepatitis department  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.  
e-mail: [ilchenko-med@vandex.ru](mailto:ilchenko-med@vandex.ru)

#### **Fedorov Ilya Germanovich, MD, PhD**

Assistant of Hospital therapy department №2, medical faculty  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
Head of gastroenterology and hepatology department,  
City clinical hospital №12, Moscow  
115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.  
e-mail: [ilivafedorov@mail.ru](mailto:ilivafedorov@mail.ru)

#### **Kozhanona Tatyana Viktorovna, PhD**

Senior researcher of viral hepatitis etiology,  
diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse  
e-mail: [vkozhanov@bk.ru](mailto:vkozhanov@bk.ru)

#### **Prof. Morozov Igor Aleksandrovich, PhD**

Head of laboratory of viral infection pathomorphology  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse  
e-mail: [moroz38@gmail.com](mailto:moroz38@gmail.com)

#### **Kyuregyan Karen Karenovich, PhD**

Head of of viral hepatitis etiology,  
diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse

#### **Prof. Storozhakov Genady Ivanovich, MD, PhD**

Academician of the Russian Academy of Medical Sciences,  
Head of Hospital therapy department №2, medical faculty  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.  
e-mail: [RGMUGT2@mail.ru](mailto:RGMUGT2@mail.ru)

#### **Prof. Mikhailov Mikhail Ivanovich, MD, PhD**

Corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences  
Director of FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitis» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse  
e-mail: [michmich2@vandex.ru](mailto:michmich2@vandex.ru)

## Опыт применения изопринозина у пациентов с персистирующей герпесвирусной инфекцией

А.А. Романцова

Поликлиника № 1 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Краткий обзор** **Цель исследования:** изучить эффективность изопринозина у пациентов с персистирующей герпесвирусной инфекцией, вызванной цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр.  
**Результаты:** применение изопринозина способствует регрессу признаков синдрома хронической усталости, лимфаденопатии до 10-го дня терапии.  
**Заключение:** обоснована целесообразность применения изопринозина у пациентов с различными вариантами герпесвирусной инфекции.  
**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, вирус Эпштейна-Барр, лимфаденопатия, изопринозин

**Abstract** **Experience of izoprinozine therapy in patients with persistent herpesvirus infection**  
A. A. Romantsova  
*Polyclinic № 1, Administration of President of the Russian Federation, Moscow*  
**Aim:** the present paper is dedicated to study the efficacy of application of izoprinozine therapy to patients suffered from persistence herpesvirus infection caused by Cytomegalovirus and virus Epstein-Barr.  
**Results:** it is found out that the izoprinozine therapy stipulates the regressing chronic fatigue syndrome, lymphadenopathia within 10 days of treatment.  
**Conclusion:** the use of izoprinozine is proved for treatment of patients with different cases of Herpesvirus infections.  
**Key words:** herpesvirus infection, virus Epstein-Barr, lymphadenopathia, izoprinozine

Одно из ведущих мест среди заболеваний, вызванных вирусами семейства *Herpesviridae*, занимает инфекция, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, значительное распространение которых отмечается в настоящее время во всех странах мира [1–5].

ВЭБ представляет собой В-лимфотропный вирус человека 4 типа, относящийся к группе гамма-герпесвирусов, куда также входит вирус *Varicella Zoster*, вызывающий ветряную оспу и опоясывающий лишай. ВЭБ относится к ДНК-содержащим вирусам; вирион состоит из капсида, диаметром 120–150 нм, характеризуется тропностью к В-лимфоцитам, которые, в свою очередь, обладают поверхностными рецепторами для этого вируса [1,6].

С ЦМВ-инфекцией связывают синдром хронической усталости, характеризующийся постоянной утомляемостью, снижением работоспособности у ранее здоровых людей при отсутствии явных заболеваний или других причин, которые могут вызвать такое состояние. При этом могут отмечаться: субфебрильная температура, увеличение лимфатических узлов,

мышечные и суставные боли, нарушение сна, ухудшение памяти, депрессия [1,7]. ЦМВ относится к 5 группе вирусов герпеса человека, содержит ДНК, имеет размеры 120–150 нм, покрыт гликопротеиновой оболочкой.

И ЦМВ и ВЭБ могут длительное время персистировать в организме человека, имеют антигенные компоненты, общие с другими вирусами группы герпеса [1,8,9].

В последнее время отмечается увеличение количества атипичных форм заболеваний, вызванных данными вирусами, проявляющихся субфебрильной температурой и лимфаденопатией. Специфическая противовирусная терапия их не разработана. В научной литературе имеются указания на отсутствие эффективности аналогов нуклеозидов при заболеваниях, вызванных вирусами герпесгруппы, что послужило основанием для возможного применения препарата изопринозина, обладающего одновременно противовирусным и иммуномодулирующим действием [10–12].

Изопринозин — многомолекулярный комплекс димепранол-4-ацетаминобензоата и инозина. Увеличивает суммарное число Т-

лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2, клеток натуральных киллеров и Т-хелперов, улучшает соотношение хелпер/супрессор; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов (синтез в них интерлейкина-1) и полиморфноядерных клеток; усиливает синтез РНК и рибосомального белка, одновременно препятствуя использованию рибосомальной РНК для репликации ви-

руса. В таблице 1 представлены основные механизмы влияния изопринозина.

В опытах *in vitro* и *in vivo* доказаны наличие у изопринозина умеренной противовирусной активности в отношении вирусов гриппа человека, в том числе типа В, и птиц подтипа H5N2, РС- и парагриппозных вирусов, а также протективная активность в случаях летальной гриппозной инфекции животных [10,12].

