

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)

Г.Г. Мелик-Андреасян (Армения, Ереван)

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

Заметки главного редактора	4
<i>М.И. Михайлов</i>	
<i>Notes of the editor-in-chief</i>	
<i>M.I. Mikhailov</i>	
<hr/>	
Лекции и обзоры	
<i>Lectures and reviews</i>	
Гепатит E (из истории изучения)	6
<i>Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов</i>	
<i>History of the study of hepatitis E</i>	
<i>E.Y. Malinnikova, M.I. Mikhailov</i>	
Массовая вакцинация против гепатита А с использованием одной дозы вакцины — опыт Аргентины	13
<i>К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов</i>	
<i>Mass vaccination against hepatitis A by single dose of vaccine. The experience of Argentina.</i>	
<i>K.K. Kyuregyan, M.I. Mikhailov</i>	
<hr/>	
Оригинальные исследования	
<i>Original studies</i>	
Изучение циркуляции вируса гепатита А в г. Санкт-Петербурге в 1997–2003 гг.	19
<i>С.Л. Мукомолов, И. Давидкин, НВ. Железнова, С. Йокинен, М. Контио</i>	
<i>The study of Hepatitis A virus circulation in Saint Petersburg in 1997–2003</i>	
<i>S.L. Mukomolov, I. Davidkin, N.V. Zheleznova, S. Jokinen, M. Kontio</i>	
Обнаружение вируса гепатита E среди кроликов на территории Российской Федерации (Москва)	27
<i>О.В. Исаева, М.А. Еладли, В.Г. Козлов, Е.Ю. Малинникова, К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов</i>	
<i>Detection of hepatitis E virus in rabbits in Russian Federation (Moscow)</i>	
<i>O.V. Isaeva, M.A. Eladli, E.Yu. Malinnikova, K.K. Kyuregyan, M.I. Mikhailov</i>	
<hr/>	
Обмен опытом	
<i>Exchange of experience</i>	
Гепатоцеллюлярная карцинома на фоне HBV-ассоциированного заболевания печени. Клиническое наблюдение	32
<i>А.В. Козлова, О.И. Андрейцева, А.В. Чжао, В.А. Вишневецкий, Р.З. Икрамов, Т.В. Шевченко, И.А. Козлов, Е.А. Соколова, О.И. Жаворонкова, Е.Н. Гордиенко, Н.И. Яшина</i>	
<i>Hepatocellular carcinoma and HBV-associated liver disease. Clinical case</i>	
<i>A.V. Kozlova, O.I. Andreytseva, A.V. Chzhao, V.A. Vishnevsky, R.Z. Ikramov, T.V. Shevchenko, I.A. Kozlov, E.A. Sokolova, O.I. Zhavoronkova, E.N. Gordienko, N.I. Yashina</i>	

Эффективная противовирусная терапия молодой пациентки с хроническим HBeAg-положительным гепатитом В 38

Н.И. Громова

Efficacy of antiviral therapy in a young woman with chronic HBeAg-positive hepatitis B

N.I. Gromova

Срочно в номер

Breaking news

Гибридный ДНК-вирус, выявленный у китайских пациентов с серонегативным гепатитом, открытый с помощью глубокого секвенирования 41

Hybrid DNA virus in Chinese patients with seronegative hepatitis discovered by deep sequencing

Baoyan Xu, Ning Zhi, Gangqing Hu, Zhihong Wan, Xiaobin Zheng, Xiaohong Liu,

Susan Wong, Sachiko Kajigaya, Keji Zhao, Qing Mao, Neal S. Young

Описание вспышек гепатита А (весна–лето 2013 г.) 43

С.А. Солонин

Outbreaks of viral hepatitis A (spring–summer 2013)

S.A. Solonin

Рефераты статей 45

К.К. Кюрегян

Abstracts of latest articles

К.К. Kyuregyan

Информация о предстоящих конференциях 52

И.В. Гордейчук

Upcoming events

I.V. Gordeychuk

Заметки главного редактора

Глубокоуважаемый читатель! Второй номер журнала «В мире вирусных гепатитов» за 2013 год перед Вами. В этом номере Вы как всегда найдете привычные разделы, а также короткую заметку, которая открывает новую рубрику «Срочно в номер».

В разделе «Лекции и обзоры» представлены следующие публикации:

Первая из них — обзор «Гепатит E (из истории изучения)», подготовленный сотрудниками ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН Е.Ю. Малинниковой и М.И. Михайловым. В нем представлена попытка авторов систематизировать историю изучения гепатита E (ГЕ) как отдельного объекта научного знания. В статье выделены отдельные события в изучении ГЕ и процитированы основные публикации, посвященные этиологии, эпидемиологии, клинике и профилактике ГЕ.

Обзор К.К. Кюрегяна и М.И. Михайлова (ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН) «Массовая вакцинация против гепатита A с использованием одной дозы вакцины – опыт Аргентины» рассматривает опыт стран, внедривших массовую вакцинацию против гепатита A (ГА), в первую очередь Аргентины, где с 2005 г. начата иммунизация детей старше 1 года с использованием одной дозы вакцины. Постоянная нехватка средств для проведения профилактики ГА заставляет и в России искать новые пути. Тем более необходимо помнить, что сегодня нет альтернативы массовой вакцинации для достижения полного контроля за ГА.

Раздел журнала «Оригинальные исследования» представлен двумя статьями. «Изучение циркуляции вируса гепатита A в Санкт-Петербурге в 1997–2003 гг.» С.Л. Мукомолов., И. Давидкин, Н.В. Железнова, С. Йокинен, М. Контио (Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; Институт национального здравоохранения Финляндии). Статья посвящена молекулярно-эпидемиологическим исследованиям штаммов вируса ГА (ВГА), проведенным на территории г. Санкт-Петербурга и Карелии в 1997–2003 гг.

Полученные результаты показывают, что в изученный период превалировал субгенотип IA

ВГА. На наш взгляд, авторы делают чрезвычайно важный вывод о вовлечении новых штаммов ВГА в эпидемическую ситуацию.

Оригинальное исследование «Обнаружение вируса гепатита E среди кроликов на территории Российской Федерации (Москва)», выполненное сотрудниками ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН О.В. Исаевой, А.Е. Мухаммедом, В.Г. Козловым, Е.Ю. Малинниковой, К.К. Кюрегяном и М.И. Михайловым, является первым сообщением об обнаружении вируса ГЕ (ВГЕ) у кроликов в России. Эти результаты расширяют наше представление об этой инфекции.

Второй номер нашего издания уделяет внимание клиническим вопросам. Вам будет интересна статья сотрудников ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» МР А.В. Козловой с соавторами «Гепатоцеллюлярная карцинома на фоне HBV-ассоциированного заболевания печени (клиническое наблюдение)». Авторы демонстрируют результаты диагностики и лечения. Особое внимание необходимо уделить заключению. «Хронический вирусный гепатит является одним из основных факторов риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Своевременное обнаружение ГЦК на ранних стадиях и хирургическое лечение резектабельной опухоли позволяют надеяться на получение хороших отдаленных результатов».

Появление новых препаратов противовирусной терапии хронического гепатита B (ХГВ) вселяет надежду многим пациентам, страдающим этим заболеванием. И тем приятней мне представить статью Н.И. Громовой (ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН) «Эффективная противовирусная терапия молодой пациентки с хроническим HBeAg-положительным гепатитом B». В статье описано клиническое наблюдение эффективной противовирусной терапии вросемнадцатилетней пациентки с хроническим HBeAg-положительным гепатитом B в течение 5 лет и 7 месяцев, результатом которой стала сероконверсия по HBsAg.

Когда уже был сформирован 2-й номер «В мире вирусных гепатитов», на страницах одно-

го из самых престижных научных журналов «Доклады академии наук США» появилась (18 июня 2013 г.) статья китайских авторов об открытии нового возбудителя вирусного гепатита.

Несомненно исследователи вирусных гепатитов избалованы частым открытием новых вирусов, отвечающих за эту инфекцию. Мы не могли обойти это событие и решили ввести в

наше издание раздел «Срочно в номер». В дальнейшем мы обязательно вернемся к этой теме и расскажем Вам об исследованиях этого агента.

Традиционные разделы журнала: «Описание вспышек гепатитов А (весна–лето 2013 г.)», «Рефераты статей» и «Информация о предстоящих конференциях» позволят Вам оставаться в курсе событий.

С уважением,
Михаил Михайлов

Гепатит Е (история изучения)

Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов

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

Краткий обзор **Цель обзора:** систематизировать историю изучения гепатита Е (ГЕ) как отдельного объекта научного знания.

В статье выделены отдельные события в изучении ГЕ и процитированы основные публикации, посвященные этиологии, эпидемиологии, клинике и профилактике ГЕ. В качестве основного принципа построения обзора использован временной показатель во взаимосвязи выявленных научных данных с пониманием теории инфекционного процесса и практическими мероприятиями, направленными на лечение и профилактику ГЕ.

Заключение: Знание истории ГЕ, включающее хронологию научных исследований, позволяет оценить прогресс в изучении этой инфекционной патологии человека.

Ключевые слова: гепатит Е, вирус гепатита Е, эндемичные и неэндемичные регионы, автохтонный гепатит, хронический гепатит Е

Abstract

History of the study of hepatitis E

E.Yu. Malinnikova, M.I. Mikhailov

FSBI "Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitides" RAMS, Moscow

Aim: to systemize the history of the hepatitis E study as a distinct object of scientific knowledge.

In this article we outline the main events in the study of hepatitis E and cite the most important publications on its etiology, epidemiology, clinical presentation and prophylaxis. The events described in this review are presented according to timeline and relevance of scientific data for understanding of infectious process and for practical activities aimed towards treatment and prevention of hepatitis E.

Conclusion: Understanding the history of the main discoveries in the field of hepatitis E including their timeline, allow us to appreciate the progress in the study of this human infectious disease.

Key words: hepatitis E, hepatitis E virus, endemic and non-endemic regions, autochthonous hepatitis, chronic hepatitis E

В современном мире вопросы истории науки, помимо познавательного интереса, формируют отдельную научную дисциплину. Ее предметом является совокупность эмпирических, теоретических и практических знаний о Мире, полученных научным сообществом. Наука с одной стороны представляет *объективное знание*, а с другой — описывает *процесс* его получения и использование людьми. Принято считать, что «добросовестная историография науки принимает во внимание не только историю мысли, но и историю развития общества в целом» [1].

Вирусный гепатит Е (ГЕ) как предмет научного исследования представляет интерес с точки зрения получаемой информации. Она влияет на переосмысление отдельных теоретических и практических положений вирусологии,

эпидемиологии и инфектологии не только ГЕ, но и имеет общебиологическое значение. Более того, принятые ранее аксиомы были опровергнуты благодаря новым фактическим данным, выявленным при изучении ГЕ. Развитие методологической базы позволило получить принципиально новую информацию. В истории изучения ГЕ есть и беспрецедентный поступок М.С. Балаяна по самозаражению.

Анализ публикационной активности при изучении ГЕ свидетельствует о повышенном интересе к этой проблеме, получении новых результатов, открывающих широкую перспективу для расширения и углубления исследований. Отражением этого могут служить данные о количестве работ, посвященных ГЕ, представленных в PubMed (рис. 1).

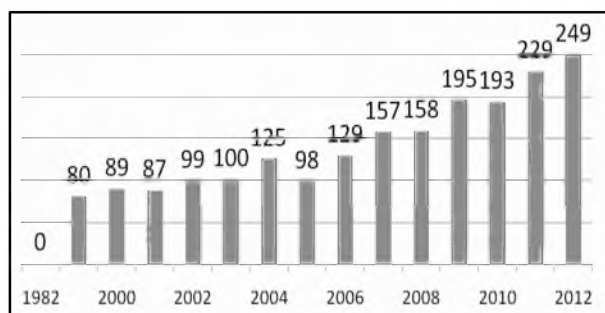


Рис. 1. Количество статей, посвященных ГЕ, опубликованных в журналах, регистрируемых в PubMed в 1982–2012 гг.

В 1993 г., в рецензируемых журналах, опубликовано 84 работы, в 2005 г. — 98, а в 2011 г. и 2012 г. их количество составило 229 и 249 статей соответственно. За первые 6 месяцев 2013 г. уже напечатано 157 статей, посвященных ГЕ. Сравнение публикационной активности по исследованию других вирусных гепатитов (А, В, С, D и др.) свидетельствует, что столь интенсивный рост числа публикаций характерен только для ГЕ. Эти данные отражают возрастающий интерес к проблеме.

Историю изучения ГЕ можно разделить на два этапа. Первый этап — до открытия и второй — после открытия вируса гепатита Е (ВГЕ). При перечислении важных событий мы избрали временной принцип изложения материала. В тоже время мы отдаем себе отчет, что некоторые исследования шли параллельно и были не связаны между собой.

1950–1983 гг. — регистрация и характеристика вспышек гепатитов неустановленной этиологии в Юго-Восточной Азии (обозначаемые как вспышки неясной этиологии). Первое описание вспышки и фактические данные, полученные при ее расшифровке, позволило Mohammed Sultan Khuroo с соавт. предположить, что она связана с неизвестным науке вирусом [2]. В ноябре 1978 г. – апреле 1979 г. среди населения Кашмирской долины Индии регистрировали случаи «гепатита ни-А ни-В» (275 заболевших, у 12 зарегистрирован фульминантный гепатит, 10 человек погибло). Эпидемиологическое расследование установило, что большинство заболевших имели общий источник питьевой воды. Как иногда бывает в науке, первые результаты были приняты с недоверием. Отсутствие позитивного результата по обнаружению IgM анти-ВГА, «золотого стандарта» лабораторной диагностики гепатита А (ГА), было расценено мировым научным сообществом как ложнонегативный результат.

Ретроспективный анализ крупных вспышек гепатита в г. Нью-Дели (1955–1956 гг.) г. Ахмедабаде (1975–1976 гг.) и г. Пуне (1978–1979 гг.) установил непричастность вирусов гепатитов В и А к их возникновению [3–5].

Декабрь 1979–1980 гг. — начало войны в Афганистане. Среди ограниченного контингента Советских войск, совершающих рейды по территории Республики, были зарегистрированы случаи гепатита неустановленной этиологии. Заболеваемость гепатитом была значительна. По данным ретроспективного исследования антител более трети военнослужащих были заражены ГЕ [6]. Также было отмечено, что часть военнослужащих, имела в своем анамнезе перенесенный документально подтвержденный ГА. Имеющиеся данные о невозможности повторного инфицирования, высокая заболеваемость и значимость для вооруженных сил определили необходимость идентифицировать возбудитель этой болезни.

1981 г. Опыт по самозаражению и открытие ВГЕ. 12 августа 1981 г. Михаил Суренович Балаян выпивает стакан кефира, в котором был растворен экстракт фекалий от 9 военнослужащих, болеющих неизвестной формой гепатита. В результате этого у него, на 37-й день после заражения, развились признаки заболевания: боли в животе, тошнота, рвота и лихорадка. На 43-й день зафиксирована темная моча, обесцвеченный стул и иктеричность склер. Отмечено увеличение размеров печени, высокий уровень аланиновой (АЛТ) аминотрансферазы (3011 МЕ/л) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансферазы (1165 МЕ/л). Симптомы гепатита продолжались 25 дней с постепенной нормализацией общего состояния и биохимических показателей. Лабораторное исследование материалов, собранных в процессе экспериментальной инфекции, исключили причастность вирусов гепатитов А (ВГА) и В (ВГВ) к развитию заболевания. При помощи иммуноэлектронной микроскопии в пробах стула (28-й, 43-й, 44-й и 45-й дни после заражения) были обнаружены вирусные частицы. Они представляли собой округлые безоболочечные образования, диаметром 30–34 нм экосаэдрической симметрии [7]. Открытие ВГЕ позволило приступить к созданию методов специфической лабораторной диагностики ГЕ и изучению свойств этого вируса.

1984–2000 гг. Разработка и внедрение в медицинскую практику диагностических систем для обнаружения антител к ВГЕ IgG и IgM. В качестве антигенов ВГЕ в диагностиче-

ских препаратах применяли антигены, полученные при использовании рекомбинантной технологии. Принципиально важным явился факт обнаружения единого серологического варианта вируса, что определило возможность применения единых диагностикумов в любом регионе мира [8]. Промышленный выпуск диагностических препаратов был налажен в США, Франции, Германии, России, Китае и других странах. Сегодня диагностическая линейка при ГЕ включает в себя широкий спектр различных маркеров (антитела различных классов: IgG, IgM, IgA; антиген ВГЕ; иммуноблот, для подтверждения специфичности выявления анти-ВГА; стандарты для количественного выявления анти-ВГЕ) и тест-систем. Внедрение этих препаратов в научные исследования и практическое здравоохранение расширило представление об эпидемиологии ГЕ.

1985–2000 гг. Этиологическая расшифровка вспышек вирусного гепатита, регистрируемых в Южных регионах мира (Индия, Непал, Бирма, Пакистан, Алжир, некоторые страны Африки) и в Южных регионах СССР (Таджикистан, Узбекистан, Туркмения, Киргизия). Особенно крупная вспышка была зарегистрирована в 1987 г. в Ташаузкой области, где заболело более 18000 человек [9]. Во время этой вспышки был накоплен уникальный материал по эпидемиологии и клинике ГЕ, в том числе по летальным исходам среди беременных женщин.