**Таблица 1.** Механизмы влияния изопринозина [6]

Механизмы	Изопринозин (инозин пранобекс)
Подавление синтеза вирусных белков	Изменение структуры рибосом, повышение ферментативной активности в инфицированной клетке
<b>Иммуномодулирующая активность</b>	
Т-клеточное звено	Модуляция иммунного ответа по клеточному типу – стимуляция дифференцировки предшественников сенсibilизации Т-лимфоцитов – повышение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов (в том числе Th1, CD4- и CD8-клеток)
В-клеточное звено	Усиление пролиферации В-лимфоцитов, увеличение синтеза антител
Цитокиновый статус	Увеличение выработки интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ ), повышение экспрессии рецептора к ИЛ-2, снижение уровня ИЛ-1RA
Макрофаги	Повышение функциональной активности, синтез ИЛ-1, экспрессии рецепторов
НК-клетки	Повышение количества и функциональной активности
Нейтрофилы	Повышение функциональной активности
Действие на инфицированные клетки	Повышение ферментативной активности, предохранение от поствирусного снижения синтеза белка

В опытах *in vitro* и *in vivo* доказаны наличие у изопринозина умеренной противовирусной активности в отношении вирусов гриппа человека, в том числе типа В, и птиц подтипа H5N2, РС- и парагриппозных вирусов, а также протективная активность в случаях летальной гриппозной инфекции животных [10,12].

В феврале-мае 2007 г. в 13 городах РФ проведены постмаркетинговые клинические исследования 2503 детей в возрасте от года и старше с острыми респираторными вирусными и инфекциями. Анализ результатов показал, что изопринозин обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих, с наличием аллергозов, хронических инфекций ЛОР-органов, респираторного тракта и т.д.) [6].

### Показания к назначению изопринозина

Вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, в т.ч. заболевания, вызванные вирусами герпеса 1 и 2 ти-

па, *Varicella Zoster*; заболевания, вызванные вирусом папилломы человека; подострый склерозирующий панэнцефалит; стрессовые состояния; проведение лучевой терапии.

**Целью работы** явилось изучение клинической эффективности изопринозина при персистирующей герпесвирусной инфекции.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 11 человек в возрасте 17–35 лет с первичным диагнозом: «лихорадка неясной этиологии», «лимфаденопатия неуточненная». Все пациенты были обследованы в терапевтических отделениях по стандарту обследования пациентов с лихорадками и лимфаденопатиями. У 6 пациентов отмечались рецидивы *Herpes labialis*. В связи с рецидивом простого герпеса пациентам назначались аналоги нуклеозидов (ацикловир, валтрекс) и иммуномодуляторы без выраженного клинического эффекта. Для уточнения диагноза пациенты направлялись в инфекционное отделение.



## Результаты исследования

Клиника заболевания проявлялась в виде субфебрильной лихорадки, увеличения подмышечных, кубитальных, подчелюстных, заднешейных и паховых лимфоузлов, выраженной слабости и ранее не отмечавшейся повышенной утомляемости (в течение продолжительного времени, более 2-х недель). Всем проводили биохимическое исследование крови.

Из 11 наблюдаемых 5 пациентов были обследованы на маркеры вирусов гепатитов (HBsAg, anti-HCV, anti-HAV IgM) впервые. Три пациента были обследованы ранее в связи с предстоящим плановым оперативным лечением. Маркеры вирусов гепатитов не обнаружены. У всех больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови определяли наличие антител токсоплазмоза, микоплазменной, хламидийной, ЦМВ-, ВЭБ- и ВИЧ-инфекций.

При исследовании в сыворотке крови были выявлены иммуноглобулины класса М и G к ЦМВ у 7 человек, а также иммуноглобулины класса М и G к ВЭБ — у 4.

На основании жалоб и результатов клинико-лабораторного обследования диагностирована герпесвирусная инфекция. Препарат изопринозин назначался по следующей схеме: по 2 таблетки 3 раза в день до исчезновения симптомов заболевания и еще в течение 3-х дней после исчезновения симптомов по такой же схеме, а далее в течение 4-х недель по 1 таблетке 2 раза в день. Общая продолжительность лечения составляла 35 дней.

Эффективность препарата оценивалась по следующим показателям:

- нормализации температуры;
- уменьшению выраженности проявлений «синдрома хронической усталости»;
- устранению лимфаденопатии;
- положительной динамике лабораторных показателей (исчезновение антител класса М и нарастание антител класса G);
- переносимости препарата.

Весь период лечения пациенты наблюдались в поликлинике с посещением врача от 1 до 3 раз. По нашим наблюдениям нормализация температуры наступала на 5-7 день от начала терапии изопринозином.

Признаки «синдрома хронической усталости» — снижение работоспособности, сонливость, утомляемость, снижение аппетита регрессировали на 7-9 день от начала лечения.

Исчезновение симптомов лимфаденопатии наблюдалось на 6-й день — уменьшение в объ-

еме паховых и кубитальных лимфоузлов. Уменьшение в объеме других групп лимфоузлов (подмышечных, подчелюстных, заднешейных) отмечено на 10-й день проводимой терапии.

При повторном исследовании крови методом ИФА через 14 дней лечения иммуноглобулины класса М (маркеры острой инфекции) выявлены не были.

При применении препарата изопринозин нежелательных реакций, в том числе аллергических, зарегистрировано не было.

В настоящее время в группу пациентов, получающих изопринозин, включено 48 человек.

## Заключение

Препарат изопринозин эффективен для лечения лимфаденопатий, синдрома хронической усталости, обусловленных герпесвирусами (цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр).

Развитие нежелательных явлений в ответ на применение изопринозина было нечастым (незначительная головная боль, диарея) и не сопровождалось отменой препарата.

## Литература

- [1] Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес. Этиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
- [2] Хахалин Л.Н., Абазова Ф.М. Принципы патогенетической противогерпетической терапии острой и рецидивирующей герпетической инфекции // Тер. архив. — 1995. — № 1. — С. 21–23.
- [3] Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С. Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекции в акушерской практике // Здоровье женщины. — 2001. — № 4. — С. 4–8.
- [4] Рахманова А.Г., Исаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД. — Ленинград, НИИ Эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1990. — 64 с.
- [5] Alford C.A., Stagno S., Pass R.F., Britt W.J. Congenital perinatal cytomegalovirus infect // Rev. Inf. Dis. — 1990. — P. 745–753.
- [6] Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные аспекты диагностики и лечения // Consillium medicum. Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 2–7.
- [7] Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-морфологические аспекты). — М.: Медицина, 1987. — 160 с.
- [8] Лопор-младший Г., Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Практика, 2000. — 350 с.
- [9] Бембеева Р.Ц., Петрухин А.С., Нажимов В.П., Дунаевская Г.Н., Пилия С.В., Савин Д.А. Самойлова М.В. Подострый склерозирующий панэнцефалит // Журн. неврол. псих. им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 6. — С. 4–15.
- [10] Bunta S., Peris Z., Gligora M. Experiences with isoprinosine in the treatment of herpes zoster and herpes simple infections // Z. Hautkr. — 1981. — Vol. 55. — P. 1457–1460.

[11] Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., Эрман Е.С., Дриневский В.П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции». – 2008. – № 4. – С. 35–41.

[12] Pancheva S., Gegova G., Maksimova V., Manolova N. The anti-influenza effect of rimantadine and isoprinosine when used in combination in mice // Acta Microbiol. Bulg. – 1990. – P. 26–29.

#### **Контактная информация**

##### *Corresponding author*

Романцова Анастасия Александровна  
Врач-инфекционист  
Поликлиника № 1 Управления Делами  
Президента Российской Федерации  
119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28  
эл. почта: [nromantsova@pochta.ru](mailto:nromantsova@pochta.ru)

**Romantsova Anastasia Alexandrovna, MD**  
Polyclinic № 1, Administration of the President of Russian Federation  
119002, Moscow, Sivtsev Vrajhek per., 26/28.  
e-mail: [nromantsova@pochta](mailto:nromantsova@pochta)

## Описание вспышек гепатитов А и Е (осень 2012 г.)

С.А. Солонин

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Москва;  
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

**Краткий обзор** **Цель исследования:** представить информацию о вспышечной заболеваемости вирусными гепатитами А и Е в мире за осенний период 2012 г.  
**Результаты:** представлены данные о вспышечной заболеваемости гепатитов А и Е в мире. Установлено, что причинами подобных вспышек являются несоблюдение правил личной гигиены и нарушения правил санитарно-эпидемиологического режима, а также отсутствие целенаправленного санитарного просвещения населения и программ иммунизации против гепатита А.  
**Заключение:** несмотря на наличие эффективных механизмов профилактики вирусных гепатитов А и Е, заболеваемость указанными инфекциями остается высокой.  
**Ключевые слова:** гепатит А, гепатит Е, вспышка

### Abstract

#### Outbreaks of hepatitis A and E (autumn, 2012)

S.A. Solonin

FSBI «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites» RAMS;  
«Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care», Moscow

**Aim:** to provide information on outbreaks of viral hepatitis A and E in the world in the autumn 2012.

**Results:** reported data on the outbreaks of hepatitis A and E in the world. Established that the causes of these outbreaks are following with bad personal hygiene practices, poor sanitation and lack of safe water, deficiency of immunization programs against hepatitis A.

**Conclusion:** despite the availability of effective mechanisms for prevention of viral hepatitis A and E, the incidence of these infections remains high.

**Key words:** hepatitis A, hepatitis E, outbreak

### Вспышка гепатита А в Дагестане

Республика Дагестан, 1 сентября 2012 г. В поселке Манас Карабудахкентского района республики Дагестана госпитализированы 30 детей в возрасте от 3 до 18 лет с подозрением на гепатит А (ГА). По предварительным данным, источником инфицирования стала водопроводная вода. Водопровод, питающий три улицы, на которых проживали дети, перекрыт; взяты пробы воды для медицинского заключения. Осуществляются мероприятия, направленные на ликвидацию возможных путей передачи вируса ГА (ВГА): проводится вакцинация населения, организован подвоз питьевой воды.

### Вспышка гепатита А в Саратовской области

Балаково, 1 октября 2012 г. Как сообщает пресс-службы Управления Роспотребнадзора по Саратовской области в городе Балаково зафиксирован 41 случай заболевания ГА, из которых 21 случай ГА у детей. «Госпитализировано в инфекционное отделение 33 больных, в том числе

16 детей. Зарегистрировано 8 семейных очагов с повторными случаями и 9 очагов в образовательных учреждениях в основном с одним случаем. Заболевание протекает в легкой (безжелтушной) форме и среднетяжелой форме», — отмечается в сообщении ведомства. Сотрудники Роспотребнадзора после проведения лабораторных исследований установили, что водопроводная вода не могла быть причиной инфицирования. Одной из возможных причин инфекции могло стать заглывание инфицированной воды при купании в открытых водоемах в июле-августе (с учетом длительности инкубационного периода — в среднем 15–45 дней). Повторные случаи заражения свидетельствуют о передаче гепатита контактно-бытовым путем. Проводятся мероприятия, направленные на ликвидацию возможных путей передачи вируса, в том числе вакцинация против ГА.