Конец 80-х годов. Экспериментальное заражение ВГЕ обезьян, поросят и крыс. Выдвижение гипотезы о зоонозной природе гепатита E (М.С. Балаян, Ю.В. Каретный). Исследования, проведенные в институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, позволили воспроизвести экспериментальную инфекцию на нечеловекообразных обезьянах (мармазетах и тамаринах), поросятах, ягнятах и крысах [10].

Возможность воспроизведения ГЕ на животных, обнаружение антител к ВГЕ у них, а так же другие факты, которые будут рассмотрены далее, позволили выдвинуть гипотезу о зоонозной природе ГЕ.

1991 г. Идентификация и характеристика генома ВГЕ. Геном вируса представлен одноцепочечной позитивной молекулой РНК, длиной 7500 нуклеотидных оснований. Выявлено три открытые рамки считывания [11]. Принципиально важным является факт обнаружения единого серологического варианта вируса.

1992 г. Молекулярная характеристика изолятов ВГЕ, полученных в различных регионах мира. Разработка и внедрение ПЦР для обнаружения ВГЕ, а также методов секвенирования, позволили определить уровень распространения вируса. Были получены данные о гетерогенности популяции вируса. Сравнение РНК изолятов, обнаруженных в Мексике и Бирме, установило значительные различия между ними [12,13]. Сформированная база данных о разнообразии РНК ВГЕ, выявленных в различных регионах мира, и проведенный анализ позволили выделить четыре основных генотипа ВГЕ (1–4). **Генотип 1** ВГЕ широко распространен в странах Азии и Африке, **генотип 2** — в Мексике и Нигерии. **Генотип 3** имеет наибольшее распространение. Его обнаруживают в Европе, США, России, Китае, на Тайване. **Генотип 4** регистрируется в некоторых странах Юго-Восточной Азии [14,15]. В каждом из четырех генотипов дополнительно выявляют субтипы. Наличие гетерогенности РНК ВГЕ, а так же клиническое разнообразие инфекционного процесса поставило перед исследователями задачу по определению возможной взаимосвязи определенного генотипа и фульминантного течения ГЕ. Исследования, проведенные в Японии, установили, что у больных с тяжелой формой ГЕ превалирует вирус представленный генотипом 4 [15].

1996 г. Культивирование ВГЕ. Одна из трудностей, с которой столкнулись исследователи ГЕ — низкий уровень продукции ВГЕ при его культивировании. Принципиальная возможность получения культурального ВГЕ была продемонстрирована на культуре первичных гепатоцитов макаки [16]. В дальнейшем было получено несколько стабильных клеточных линий, например субклонгепатоцитов, выделенных из линии клеток HepG2 или PLC/PRF/5 cells13, которые позволяют изучать особенности размножения вируса [17].

1993–2012 гг. Выявление ВГЕ у животных и птиц. Целенаправленный поиск ВГЕ среди различных животных, птиц и даже рыб, принес позитивный результат. Так ВГЕ был обнаружен у:

- **домашних свиней (1997 г.)** [18]. Изучение широты распространения вируса установило его наличие в популяции поросят, практически во всех странах мира. Максимальный уровень обнаружения РНК ВГЕ регистрируется у поросят в возрасте 2–4 месяца. ВГЕ поросят принадлежит 3 или 4 гено-

типу. Считают что механизм передачи ВГЕ среди животных фекально-оральный. Однако до сих пор остается много не выясненных вопросов по эпидемиологии этого гепатита;

- **крыс (1993 г.)** [19,20]. Частицы ВГЕ у грызунов, выявлены в различных странах (Россия, США). Сравнительный анализ последовательностей РНК ВГЕ человека, курицы и крыс установил лишь 60–50% совпадение. Несмотря на столь существенные различия предполагают, что грызуны могут иметь значение в распространении ГЕ в человеческой популяции;
- **кур (2001 г.)** [21]. Циркуляция ВГЕ у кур обнаружена на птицефермах США, Китая, Австралии и России. В отличие от ВГЕ, идентифицированных у млекопитающих, не вызывающих яркие проявления инфекции, ВГЕ кур является агентом, отвечающим за выраженное поражение печени и селезенки. Филогенетический анализ РНК ВГЕ кур позволяет отнести его к новому роду *Avihepevirus*;
- **диких кабанов (2003 г.)** [22]. Высказано предположение, что в популяции этих животных может циркулировать новый генотип ВГЕ;
- **олений (2003 г.)** [23]. ВГЕ (3-й генотип) идентифицирован у диких олений в Японии и Венгрии;
- **кроликов (2009 г.)** [24]. ВГЕ (3-й генотип) выявлен среди кроликов в Китае, США, Франции, Монголии и России. Считают, что эти животные могут быть резервуаром ВГЕ, который опасен для человека;
- **рыб (2011 г.)** [25]. ВГЕ рыб был обнаружен у форели в США. Анализ последовательностей РНК ВГЕ рыб с данными полученными от ВГЕ млекопитающих и птиц, установил их подобие лишь в 13–27%. Это позволило отнести вирус к новому роду *Piscihepevirus*;
- **летучих мышей (2012 г.)** [26]. ВГЕ обнаружен у летучих мышей обитающих в Африке, Центральной Америке и Европе;
- **хорьков (2012 г.)** [27]. ВГЕ зарегистрирован у этих млекопитающих, которые обитают в Нидерландах. Высказано предположение, что вместе с ВГЕ, выявленным у крыс, этот вирус может иметь новый генотип.

2003 г. Доказательство, что ГЕ — зооноз. К 2003 г. накопилось достаточно научных данных, позволяющих объяснить циркуляцию вируса в

природе. Неоспоримыми доказательствами зоонозной природы ГЕ являются:

- выявление вируса у животных (см. выше);
- регистрация повышенной частоты обнаружения антител к ВГЕ среди лиц, имеющих контакт с животными по роду своей профессиональной деятельности (2001 г.) Изучение распространенности анти-ВГЕ и наличия факторов риска передачи ВГЕ проводили в двух сопоставимых группах населения (сотрудники свиноферм и лица, не имеющие контакт с поросятами). В результате была убедительно доказана взаимосвязь этих факторов с уровнем контактов с животными. Анализ ВГЕ-инфекции установил, что стаж работы на ферме, участие в очистке амбаров или помощь при опоросе являются факторами риска;
- описаны строго документированные случаи ГЕ при реализации алиментарного пути передачи вируса. Пример 1 [28] — вспышка ГЕ (Япония) после употребления в пищу сырой печени оленя, контаминированного ВГЕ. Практически полное совпадение результатов секвенирования РНК ВГЕ, выделенных от заболевших, и РНК ВГЕ, выделенной из печени оленя, которую они употребляли в пищу. Пример 2 [29] — случаи групповой заболеваемости ГЕ среди жителей о. Корсики (Франция), употребляющих свиную сырокопченую колбасу. Она была изготовлена из свинины инфицированных животных. Доказательством причинно-следственной связи является полное совпадение последовательностей РНК ВГЕ, выделенной из колбасы и от заболевших лиц.

2005–2013 гг. Сравнительная характеристика эндемичных и неэндемичных регионов мира по ГЕ. Автохтонные случаи заболевания. К середине первого десятилетия XXI в. сложившееся мнение, что ГЕ характерен только для стран жаркого климата стало меняться. Существующий парадокс об относительно высоком уровне обнаружения анти-ВГЕ при отсутствии регистрируемой заболеваемости на неэндемичной территории требовал объяснения. Завозные случаи ГЕ лицами, прибывшими из «жарких» стран, несомненно, существуют и регистрируются. Однако небольшое количество таких лиц не может поддерживать столь интенсивную циркуляцию вируса среди населения. Регистрация случаев ГЕ, со строго доказанным заражением в месте проживания отмечено в

различных странах (Россия, США, Франция, Германия, Италия, Швеция и др. [30–34].

Установлено, что на эндемичных территориях циркулирует 1 и 2 генотип ВГЕ, который может быть выявлен только у людей. Для этих районов прежде всего характерен водный путь реализации фекально-орального механизма распространения инфекции. В то время как на неэндемичных территориях, среди населения циркулирует 3-й генотип вируса, определяющий редкие случаи (спорадическая заболеваемость). Источник вируса — больной человек и/или инфицированное животное (прежде всего — поросята). Было высказано предположение, что при 3-м генотипе вируса невозможно водное распространение вируса и, как следствие, возникновение групповой (вспышечной) заболеваемости.

В настоящее время принято делить территорию земного шара не на две части (эндемичные и неэндемичные по ГЕ), а на три: высокой эндемичности (например, страны Юго-Восточной Азии); эндемичные (Франция, Россия, США) и низкой эндемичности (Австралия).