### Вспышка гепатита А в Кыргызстане

Бишкек, 27 сентября 2012 г. «В Кыргызстане вспышка ГА», — сообщает корреспондент меж-

региональной телерадиокомпании «Мир» Жазгуль Каримова. Инфекционные больницы города переполнены — каждый день туда поступают десятки новых пациентов, в основном — дети. В детской реанимации уже нет ни одной свободной койки. По словам врачей, заболевших в этом году на 50% больше, чем в прошлом. Заболели уже почти 6500 человек. Под угрозой здоровье практически каждого жителя страны, так как прививок от ГА в республике не проводят. Заболеваемость чаще всего связана с несоблюдением правил личной гигиены. Есть и другие причины, способствующие росту заболеваемости гепатитом. «Лишь в 82% сел есть удобства. Во многих населенных пунктах водоснабжение недостаточное, а канализации нет вообще», — говорит начальник управления государственного санитарного надзора Бубужан Арыкбаева. Из-за дефицита бюджетных средств приостановлена просветительская работа (печать плакатов, съёмка социальных роликов).

### Вспышка гепатита Е в Судане

Южный Судан, 9 ноября 2012 г. По данным комитета по делам беженцев ООН, в Южном Судане зарегистрировано 1050 случаев гепатита Е (ГЕ) в штатах Южный Кордофан (South Kordofan) и Голубой Нил (Blue Nile). Из них: 26 случаев закончились летальным исходом. У большинства пациентов клиническая картина представлена синдромом желтухи. Средний возраст пострадавших — 25 лет. Женщины бо-

леют чаще мужчин (ГЕ выявлен в 52% случаев). Из-за политической и социальной нестабильности, ухудшения гуманитарной ситуации в северном Судане, сотрудники ООН ожидают тысячи новых беженцев с этой территории после окончания сезона дождей.

Проблема распространения ГЕ в лагерях беженцев стоит достаточно остро в сезон дождей из-за увеличения уровня грунтовых вод и недостаточного уровня санитарно-бытовых условий. Согласно данным управления верховного комиссариата ООН по делам беженцев, минимальный гуманитарный стандарт состоит в предоставлении 15–20 литров чистой питьевой воды на каждого беженца в день и построению уборных из расчета, что каждая единица будет предоставлена не более 20 лицам. Сотрудники ООН активно сотрудничают с центром по контролю и профилактике заболеваемости (CDC), которая направила 6 своих сотрудников для проверки воды и образцов крови пострадавших. В лагерях для беженцев активно проводится просветительская работа, направленная на предотвращение распространения ГЕ; принимаются меры по обеспечению беженцев питьевой водой, обновлению туалетов и обеспечению в достаточном количестве средствами личной гигиены.

### Литература

The Program for Monitoring Emerging Diseases.  
URL: <http://www.promedmail.org> (Дата обращения: 30.12.2012).

### Контактная информация

#### *Corresponding author*

**Солонин Сергей Александрович, к.м.н.**

Научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН  
Научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии  
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы  
129090, Москва, Б. Сухареvская пл., д. 3  
эл. почта: [solonin@vahoo.com](mailto:solonin@vahoo.com)

**Solonin Sergey Aleksandrovich, PhD**

Researcher of laboratory of etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» RAMS  
Researcher of the laboratory of clinical immunology  
«Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care»  
129090, Russia, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya square, 3  
e-mail: [solonin@vahoo.com](mailto:solonin@vahoo.com)

## Рефераты статей

Подготовил К.К. Кюреган

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Москва

### Продолжительная иммуногенность вакцины против гепатита А на Аляске через 17 лет после первичной иммунизации детей

Long-term immunogenicity of hepatitis a virus vaccine in Alaska 17 years after initial childhood series

Raczniak GA, Bulkow LR, Bruce MG, Zanis CL, Baum RL, Snowball MM, Byrd KK, Sharapov UM, Hennessy TW, McMahon BJ.

J Infect Dis. 2013 Feb; 207(3): 493-6

Центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует вакцинацию против гепатита А (ГА) для всех детей старше 1 года и взрослых, относящихся к группам повышенного риска. Вакцина обладает высокой эффективностью; однако, продолжительность защиты неизвестна. Авторы представляют результаты определения концентрации антител к вирусу ГА (ВГА) у лиц, вакцинированных 17 лет назад в детском возрасте.

**Заключение:** полученные результаты свидетельствуют о сохранности и стабильности протективных уровней анти-ВГА у этих лиц на протяжении последних 7 лет.

### Влияет ли вирусная нагрузка вируса гепатита Е на тяжесть и прогноз острой печеночной недостаточности при беременности?

Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy?

Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A, Kumar A, Kar P.

J Med Virol. 2012 Dec 26

Частота развития острой печеночной недостаточности и ассоциированной с ней смертности у беременных при инфекции, вызванной вирусом гепатита Е (ВГЕ) высока. Сведения о вирусной нагрузке ВГЕ во время беременности ограничены. Авторы анализировали вирусную нагрузку ВГЕ и ее связь с тяжестью заболевания у пациентов с острой печеночной недостаточ-

ностью. Всего обследовано 163 пациента с ВГЕ-ассоциированной острой печеночной недостаточностью; из них: 105 беременных, 46 небеременных женщин, 12 мужчин, а также 730 пациентов с острым гепатитом Е (ОГЕ). Из них: 220 беременных; 282 небеременных женщин и 228 мужчин. Вирусную нагрузку определяли методом ПЦР в реальном времени. РНК ВГЕ выявляли у 265 пациентов с ОГЕ (142 беременных; 75 небеременных и 48 мужчин) и у 104 пациентов с острой печеночной недостаточностью (64 беременных, 34 небеременных и 6 мужчин). Вирусная нагрузка ВГЕ у беременных женщин с острой печеночной недостаточностью и ОГЕ ( $129984,0 \pm 103104,17$  копий/мл и  $768,92 \pm 1105,40$  копий/мл, соответственно) была достоверно выше по сравнению с данным показателем у небеременных женщин ( $189,2 \pm 225$  копий/мл и  $12,73 \pm 7,8$  копий/мл соответственно;  $P < 0,0001$ ). **Заключение:** вирусная нагрузка ВГЕ была достоверно выше у беременных пациенток с острой печеночной недостаточностью по сравнению с беременными с ОГЕ и мужчинами ( $P < 0,0001$ ). Высокая вирусная ВГЕ при беременности может являться одним из факторов, ответственных за тяжелое течение инфекции у беременных.

### Новая экспериментальная модель ВГЕ-инфекции на кроликах и испытания вакцины

Rabbit as a novel animal model for hepatitis a virus infection and vaccine evaluation

Cheng X, Wang S, Dai X, Shi C, Wen Y, Zhu M, Zhan S, Meng J.

PLoS One. 2012; 7(12): e51616

Открытие вируса гепатита Е (ВГЕ) у кроликов позволило авторам изучить возможность моделирования на кроликах ВГЕ-инфекции и провести испытания вакцины. Для того, чтобы выбрать подходящий для моделирования инфекции штамм, способ и дозу заражения, 75 кроликов инфицировали семью разными штаммами ВГЕ генотипов 1, 3, 4, а также ВГЕ кроликов. Затем 15 кроликов рандомизировали на 3 группы

и иммунизировали, соответственно, 0 мкг (плацебо), 10 мкг и 20 мкг прототипной вакцины против ГЕ (HEV p179). После иммунизации третьей дозой кроликов заражали  $3,3 \times 10^5$  геномных эквивалентов ВГЕ 4 генотипа, штамм H4-NJ703. штамм генотипа 1 ВГЕ оказался неинфекционным для кроликов. Однако примерно 80% животных заразились штаммами ВГЕ кроликов. У всех кроликов, которым вводили штаммы 3 генотипа ВГЕ, отмечали сероконверсию, но не наблюдали виремию или выделение вируса с фекалиями. Два штамма генотипа 4, H4-NJ153 и H4-NJ112, вызвали инфекцию только у части кроликов, однако другой штамм генотипа 4, H4-NJ703, вызвал инфекцию у 100% (5 из 5) при внутривенном заражении. Однако только у 2 из 15 кроликов наблюдали выделение вируса с фекалиями и сероконверсию при пероральном заражении штаммом H4-NJ703 в трех разных дозах. В ходе испытания вакцины кролики, иммунизированные 20 мкг HEV p179, вырабатывали анти-ВГЕ в титрах  $1 \times 10^4$ - $1 \times 10^5$  и были полностью защищены от заражения. Кролики, получавшие вакцину в дозе 10 мкг, вырабатывали анти-ВГЕ в титрах  $1 \times 10^3$ - $1 \times 10^4$  и были защищены от развития гепатита, но не инфицирования, так как у 2 из 5 кроликов отмечали выделение вируса с фекалиями.

**Заключение:** кролики являются альтернативной неприматной моделью для воспроизведения ВГЕ-инфекции и испытания вакцин при использовании подходящих вирусных штаммов, инфицирующей дозы и внутривенного способа заражения.

**Полипептид котранспорта тауроcholата натрия — функциональный рецептор вируса гепатита В и вируса дельта**  
Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus

Huan Yan, Guocai Zhong, Guangwei Xu, Wenhui He, Zhiyi Jing, Zhenchao Gao, Yi Huang, Yonghe Qi, Bo Peng, Haimin Wang, Liran Fu, Mei Song, Pan Chen, Wenqing Gao, Bijie Ren, Yinyan Sun, Tao Cai, Xiaofeng Feng, Jianhua Sui, Wenhui Li.

Elife. 2012; 1: e00049. doi: 10.7554/eLife.00049

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), и ассоциированные с ВГВ заболевания являются важной проблемой здравоохранения. У лиц с коинфекцией ВГВ и вируса гепатита дельта (ВГД) заболевание протекает тяжелее.

Проникновение обоих вирусов в клетку происходит благодаря поверхностным белкам ВГВ. Домен pre-S1 большого поверхностного белка является ключевой детерминантой для рецептора(-ов) связывания, однако эти рецепторы не установлены. Методами близкого фотоперекрестного связывания и тандемной аффинной очистки авторы показали, что связывающийся с рецептором участок pre-S1 специфично взаимодействует с полипептидом котранспорта тауроcholата натрия (NTCP), множественным транспортным трансмембранным полипептидом, экспрессирующимся преимущественно в печени. Прекращение экспрессии NTCP приводит к ингибированию инфицирования ВГВ и ВГД, тогда как экзогенная экспрессия NTCP делает невосприимчивые к инфицированию клетки гепатокарциномы восприимчивыми к инфицированию обоими вирусами. Кроме того, замена аминокислот 157–165 нефункционального NTCP обезьян на человеческий аналог способствует появлению перmissивности для обоих вирусов.

**Заключение:** полученные результаты свидетельствуют о том, что NTCP является функциональным рецептором ВГВ и ВГД.

**Гепатотропизм вируса гепатита В определяется распознаванием специфичного рецептора в печени и не ограничен восприимчивыми видами организмов**

Hepatitis B virus hepatotropism is mediated by specific receptor recognition in the liver and not restricted to susceptible hosts

Schieck A, Schulze A, Gähler C, Müller T, Haberkorn U, Alexandrov A, Urban S, Mier W.