2008 г. Обнаружение случаев хронического ГЕ (ХГЕ) у лиц с иммунодефицитными состояниями. Претерпело изменения одно из положений, которое ранее считалось абсолютным — отсутствие случаев хронического течения заболевания при гепатитах с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Случай развития ХГЕ должен отвечать ряду характеристик, важнейшей из которых является персистенция возбудителя не менее 6 месяцев и наличие патологических изменений в печени. Первые описания ХГЕ были сделаны французскими исследователями. У больных с трансплантацией печени регистрировали хроническое течение заболевания на протяжении более 6 месяцев. Регулярное выявление РНК ВГЕ, повышенные показатели уровня активности сывороточных трансаминаз, патогистологические изменения печени свидетельствовало о хроническом процессе. Возникновение таких случаев возможно только у лиц с выраженным иммунодефицитным состоянием. По данным N. Kamar с соавт., среди 14 пациентов с посттрансплантационным вирусным ГЕ у 8 развилось хроническое заболевание печени с повышением концентрации трансаминаз, персистирующей вирусемией, а так же прогрессирующим воспалением и фиброзом, согласно биопсии печени. По мнению авторов работы ВГЕ-инфекция в эндемичных регионах может перерасти в хрониче-

ский гепатит почти у 60% больных с пересадкой почек. Представляет интерес, что помимо больных с трансплантацией печени или почек ХГЕ регистрировали у пациентов с заболеваниями крови, ВИЧ-инфекцией.

2010 г. Разработка методов лечения ХГЕ.

Существование больных с ХГЕ поставило перед исследователями вопрос о его эффективной терапии. Исходя из опыта лечения хронических гепатитов В и С, на первых этапах применили препараты пегелированного интерферона. Однако, учитывая наличие иммунодефицитного состояния и возможные побочные эффекты, связанные с применением препаратов интерферонового ряда, от такой терапии отказались. В качестве наиболее эффективного препарата для лечения ХГЕ был избран рибавирин, который применяли в течение трех месяцев, что приводило к уменьшению вирусной нагрузки и клиническому улучшению состояния больного [35].

2012 г. Начало промышленного выпуска рекомбинантной вакцины против ГЕ в Китае.

Понимание социально-экономической значимости ГЕ для здравоохранения определило необходимость разработки мер по его профилактике. Очевидность вакцинации, как самого эффективного метода защиты от ГЕ не вызывает сомнения. Создать вакцину стало возможно после открытия вируса, определения антигенных детерминант, в ответ на которые вырабатываются антитела, способные защищать от будущего заражения. Работы по созданию вакцины были начаты в первые годы XXI в. Учитывая сложности культивирования ВГЕ на культуре клеток, основное внимание было уделено получению вакцины при помощи рекомбинантной технологии. Участок ВГЕ, отвечающий за синтез антигена ВГЕ, был встроен в ген *Escherichia coli*.

За прошедшие годы было изготовлено два препарата, которые претендуют на роль вакцины против ГЕ.

В 2001 г. фирмой GlaxoSmithKline совместно с армией США создан вакцинный препарат, который успешно прошел доклинические испытания. Приступив ко второй стадии испытаний разработчики вакцины столкнулись с трудностями, которые они не смогли преодолеть. Вакцинный препарат не обладал высокой иммуногенной активностью. Было установлено, что лишь у 56% лиц, подвергшихся вакцинации, выявляются антитела к ВГЕ. Кроме того, изменившееся политическая ситуация в Непале, где

была начата 2-я стадия испытаний препарата, не позволила проводить работу. Это привело к отказу от дальнейшей разработки вакцины против ГЕ.

Наибольший успех в промышленном освоении вакцины против ГЕ принадлежит китайским исследователям. Известно, что проблема ГЕ стоит остро как в Юго-Восточной Азии в целом, так и для Китайской Народной Республики (КНР), в частности. Например, в 1986–1988 гг. в Синьцзян-Уйгурском автономной области было зарегистрировано почти 120 000 заболевших ГЕ и более 700 погибших. Исходя из этого, в КНР были сделаны основные усилия по разработке и испытанию вакцины. Прежде всего, в КНР был создан Национальный институт по диагностике и разработке вакцин против актуальных инфекционных заболеваний (NIDVD). В дальнейшем была создана дочерняя компания «Innova», которая разработала и испытала вакцинный препарат против ГЕ, получивший коммерческое обозначение «Hecolin».

Наиболее полно результаты 3-й фазы клинических испытаний вакцины были представлены на конгрессе APASL, который состоялся 6–10 июня 2013 г. в Сингапуре. Вакцина «Hecolin» содержит 30 мкг рекомбинантного белка, синтезированного с ORC2 ВГЕ 1-го генотипа, адсорбированного на гидроокиси алюминия. Предусмотрено трехкратное введение препарата по следующей схеме: 0, 1 и 6 месяцев. Представленные результаты испытаний убедительно свидетельствуют об иммуногенной и специфической активности вакцины. Проведено рандомизированное и контролируемое исследование, в которое включено более 112 тысяч здоровых лиц, получивших плацебо и вакцину. Продемонстрирована хорошая переносимость препарата и отсутствие осложнений на ее введение. Эффективность вакцины составила 100% (95% CI 72–100). Установив, что уже после второго введения почти 100% лиц имеют поствакцинальные антитела, авторы работы делают важный вывод. Вакцина «Hecolin» может быть применена для купирования вспышек ГЕ [36].

Создание и промышленный выпуск вакцины против ГЕ в Китае может служить примером разумного отношения правительства страны к решению важной проблемы здравоохранения. На начальном этапе был сконцентрирован научный потенциал — организация научно-производственного центра. Выделение средств на проведение работ — 80 млн. долларов. Быстрое проведение необходимых испытаний,

включая 3-ю фазу исследований. В середине 2013 г. получены необходимые разрешения на её применение среди населения. Несмотря на то, что одна доза вакцины будет стоить 17,6 долларов США перспектива ее использования хорошая не только в КНР, но и многих странах мира [37].

Заключение

Несомненно, данный список событий отражает лишь некоторые вехи в истории изучения ГЕ. Сегодня становится очевидным значение этой инфекции для здравоохранения всего мира. Причем это распространяется на регионы, считавшихся ранее неэндемичными. Ретроспективный анализ заболеваемости ГЕ позволяет говорить, что ГЕ является «возвращающейся инфекцией». Наличие вакцины против ГЕ вероятно позволит в будущем контролировать и этот вирусный гепатит. Однако мы не сомневаемся, что изучение ГЕ пополнится новыми наблюдениями и открытиями.

Литература

- [1] URL: <http://ru.wikipedia.org> (Дата обращения: 03.03.2013).
- [2] Khuroo M.S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type // *Am. J. Med.* — 1980. — Vol. 68. — P. 818–824.
- [3] Wong D.C., Purcell R.H., Sreenivasan M.A., Prasad S.R., Pavri K.M. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis etiology // *Lancet.* — 1980. — Vol. 2. — P. 876–879.
- [4] Vishwanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955–1956): a critical study: epidemiology // *Indian J. Med.* — 1957. — Vol. 45 — P. 1–29.
- [5] Vishwanathan R., Sidhu A.S. Infectious hepatitis: clinical findings // *Indian J. Med.* — 1957. — Vol. 45 — P. 49–58.
- [6] Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ВУНМЦ Росздрава, 2007. — 349 с.
- [7] Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S., Ketiladze E.S., Braginsky D.M., Savinov A.P., Poleschuk V.F. Evidence for a virus in non A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // *Intervirology.* — 1983. — Vol. 20. — P. 23–31.
- [8] Purcell R.H. Hepatitis viruses: changing patterns of human disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 2401–2406.
- [9] Фаворов М.О. Вирусный гепатит ни А, ни В с фекально-оральным механизмом передачи инфекции (клиника, эпидемиология, диагностика, исходы) // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М. — 1989. — 45 с.
- [10] Balayan M.S., Usmanov R.K., Zamyatina N.A., Djumaliev D.I., Karas F.R. Brief report: experimental hepatitis E infection in domestic pigs // *J. Med. Virol.* — 1990. — Vol. 32 — P. 58–59.
- [11] Tam A.W., Smith M.M., Guerra M.E., Huang C.C., Bradley D.W., Fry K.E., Reyes G.R. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome // *Virology.* — 1991. — Vol. 185. — P. 120–131.
- [12] Huang C.C., Nguyen D., Fernandez J., Yun K.Y., Fry K.E., Bradley D.W., Tam A.W., Reyes G.R. Molecular cloning and se-

- quencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV) // *Virology*. – 1992. – Vol. 191. – P. 550–558.
- [13] Schlauder G.G., Mushahwar I.K. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 65. – P. 282–292.
- [14] Mizuo H., Suzuki K., Takikawa Y., Sugai Y., Tokita H., Akahane Y., Itoh K., Gotanda Y., Takahashi M., Nishizawa T., Okamoto H. Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 3209–3218.
- [15] Li T.C., Ochiai S., Ishiko H., Wakita T., Miyamura T., Takeda N. A retrospective study on imported hepatitis E in Japan // *Travel. Med. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 10. – P. 80–85.
- [16] Tam A.W., White R., Reed E., Short M., Zhang Y., Fuerst T.R., Lanford R.E. In vitro propagation and production of hepatitis E virus from in vivo-infected primary macaque hepatocytes // *Virology*. – 1996. – Vol. 215. – P. 1–9.
- [17] Takahashi H., Tanaka T., Jirintai S., Nagashima S., Takahashi M., Nishizawa T., Mizuo H., Yazaki Y., Okamoto H. A549 and PLC/PRF/5 cells can support the efficient propagation of swine and wild boar hepatitis E virus (HEV) strains: demonstration of HEV infectivity of porcine liver sold as food // *Arch. Virol.* – 2012. – Vol. 157. – P. 235–246.
- [18] Meng X.J., Purcell R.H., Halbur P.G., Lehman J.R., Webb D.M., Tsareva T.S., Haynes J.S., Thacker B.J., Emerson S.U. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 9860–9865.
- [19] Каретный Ю.В., Джумалиева Д.И., Усманов Р.К. Титова И. П.; Литвак Я. И.; Балаян М. С. Возможное вовлечение грызунов в распространение вирусного гепатита Е // *ЖМЭИ.* – 1993. – №4. – С.52–56.
- [20] Karetniy Yu.V., Dzhumaliev D.I., Usmanov R.K., Titova I.P., Litvak Ya.I., Balaian M.S. The possible involvement of rodents in the spread of viral hepatitis E // *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 1993. – Vol. 4. – P. 52–56.
- [21] Haqshenas G., Shivaprasad H.L., Woolcock P.R., Read D.H., Meng X.J. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States // *J. Gen. Virol.* – 2001. – Vol. 82. – P. 2449–2462.
- [22] Meng X.J., Lindsay D.S., Srianganathan N. Wild boars as sources for infectious diseases in livestock and humans // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2009. – Vol. 364. – P. 2697–2707.
- [23] Boadella M., Casas M., Martín M., Vicente J., Segalés J., de la Fuente J., Gortázar C. Increasing contact with hepatitis E virus in red deer, Spain // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1994–1996.
- [24] Zhao C., Ma Z., Harrison T.J., Feng R., Zhang C., Qiao Z., Fan J., Ma H., Li M., Song A., Wang Y. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81. – P. 1371–1379.
- [25] Batts W., Yun S., Hedrick R., Winton J. A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*) // *Virus. Res.* – 2011. – Vol. 158. – P. 116–123.
- [26] Drexler J.F., Seelen A., Corman V.M., Fumie Tateno A., Cotton-tail V., Melim Zerbinati R., Gloza-Rausch F., Klose S.M., Adu-Sarkodie Y., Oppong S.K., Kalko E.K., Osterman A., Rasche A., Adam A., Müller M.A., Ulrich R.G., Leroy E.M., Lukashev A.N., Drosten C. Bats worldwide carry hepatitis E virus-related viruses that form a putative novel genus within the family Hepeviridae // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86. – P. 9134–9147.
- [27] Raj V.S., Smits S.L., Pas S.D., Provacía L.B., Moorman-Roest H., Osterhaus A.D., Haagmans B.L. Novel hepatitis E virus in ferrets, the Netherlands // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1369–1370.
- [28] Matsuda H., Okada K., Takahashi K., Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1369–1370.
- [29] Colson P., Borentain P., Queyriaux B., Kaba M., Moal V., Gallian P., Heyries L., Raoult D., Gerolami R. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202. – P. 825–834.
- [30] Tsang T.H., Denison E.K., Williams H.V., Venczel L.V., Ginsberg M.M., Vugia D.J. Acute hepatitis E infection acquired in California // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 618–619.
- [31] Mansuy J.M., Peron J.M., Abravanel F., Poirson H., Dubois M., Miedouge M., Vischi F., Alric L., Vinel J.P., Izopet J. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 419–424.
- [32] Dalton H.R., Thuraijah P.H., Fellows H.J., Hussaini H.S., Mitchell J., Bendall R., Banks M., Ijaz S., Teo C.G., Levine D.F. Autochthonous hepatitis E in southwest England // *J. Viral Hepat.* – 2007. – Vol. 14. – P. 304–309.
- [33] Mizuo H., Yazaki Y., Sugawara K., Tsuda F., Takahashi M., Nishizawa T., Okamoto H. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 76. – P. 341–349.
- [34] Colson P., Romanet P., Moal V., Borentain P., Purgus R., Benezech A., Motte A., Gerolami R. Autochthonous infections with hepatitis E virus genotype 4, France // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1361–1364.
- [35] Kamar N., Mansuy J.M., Cointault O., Selves J., Abravanel F., Danjou M., Otal P., Esposito L., Durand D., Izopet J., Rostaing L. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1744–1748.
- [36] Jun Zhang. Hepatitis E: Clinical Efficacy of the HEV Vaccine // *Hepatol. International.* – 2013. – Vol. 7. – CT2–1–06.
- [37] Riedmann E.M. Human vaccines & immunotherapeutics: news // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2012. – Vol. 8. – P. 1741–1744.

Контактная информация

Corresponding author

Малинникова Елена Юрьевна, к.м.н.

Старший научный сотрудник отделения вирусных гепатитов
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе
эл. почта: malinacgb@mail.ru

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

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

Malinnikova Elena Yurjevna, MD, PhD

Lead researcher of department of viral hepatitis
FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalitides" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: malinacgb@mail.ru

**Prof. Mikhailov Mikhail Ivanovich, MD, PhD, DSc
member-correspondent of RAMS**

Director of FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalitides" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: michmich2@vandex.ru

Массовая вакцинация против гепатита А с использованием одной дозы вакцины — опыт Аргентины

К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов

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

Краткий обзор в данном обзоре рассматривается опыт стран, внедривших рутинную календарную вакцинацию против гепатита А (ГА), в первую очередь Аргентины, где с 2005 г. начата иммунизация детей старше 1 года с использованием одной дозы инактивированной вакцины против гепатита А «Аваксим». На примере опыта Аргентины рассматриваются аспекты экономической эффективности вакцинации против ГА; частота достижения и сохранность протективных уровней поствакцинальных антител после однодозовой вакцинации; влияние данной схемы массовой иммунизации на показатели заболеваемости острым ГА и частоту случаев фульминантного ГА; а также изменения в циркуляции вируса гепатита А (ВГА), связанные с внедрением вакцинации в прививочный календарь.

Ключевые слова: гепатит А, вирус гепатита А, программа массовой вакцинации

Abstract **Mass vaccination against hepatitis A by single dose of vaccine. The experience of Argentina**

К.К. Kyuregyan, M.I. Mikhailov

FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis" RAMS

This review summarized the experiences of countries that have implemented mass vaccination against hepatitis A (HepA), primarily the experience of Argentina, where since 2005 immunization of children older than 1 year has started using a single dose of inactivated vaccine "Avaxim". Based on the experience of Argentina the cost-effectiveness of single dose vaccination, the impact of this vaccination program on the incidence of acute HepA and the prevalence of fulminant hepatic failure cases, as well as changes in the circulation of the hepatitis A virus (HAV) are reviewed.

Key words: hepatitis A, hepatitis A virus, universal vaccination program

В Российской Федерации (РФ) из всех форм вирусных гепатитов гепатита А (ГА) был и остается актуальной и широко распространенной инфекцией. В структуре острых гепатитов доля ГА составляет 50–55%. При этом необходимо учитывать, что на один случай заболевания, протекающего с желтухой, приходится, как минимум, пять случаев без желтухи, которые не регистрируются [1].

ГА вызывается вирусом ГА (ВГА), передающимся преимущественно фекально-орально, в результате употребления контаминированной пищи и воды, или в результате прямого контакта с инфицированными лицами. В связи с этим заболеваемость ГА четко коррелирует с социально-экономическими показателями, снижаясь при повышении уровня доходов и доступности чистой питьевой воды и адекватных санитарных условиях [2]. Важной особенностью ГА является высокая частота бессимптомного протекания инфекции у детей, тогда как у взрослых обычно наблюдается клинически выраженное

заболевание. Поэтому в гиперэндемичных по ГА регионах, где встреча с ВГА обычно происходит в возрасте до 5 лет, инфекция в большинстве случаев протекает бессимптомно, и ущерб от нее минимален.

В странах с высоким уровнем доходов (Западная Европа, США, Канада, Австралия) практически отсутствует циркуляция ВГА, в результате чего большинство населения не встречается с вирусом и остается восприимчивым к инфекции. В этих регионах могут случаться пищевые вспышки ГА, связанные с завозом из эндемичных регионов контаминированных продуктов или с употреблением в пищу морепродуктов, полученных из мест, расположенных рядом со сбросом сточных вод [3]. В этих регионах заболеваемость ГА преимущественно регистрируется в группах риска: среди путешественников, гомосексуалистов, внутривенных наркоманов. Существование последней группы риска связано с возможностью парентеральной передачи ВГА.

В странах с переходной экономикой, к которым относится и РФ, циркуляция ВГА среди детей снижается, что приводит к формированию значительной неиммунной прослойки среди подростков и взрослых.

Таким образом, наблюдается парадокс — при улучшении санитарных условий и переходе территории от высокой к средней степени эндемичности по ГА отмечается увеличение количества клинически выраженных случаев заболевания. Такие эпидемиологические особенности ГА определяют стратегию вакцинопрофилактики ГА. Очевидно, что именно в странах с переходной эндемичностью по ГА, где ущерб от заболевания максимален, целесообразно проведение массовой вакцинации. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует включать вакцинацию против ГА в национальные календари прививок для детей старше 1 года в странах с переходной (от высокой к средней) эндемичностью в отношении ГА, с учетом заболеваемости и экономической эффективности [3]. Вакцинация групп риска не приводит к формированию популяционного иммунитета и поэтому не эффективна с точки зрения снижения заболеваемости ГА в общей популяции. Однако в странах с низкой и очень низкой степенью эндемичности ВОЗ рекомендует вакцинацию против ГА именно для лиц, относящихся к группам риска (путешественники в эндемичные регионы; гомосексуалисты; лица, контактирующие в своей профессиональной деятельности с приматами) [3].

Обстоятельный анализ работ, посвященных анализу экономической эффективности вакцинации против ГА, выполненный А.М. Анопушук с соавт., продемонстрировал, что программы массовой вакцинации обладают более высокой экономической эффективностью по сравнению с вакцинацией групп риска. Наиболее экономически эффективными являются программы массовой иммунизации детей, особенно в регионах с высокими показателями заболеваемости ГА. Экономическая эффективность вакцинации групп риска в значительной степени определяется степенью риска инфицирования данных групп населения [4]. Страны, в которых улучшается социально-экономическое состояние, могут быстро переходить от высокой к средней степени эндемичности в отношении ГА. В этих странах значительная доля взрослого населения является восприимчивой к ВГА, и, соответственно, масштабная вакцинация про-

тив ГА в таких регионах может быть экономически эффективной [3].

Благодаря тому, что ВГА способен успешно размножаться *in vitro* в культуре клеток, разработаны несколько вакцин против ГА, в основе которых лежат культуральные штаммы вируса. Существуют два типа вакцин: инактивированные формальдегидом вакцины, получившие наиболее широкое распространение в мире, и живые аттенуированные вакцины, производимые и применяемые в Китае. Инактивированные вакцины применяют для вакцинации лиц старше 1 года, стандартная схема вакцинации против ГА предусматривает две дозы вакцины, с интервалом в среднем 6–12 месяцев; однако, интервал между дозами вакцины может быть увеличен до 18–36 месяцев [5].

Эффективность инактивированных вакцин против ГА была продемонстрирована в результате широкомасштабных программ иммунизации. Так, в США программа иммунизации коренного населения Аляски привела к снижению заболеваемости ГА на 94–97% в течение 6–10 лет; при охвате вакцинацией 50–80% был достигнут показатель заболеваемости 0,1 случай/100 000 [6]. Также в результате массовой вакцинации отмечено снижение заболеваемости ГА на 90–97% в регионе Апулия (Италия) и Северном Квинсленде (Австралия) [7,8].

В Израиле, где заболеваемость ГА в допрививочный период варьировала от 33 до 77 случаев на 100 000, после внедрения в 1999 г. массовой вакцинации детей в возрасте 18 месяцев заболеваемость ГА снизилась до 2,5/100 000 через 2–3 года после начала программы, при этом снижение заболеваемости регистрировали во всех возрастных группах, что отражает общее снижение циркуляции вируса в популяции [9].

При проведении массовой иммунизации важным вопросом является сохранность поствакцинального иммунитета. Наблюдение, проводившееся на протяжении 15 лет среди взрослых лиц, вакцинированных по стандартной схеме, продемонстрировало сохранение антител к ВГА (анти-ВГА) на протяжении всего периода наблюдения [10].

В другом исследовании, проводившемся среди 110 вакцинированных детей, частота выявления анти-ВГА составила 99% через 10 лет после иммунизации [11]. Рассчитанная с помощью математической модели продолжительность поствакцинального иммунитета, при протективном уровне анти-ВГА ≥ 20 мМЕ/мл, составляет 45,0 лет [12].

Упомянутые выше программы массовой вакцинации проводились по двухдозовой схеме, при этом охват второй дозой вакцины был в среднем на 15% меньше по сравнению с первой дозой. Очевидно, что иммунизация с использованием одной дозы вакцины, а не двух, имеет преимущество с точки зрения организации и стоимости программы вакцинации.

Данные по иммуногенности вакцин против ГА поддерживают возможность таких однодозовых программ вакцинации. Через 2–4 недели после первой дозы инактивированной вакцины у 100% иммунокомпетентных детей и молодых взрослых вырабатываются анти-ВГА класса IgG в титрах, превышающих 20 мМЕ/мл [13]. Кроме того, однократное введение инактивированной вакцины позволяет успешно купировать вспышки ГА [14,15].

Опыт применения инактивированной вакцины «Аваксим» для купирования вспышки на Украине показал, что эффективность однократной вакцинации составила 97,5% — заболеваемость среди невакцинированных лиц — 4 545/100 000 по сравнению с 110/100 000 среди вакцинированных [16].

Указания о необходимости бустерной дозы инактивированной вакцины против ГА изначально были основаны на предположениях о снижении уровней поствакцинальных антител со временем. Однако длительные наблюдения, проводившиеся среди европейцев, вакцинированных перед путешествиями в эндемичные регионы, продемонстрировали сохранение выявляемых уровней анти-ВГА на протяжении как минимум 4–11 лет после введения 1 дозы вакцины [17].

Первые рандомизированные испытания однократной схемы иммунизации инактивированной вакциной против ГА были проведены в 2003 г. в Никарагуа [18]. В исследование были включены 239 детей в возрасте 1,5–6 лет, негативных по анти-ВГА. Случаи инфицирования ВГА, подтвержденные выявлением анти-ВГА IgM, были зарегистрированы у 4 детей в группе вакцинированных и у 22 детей, не получавших вакцину. Все 4 случая инфицирования ВГА у вакцинированных детей произошли в течение первых 6 недель после иммунизации, что указывает на заражение до вакцинации или в первые дни после процедуры.