Hepatology. 2013 Jan 4

Вирус гепатита В (ВГВ) вызывает острую и хроническую инфекцию человека и шимпанзе. ВГВ способен вызывать инфекцию в минимальной инфицирующей дозе и реплицируется исключительно в гепатоцитах. Вирусные детерминанты, определяющие *in vivo* видоспецифичность и гепатотропность, неизвестны. Ранее было показано, что меристилированные по N-концу пептиды, составляющие связывающийся с рецептором домен большого (L) поверхностного белка ВГВ, способны блокировать проникновение ВГВ в клетку *in vitro* и *in vivo*. Авторы изучали гепатотропность таких лигандов рецептора. Введение меченных радиоактивной

меткой HBV pre-S-липопротеидов приводило к их быстрому накоплению в печени у мышей, крыс и собак, но не у макак-резусов. Лишенный липидного остатка пептид экскретировался в результате почечной фильтрации, что указывает на возможность его удержания за счет взаимодействия факторов сыворотки крови с липидным остатком. Изучение распределения в органах 26 вариантов пептида HBV pre-S продемонстрировало корреляцию ингибирования инфицирования ВГВ со способностью пептида накапливаться в печени мышей. Учитывая результаты, полученные на первичных гепатоцитах животных разных видов (Meier et al., *Hepatology*), авторы делают предположение о том, что гепатотропизм ВГВ определяется специфичным связыванием меристилированного

N-терминального домена pre-S1 L-белка ВГВ со специфичным рецептором на поверхности гепатоцита. Более того, способность ВГВ инфицировать только человека и шимпанзе, по видимому, связана не с отсутствием рецептора на клетках невосприимчивых организмов (например, мыши), а связана с этапами, последующими после связывания вируса с рецептором (например, проходом через клеточную мембрану).

**Заключение:** полученные результаты имеют важное клиническое значение, учитывая фармакокинетические свойства препарата Mycludex B, первого ингибитора входа в клетку ВГВ/ВГД. Кроме того, эти данные послужат основой для применения пептидов в качестве носителей, обеспечивающих поступление лекарственных препаратов в печень.

### **Хроническая ВГВ-инфекция у подростков, вакцинированных в детстве**

Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination

Wu TW, Lin HH, Wang LY.

*Hepatology*. 2013 Jan; 57(1): 37-45

Вакцинация новорожденных против гепатита В (ГВ) является высокоэффективной мерой, однако имеются сообщения о случаях ВГВ-инфекции среди вакцинированных. Продолжительный эффект пассивной-активной иммунизации против ГВ среди лиц повышенного риска инфицирования не изучен. Среди 8733 старших школьников, рожденных после июля 1987 г., определяли HBsAg и анти-HBs. Средняя частота

выявления HBsAg и анти-HBs составила 1,9% и 48,3% соответственно. Частота выявления HBsAg составила 15% среди реципиентов анти-ВГВ иммуноглобулина (НБИГ) (соотношение рисков [OR]: 15,63; 95% доверительный интервал [CI]: 10,99–22,22). Среди школьников, не получавших НБИГ, отмечали отрицательную корреляцию между полученными дозами вакцины против ГВ и частотой выявления HBsAg (Р тренда = 0,011). OR для получавших 4,3 и 1–2 дозы вакцины составили 1,00; 1,52 (95% CI: 0,91–2,53) и 2,85 (95% CI: 1,39–5,81) соответственно. Среди реципиентов НБИГ, частота выявления HBsAg была достоверно выше среди лиц, рожденных от HBeAg-позитивных матерей и получавших НБИГ. Бустерную дозу вакцины против ГВ получили 1974 лиц, негативных по HBsAg и анти-HBs. В образцах крови, полученных до и после введения бустерной дозы определяли концентрацию анти-HBs. Доля лиц с уровнями анти-HBs <10 мМЕ/мл после бустерной дозы составила 27,9%. Более высокие уровни анти-HBs после бустера отмечали у тех, кто имел до бустера титры 1,0–9,9 мМЕ/мл по сравнению с теми, у кого до бустера уровни анти-HBs были <1,0 мМЕ/мл (P < 0,0001).

**Заключение:** наличие у матери HBeAg является наиболее важным фактором, определяющим позитивность по HBsAg у подростков, получавших 15 лет назад при рождении пассивную/активную иммунизацию против ГВ. Значительная доля лиц, получивших полный курс вакцинации при рождении, теряют антитела к HBsAg через 15 лет после иммунизации.

### **Следует ли начинать терапию хронического гепатита В, как можно раньше?**

Should chronic hepatitis b be treated as early as possible?

Hulstaert F, Schwierz C, Nevens F, Thiry N, Gamil M, Colle I, Van de Sande S, Horsmans Y.

*Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Jan 8: 1-7.

Авторы изучали экономическую эффективность терапии тенофовиром и энтекавиром хронического гепатита В, e-антиген положительного (ХГВе+) и e-антиген отрицательного (ХГВе-). Среди 544 пациентов, в зависимости от клинической стадии заболевания, анализировали качество жизни и связанные с ним траты. Естественное прогрессирование заболевания анализировали у 278 пациентов. Для наблюде-

ния гипотетических когорт, получающих и не получающих лечение сорокалетних пациентов с ХГВе(+) и ХГВе(-), а также пятидесятилетних пациентов с компенсированным циррозом использовали модель Маркова. Не было выявлено улучшения качества жизни в результате снижения вирусной нагрузки при терапии. Скорость развития цирроза печени зависела от возраста пациентов. Учитывая сходную эффективность, терапия тенофовиром оказалась предпочтительнее терапии энтекавиром, поскольку в стране проведения исследования (Бельгия) первый препарат дешевле. Показатель экономической эффективности (ICER) терапии тенофовиром после 20 лет более благоприятен для терапии европеоидных пациентов с циррозом (средний ICER €29,000/год жизни с учетом его качества [QALY]) по сравнению с терапией пациентов без цирроза (средний ICER €110,000 и 131,000/QALY для ХГВ с е+ и е-, соответственно). Среди пациентов без цирроза показатель ICER снижается по мере увеличения возраста в когорте от 30 до 50 лет.