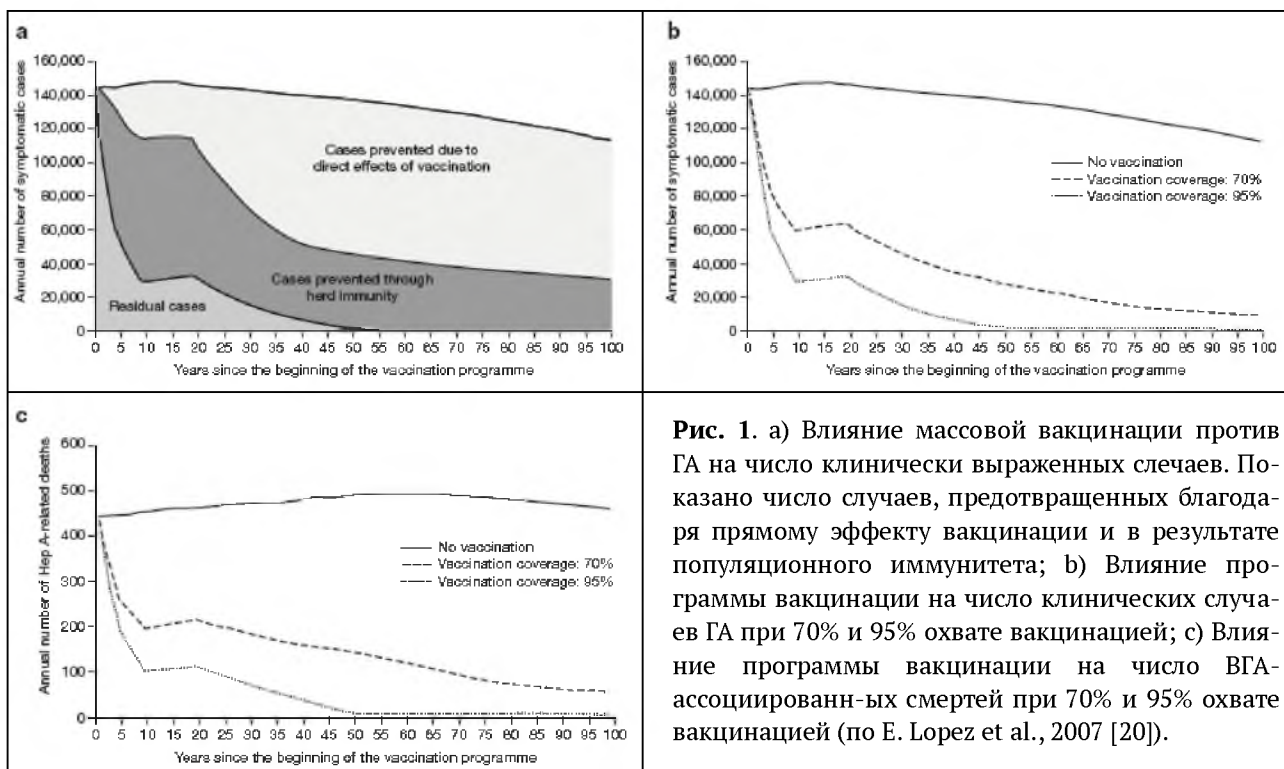


Рис. 1. а) Влияние массовой вакцинации против ГА на число клинически выраженных случаев. Показано число случаев, предотвращенных благодаря прямому эффекту вакцинации и в результате популяционного иммунитета; б) Влияние программы вакцинации на число клинических случаев ГА при 70% и 95% охвате вакцинацией; в) Влияние программы вакцинации на число ВГА-ассоциированных смертей при 70% и 95% охвате вакцинацией (по E. Lopez et al., 2007 [20]).

Таким образом, протективная эффективность вакцинации одной дозой составила 85% в первые 6 недель и 100% через 6 недель после иммунизации.

В 2005 г. в Аргентине была начата программа массовой иммунизации против ГА среди де-

тей в возрасте 12 месяцев с использованием одной дозы инактивированной вакцины «Аваксим» (Санofi Пастер, Франция). Аргентина, как и многие другие страны Южной Америки (Чили, Бразилия) относится к регионам с переходной эндемичностью по ГА. Улучшение санитар-

ных условий и доступности качественной питьевой воды привело в данном регионе к снижению циркуляции ВГА среди детей и к увеличению числа клинически выраженных случаев инфекции. С 1995 г. по 2004 г., т.е. в допрививочный период заболеваемость ГА в Аргентине составляла от 70,5 до 173,8 случаев на 100 000 человек [19]. В эти годы в Аргентине ГА являлся основной причиной фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) и пересадки печени у детей [20]. Проведенный анализ экономической эффективности программы массовой вакцинации против ГА в Аргентине, показал экономическую целесообразность такой профилактической меры как в 10-летней, так и в 20- и 50-летней перспективе [21]. Расчеты проводили с учетом данных по заболеваемости в стране в разных возрастных группах и доле тяжелых случаев заболевания, величине неиммунной прослойки, экономических затрат, связанных с диагностикой и терапией ГА и его тяжелых форм, а также стоимости проведения программы массовой вакцинации. С помощью математической модели было доказано, что программа массовой вакцинации в Аргентине экономически эффективна как благодаря прямому эффекту вакцинации, то есть защите вакцинированных лиц, так и благодаря созданию популяционного иммунитета, приводящего к значительному снижению циркуляции вируса на территории. При этом оба этих фактора оказывали значительное влияние как на показатели заболеваемости, так и на частоту клинически выраженных случаев и на число случаев ВГА-ассоциированной смертей (рис. 1).

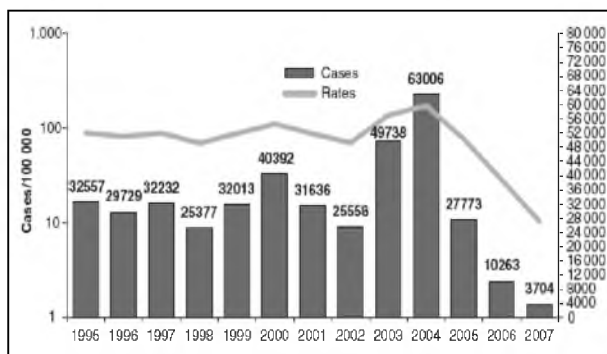


Рис. 2. Регистрируемое число случаев и заболеваемость ГА в Аргентине в 1995–2007 гг. (по M.N. Vacchino, 2008 [18]).

Результаты динамического моделирования на основании эпидемиологических и экономических данных позволили ожидать снижение на 90% заболеваемости ГА в Аргентине на протяжении 100 лет [21]. Результаты, полученные в

реальной жизни, оказались еще более значимыми. Охват однодозовой вакцинацией в Аргентине в 2006 г. составил 95% среди детей в возрасте 12 месяцев. Уже в 2007 г. заболеваемость ГА составила 10,2 случая на 100 000 человек, снизившись на 88% по сравнению со средним показателем заболеваемости за 1998–2002 гг. (рис. 2). Среди детей в возрасте 1 год снижение заболеваемости ГА по сравнению с допрививочным периодом составило 83,1%. Кроме того, резкое снижение заболеваемости наблюдали также во всех остальных возрастных группах: 87,1% (2–4 лет), 88,7% (5–9 лет), 83,6% (10–14 лет), 78,8% (15–49 лет), 20,7% (>50 лет) соответственно. Подобные изменения показателей заболеваемости, являющиеся следствием снижения циркуляции ВГА при формировании популяционного иммунитета, отмечали во всех районах Аргентины. Через 6 лет после внедрения в этой стране массовой иммунизации одной дозой вакцины против ГА, ни один случай заболевания не был зарегистрирован среди вакцинированных лиц, тогда как среди невакцинированных случаи ГА продолжали регистрироваться, что подтверждает циркуляцию ВГА в регионе [3].

Помимо снижения заболеваемости ГА, внедрение в Аргентине массовой вакцинации с использованием одной дозы вакцины «Аваксим» привело к значительному уменьшению числа случаев ВГА-ассоциированного фульминантного гепатита. До начала массовой иммунизации, с марта 1993 г. по июль 2005 г. 54,6% случаев ФПН были вызваны ВГА; после вакцинации, с августа 2005 г. по декабрь 2008 г. только 27,7% случаев, при этом только один из заболевших получал вакцину [22].

Помимо сбора и анализа клинических данных, после начала массовой вакцинации против ГА в Аргентине проводился мониторинг циркуляции ВГА во внешней среде. В пяти крупнейших реках страны в 2005–2012 гг. проводили детекцию ВГА. Частота выявления РНК ВГА в образцах воды снизилась после начала массовой иммунизации, однако положительные находки сохранились, что указывает на продолжающуюся циркуляцию вируса. Было установлено, что штаммы ВГА, выделенные из образцов внешней среды, были сходны с изолятами от заболевших лиц, что указывает на адекватность мониторинга ВГА во внешней среде для оценки генетического разнообразия вирусной популяции в регионе. Филогенетический анализ геномных последовательностей

выявленных вирусов продемонстрировал отсутствие антигенной циркуляции в вирусной популяции после внедрения вакцинации.

Таким образом, проведение массовой вакцинации против ГА с использованием одной дозы вакцины не способствовало отбору вариантов вируса, способных избегать поствакцинального иммунного ответа [23].

В другом исследовании, продолжающемся в настоящее время в Аргентине, изучается персистенция анти-ВГА у детей, получивших одну дозу вакцины «Аваксим» в рамках календаря вакцинации. Результаты трехлетнего наблюдения подтвердили высокую иммуногенность одной дозы вакцины. Участники исследования получали одну дозу инактивированной вакцины в возрасте 12–23 месяцев или две дозы той же вакцины в возрасте 12 и 18 месяцев. Концентрации анти-ВГА определяли через один, два и три года после вакцинации. Из 467 участников, наблюдавшихся три года, 365 получали одну дозу вакцины, а 94 получали две дозы. Уровень серопозитивности (анти-ВГА ≥ 10 мМЕ/мл) через 3 года составил 99,7% после одной дозы и 100% после двух доз. Через 1 год после иммунизации средние геометрические концентрации антител были выше у получавших две дозы вакцины (1433,9 мМЕ/мл) по сравнению с получавшими одну дозу (209,7 мМЕ/мл). На протяжении периода наблюдения средние геометрические концентрации снижались в обеих группах, но оставались выше уровня 10 мМЕ/мл [24].

Полученные результаты совпадают с рекомендациями ВОЗ, в соответствии с которыми интервал между первой (первичной) и второй (бустерной) дозами обычно составляет 6–12 месяцев; однако интервал между дозами не является фиксированным и может быть увеличен до 18–36 месяцев [5].

Опыт Аргентины по внедрению программы вакцинопрофилактики ГА с использованием одной дозы вакцины «Аваксим» был суммирован на встрече группы экспертов ВОЗ по иммунизации (Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)) в апреле 2012 г. в Женеве, Швейцария [25]. Были представлены данные о том, что однократная иммунизация инактивированной вакциной против ГА приводит в выработку длительного протективного гуморального иммунитета. Поствакцинальный иммунитет был документирован через 10 лет после иммунизации независимо от возраста вакцинированных.