**Заключение:** результат долгосрочной модели терапии ХГВ тенофовиром и энтекавиром необходимо интерпретировать с осторожностью, учитывая отсутствие длительных испытаний с конечной точкой наблюдения и данных о влиянии ГЦК. Исходя из соображений экономической эффективности, антивирусная терапия должна быть ориентирована на пациентов с циррозом или с высоким риском прогрессирования в цирроз.

### **Возможности терапии инфекции вируса гепатита дельта**

Treatment options for hepatitis delta virus infection

Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H.

Curr Infect Dis Rep. 2012 Dec 15

Вирус гепатита D (ВГD), самый маленький из известных вирусов, способных инфицировать человека, вызывает самую тяжелую форму гепатита — гепатит дельта. Примерно 15–20 миллионов человек имеют хроническую ВГD-инфекцию. ВГD является сателлитным вирусом, для распространения ему необходим поверхностный белок ВГВ (НВsAg). Хронический гепатит дельта связан с быстрым прогрессированием фиброза и высокой частотой развития цирроза, даже у молодых пациентов. Иммунизация против гепатита В (ГВ) защищает от инфициро-

вания ВГD, однако специфичная вакцина против ВГD для защиты НВsAg-положительных лиц не существует. Возможности терапии гепатита дельта ограничены. В настоящее время только интерферон-альфа эффективен против ВГD. Последние испытания показали, что частота устойчивого вирусологического ответа достигает 25–30% при терапии пегилированным интерфероном. ВГD в большинстве случаев подавляет репликацию вируса ГВ (ВГВ), но для пациентов, положительных по ДНК ВГВ, рекомендуется терапия ингибиторами полимеразы ВГВ. Комбинированная терапия пегилированным интерфероном-альфа и адефовиром приводит к более выраженному снижению уровней НВsAg, однако роль комбинированной терапии гепатита дельта нуждается в уточнении. Альтернативными стратегиями в будущем может быть применение ингибиторов пренилирования и ингибиторов проникновения ВГВ в клетку, находящихся на ранних этапах клинической разработки.

### **Новая мутация в стоп-кодоне гена, кодирующего поверхностный белок ВГВ, выявлена в вирусе, выделенном из печени, но не из мононуклеаров периферической крови у ВИЧ-инфицированных лиц со скрытой ВГВ-инфекцией**

A novel stop codon mutation within the hepatitis B surface gene is detected in the liver but not in the peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected individuals with occult HBV infection

Cassini R, De Mitri MS, Gibellini D, Urbinati L, Bagaglio S, Morsica G, Domenicali M, Verucchi G, Bernardi M.

J Viral Hepat. 2013 Jan; 20(1): 42-9

Авторы изучали скрытую инфекцию, вызванную вирусом гепатита В (ВГВ) — СГВ, в разных компартментах у ВИЧ-инфицированных лиц. В ретроспективном исследовании участвовали 38 ВИЧ(+)-пациентов; 24 НВsAg-отрицательных (ВГВ-) и 14 НВsAg-положительных (ВГВ+). Наличие СГВ определяли методом амплификации участков S, X и precore/core генома ВГВ в образцах сыворотки крови, ткани печени и мононуклеарах периферической крови (РВМС). Амплифицированные участки генома ВГВ подвергали прямому секвенированию. Внутриклеточную концентрацию ДНК ВГВ определяли



методом ПЦР в реальном времени. ВГВ(+)-пациенты рассматривались как контрольная группа по репликации и профилю генома ВГВ. Среди ВГВ(-)-пациентов ДНК ВГВ отсутствовала во всех образцах сыворотки крови, однако была выявлена в 7/24 (29%) образцах ткани печени, при этом чаще выявляли ВГВ генотипа D (57%). ДНК ВГВ была выявлена в 6/7 (86%) РВМС у пациентов со скрытой инфекцией и ни в одном случае у пациентов без ВГВ в ткани печени. Достоверно меньшая вирусная нагрузка ВГВ наблюдалась в обоих компартментах у пациентов с СГВ по сравнению с контрольной группой ВГВ(+) (печень:  $P=0,002$ ; РВМС:  $P=0,026$ ). Среди пациентов с СГВ, уровни вирусной нагрузки ВГВ были выше в ткани печени по сравнению с РВМС ( $P=0,028$ ). Для случаев СГВ была характерна высокая частота мутаций в S гене вируса, выделенного из РВМС, и мутация в позиции С695 у вируса, выделенного из ткани печени, приводящая к появлению стоп-кодона в аминокислотной позиции 181. В данной группе ВИЧ(+)-пациентов широко распространена СГВ, для которой характерны сниженные, по сравнению с хронической ВГВ-инфекцией, уровни репликации ВГВ в обследованных компартментах.

**Заключение:** выявление ДНК ВГВ в РВМС может служить удобным инструментом поиска СГВ. Новый стоп-кодон, описанный в гене НВс вируса, выделенного из ткани печени, может являться причиной сниженной продукции НВсAg, приводящей к ускользанию от диагностики.

### **Пациенты моложе 40 лет с хронической инфекцией вируса гепатита С 1 генотипа отвечают на интерферонотерапию так же, как и пациенты с генотипом 2, и их ответ не зависит от полиморфизма интерлейкина-28В**

Patients younger than forty years old with hepatitis C virus genotype-1 chronic infection had treatment responses similar to genotype-2 infection and not related to interleukin-28B polymorphism

I-Shyan S, Chun-Yen L, Wen-Juei J, Chang-Wen H, Chien-Hao H, Ji-Yih C.

Ann Hepatol. 2013 Jan;12(1): 62-9

Возраст является одним из прогностических факторов устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию хронического гепатита С

(ХГС) пегилированным интерфероном/рибавирином (PegIFN/RBV). Однако частоту ответа на терапию у молодых пациентов ранее не анализировали. Авторы оценивали ответ на терапию ХГС PegIFN/RBV (24 недели) в когортах пациентов моложе и старше 40 лет с генотипом 1 ВГС (GT1) и с генотипом 2 (GT2). Определяли клинические показатели, в том числе вирусологический ответ и полиморфизмы (SNP) интерлейкина-28В (IL28В). Среди пациентов с GT1 показатели быстрого, полного раннего и УВО были достоверно выше среди лиц моложе 40 лет. В когорте GT1 среди лиц моложе 40 лет частота УВО была сходной с наблюдаемой в когорте GT2, независимо от исходных уровней вирусной нагрузки. Среди пациентов моложе 40 лет единственным прогностическим фактором УВО являлся индекс массы тела, но не генотип ВГС, исходная вирусная нагрузка и SNP IL28В.

**Заключение:** для пациентов моложе 40 лет с ХГС, вызванным ВГС 1 генотипа, характерны показатели УВО, сходные с наблюдаемыми у пациентов с ХГС, вызванным ВГС 2 генотипа. Полиморфизм IL28В не оказывает влияния на частоту развития УВО у молодых пациентов с ХГС, вызванным ВГС 1 генотипа.

### **Дифференцированные стволовые клетки пуповины являются новой моделью *in vitro* для изучения ранних этапов ВГВ-инфекции**

Differentiated umbilical cord matrix stem cells as a new *in vitro* model to study early events during hepatitis B virus infection

Paganelli M, Dallmeier K, Nyabi O, Scheers I, Kabamba B, Neyts J, Goubau P, Najimi M, Sokal EM.

Hepatology. 2013 Jan; 57(1): 59-69

Давно показана роль стадии дифференциации клетки для репликации вируса гепатита В (ВГВ), однако каким образом она определяет восприимчивость клетки к проникновению ВГВ, непонятно. Ранее авторами было показано, что стволовые клетки пуповины (UCMSC) способны дифференцироваться в гепатоцит-подобные клетки *in vitro*. Авторы инфицировали ВГВ недифференцированные (UD-) и дифференцированные (D-) UCMSC и наблюдали кинетику инфекции в сравнении с инфекцией первичных гепатоцитов человека (РНН). UD-UCMSC, несмотря на способность связывать вирус, значительно допускают проникновение вируса,

тогда как у D-UCMSC способность связывать и допускать проникновение ВГВ аналогична наблюдаемому у РНН. Отмечено, что экспрессия рецептора азиалогликопротеина (ASGPR) усиливается в UCMSC после дифференциации. В D-UCMSC наблюдали дозозависимое ингибирование связывания и проникновения ВГВ в результате насыщения ASGPR специфичными лигандами. Последующая вирусная репликация наблюдалась в D-UCMSC, но не в UD-UCMSC. Перmissивность UCMSC для вирусной репликации коррелировала со степенью дифференциации. Эффективность репликации была низкой по сравнению с РНН, но подтверждалась, во-первых, дозозависимым ингибированием при обработке противовирусным агентом тенофо-

виром; во-вторых, увеличением со временем количества вирусных РНК; в-третьих, синтезом *de novo* вирусных белков; и, в-четвертых, выделением инфекционных вирусных частиц.

**Заключение:** UCMSC приобретают способность поддерживать полный жизненный цикл ВГВ в результате гепатоцитарной дифференциации *in vitro*. Несмотря на невысокую эффективность репликации, ВГВ способен проникать в D-UCMSC. UCMSC являются уникальными доступными нетрансформированными клетками человека, восприимчивыми к ВГВ-инфекции *in vitro*. Данная модель может быть полезной при изучении ранних этапов инфекции и дифференциации клетки.

#### Контактная информация

##### *Corresponding author*

**Кюрегян Карен Каренович, к.б.н.**

Заведующий лабораторией этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов  
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН  
142782, Москва, поселение Московский, поселок  
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе

**Kyuregyan Karen Karenovich, PhD**

Head of of viral hepatitis etiology,  
diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory  
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and  
Viral Encephalitides» RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of  
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse

## **Информация о предстоящих конференциях**

### **Конференция «Гепатология сегодня» 2013**

25–27 марта 2013

Москва, Россия

Срок подачи тезисов — до 31 декабря 2012

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

### **The Intrnational Liver Congress 2013**

24–28 апреля 2013

Амстердам, Недерланды

Срок подачи тезисов — до 4 марта 2013

[www2.kenes.com/liver-congress](http://www2.kenes.com/liver-congress)

### **The Viral Hepatitis Congress 2013**

26–28 сентября 2013

Франкфурт, Германия

[www.viral-hep.org](http://www.viral-hep.org)

### **The Liver Meeting 2013**

1–5 ноября 2013

Вашингтон, США

Срок подачи тезисов — до 1 июня 2013

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

**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:**

- а) 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; 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 и обзоров — 20 страниц, описаний клинических наблюдений, рецензий — 6 страниц. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием контактного телефона и электронного адреса;
  - б) электронную версию статьи, оформленную в соответствии с указанными требованиями;
  - в) 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);
  - г) 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; отдельно помечается контактная информация представляющего автора;
  - е) сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа, в отсканированном виде;
  - ф) 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: название, фамилии и инициалы авторов, полное наименование учреждения (-ий).
  4. Иллюстрации (фотографии в формате JPEG, графики, схемы, карты и др.) вставляются в текст статьи и должны иметь подрисовочные 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 (без гиперссылок).

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 представляющим автором.

**Статьи направляются по адресу:**

142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе

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

Электронная почта: [michmich2@vandex.ru](mailto:michmich2@vandex.ru)  
[moroz38@gmail.com](mailto: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