Группа экспертов SAGE пришла к заключению, что, несмотря на применение в некоторых странах двухдозовой схемы вакцинации против ГА, для национальных программ иммунизации может рассматриваться включение однодозовой вакцинации с использованием инактивированных вакцин.

Экспертный совет указал на необходимость продолжения наблюдений за длительностью сохранения иммунитета, вызванного одной и двумя дозами вакцины. Эксперты SAGE встретили аплодисментами инновационный подход Аргентины, позволивший получить важные данные, свидетельствующие в пользу экономически эффективной программы вакцинации против ГА с использованием одной дозы вакцины [25].

В заключение необходимо отметить, что для оценки эффективности программы вакцинопрофилактики ГА, основанной на такой схеме иммунизации, необходимо продолжать многолетний мониторинг эпидемиологической ситуации в Аргентине, а также накапливать аналогичный опыт в других регионах мира с переходной эндемичностью по ГА.

РФ, в силу эпидемиологической обстановки по ГА, могла бы стать одним из таких примеров. Представляется важным, что введение в практику однодозовой массовой вакцинации, на территориях со средней эндемичностью в отношении ВГА, позволит сократить краткосрочные экономические затраты в сфере здравоохранения и наиболее рационально использовать бюджетные средства, обеспечив защиту привитого контингента как минимум на несколько лет. Тем не менее, завершённый вакцинальный курс, подразумевающий использование бустерной дозы, обеспечит долговременный (на несколько десятилетий) иммунитет у привитых.

Литература

- [1] Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 8 выпуск / Под ред. В.И.Покровского, А.Б.Жебруна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011. — 116 с.
- [2] Jacobsen K.H., Wiersma S.T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 // *Vaccine*. — 2010. — Vol. 28. — P. 6653–6665.
- [3] *Weekly epidemiological record*, 13 July 2012, 87th year /No. 28–29, 2012, 87, 261–276. — URL: http://www.who.int/wer/2012/wer8751_52.pdf (Дата обращения: 06.07.2013).
- [4] Anonychuk A.M., Tricco A.C., Bauch C.T., Pham B., Gilca V., Duval B., John-Baptiste A., Woo G., Krahn M. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on

- the economic attractiveness of vaccination strategies // *Pharmacoeconomics*. — 2008. — Vol. 26. — P. 17–32.
- [5] WHO: The immunological basis for immunization series: module 18- hepatitis A. Geneva, World Health Organization, 2010. — URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf (Дата обращения: 06.07.2013).
- [6] Bialek S.R., Thoroughman D.A., Hu D., Simard E.P., Chatten J., Cheek J., Bell B.P. Hepatitis A incidence and hepatitis a vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990–2001 // *American Journal of Public Health*. — 2004. — Vol. 94. — P. 996–1001.
- [7] Lopalco P.L., Salleras L., Barbuti S., Germinario C., Bruguera M., Buti M., Domínguez A. Hepatitis A and B in children and adolescents-what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? // *Vaccine*. — 2000. — Vol. 19. — P. 470–474.
- [8] Hanna J.N., Hills S.L., Humphreys J.L. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland // *The Medical Journal of Australia*. — 2004. — Vol. 181. — P. 482–485.
- [9] Dagan R., Leventhal A., Anis E., Slater P., Ashur Y., Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294. — P. 202–210.
- [10] Van Herck K., Jacquet J.M., Van Damme P. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a 2-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years // *Journal of Medical Virology*. — 2011. — Vol. 83. — P. 1885–1891.
- [11] Bian G.L., Ma R., Dong H.J., Ni H.X., Hu F.J., Chen Y.R., Chen J.Q., Zhou S.Y., Lin Y.X., Xu G.Z. Long-term clinical observation of the immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children // *Vaccine*. — 2010. — Vol. 28. — P. 4798–4801.
- [12] Bovier P.A., Bock J., Ebengo T.F., Frösner G., Glaus J., Herzog C., Loutan L. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminumfree virosomal hepatitis A vaccine // *Journal of Medical Virology*. — 2010. — Vol. 82. — P. 1629–1634.
- [13] Schmidtke P., Habermehl P., Knuf M., Meyer C.U., Sängler R., Zepp F. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine // *Vaccine*. — 2005. — Vol. 23. — P. 5127–5132.
- [14] Zamir C., Rishpon S., Zamir D., Leventhal A., Rimon N., Ben-Porath E. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. — 2001. — Vol. 20. — P. 185–187.
- [15] Werzberger A., Mensch B., Kuter B., Brown L., Lewis J., Sitrin R., Miller W., Shouval D., Wiens B., Calandra G. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children // *New England Journal of Medicine*. — 1992. — Vol. 327. — P. 453–457.
- [16] Selnikova O., Moisseeva A., Zadorozhnaja V., Dokachenko A., Kachur N., Gavrik S. Hepatitis A vaccination effectiveness during an outbreak in the Ukraine // *Vaccine*. — 2008. — Vol. 13. — P. 3135–3137.
- [17] Iwarson S., Lindh M., Widerström L. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine // *Journal of Travel Medicine*. — 2004. — Vol. 11. — P. 120–121.
- [18] Mayorga Pérez O., Herzog C., Zellmeyer M., Loáisiga A., Frösner G., Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2003. — Vol. 188. — P. 671–677.
- [19] Vacchino M.N. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2008. — Vol. 15. — P. 47–50.
- [20] Munne M.S., Vladimirsky S., Moreiro R., Ciocca M., Cuarterolo M., Otegui L., Soto S., Brajterman L., Castro R., Sasbón J., Gianivelli S., Buamscha D., Quarleri J., González JE. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina // *Liver International*. — 2008. — Vol. 28. — P. 47–53.
- [21] Lopez E., Debbag R., Coudeville L., Baron-Papillon F., Armoni J. The cost-effectiveness of universal vaccination of children against hepatitis A in Argentina: results of a dynamic health-economic analysis // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 152–160.
- [22] Cervio G T.J., D'Agostino D.E., Luque C., Giorgi M.A., Armoni J., Debbag R. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. — 2011. — Vol. 3. — P. 99–106.
- [23] Blanco Fernandez M.D., Torres C., Riviello-López G., Poma H.R., Rajal V.B., Nates S., Cisterna D.M., Campos R.H., Mbayed V.A. Analysis of the circulation of hepatitis A virus in Argentina since vaccine introduction // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — Vol. 18. — P. 548–551.
- [24] Espul C., Benedetti L., Cuello H., Houillon G., Rasuli A. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. — 2012. — Vol. 4. — P. 53–60.
- [25] Weekly epidemiological record 25 MAY 2012, 87th year / No. 21, 2012, 87, 201–216. — URL: <http://www.who.int/wer8721.pdf> (Дата обращения: 06.07.2013).

Контактная информация

Corresponding author

Кюрегян Карен Каренович, к.б.н.

Руководитель лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе
эл. почта: karen-kyuregyan@vandex.ru

Михайлов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, чл.-корр РАМН
Директор ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе
эл. почта: michmich2@vandex.ru

Kyuregyan Karen Karenovich, PhD

Head of laboratory of etiology, diagnostics, epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis
FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: karen-kyuregyan@vandex.ru

Prof. Mikhailov Mikhail Ivanovich, MD, PhD, DSc member-correspondent of RAMS

Director of FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: michmich2@vandex.ru

Изучение циркуляции вируса гепатита А в г. Санкт-Петербурге в 1997–2003 гг.

С.Л. Мукомолов¹, И. Давидкин², Н.В. Железнова¹, С. Йокинен², М. Контио²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

²Институт национального здравоохранения Финляндии, Хельсинки

Краткий обзор **Цель исследования:** проведение молекулярно-эпидемиологических исследований штаммов вируса гепатита А (ГА) на территории Санкт-Петербурга и Карелии в 1997–2003 гг.

Результаты. Вирусную РНК выделяли из клинических образцов (фекалий или сыворотки крови), а также проб сточной воды. Полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) воспроизводили с использованием различных праймеров из VP1/2A и VP1 вариабельных участков генома вируса ГА. После сиквенса продуктов ПЦР филогенетический анализ осуществляли путём сравнения 306 нуклеотидов из участка генома VP1/2A и 332 нуклеотидов из участка генома VP1. Полученные результаты показывают, что в изученный период превалировал субгенотип IA (>90 % изолятов вируса принадлежали к этому субгенотипу). Штаммы вируса ГА, выделенные от лиц, употреблявших наркотические препараты внутривенно, относились к субгенотипам IA или IIIA. Только 1 из 82 секвенированных изолятов вируса принадлежал к субгенотипу IB. Субгенотипы IB и IIIA были обнаружены только в период 2001–2003 гг., что свидетельствует о вовлечении новых штаммов вируса ГА в эпидемическую ситуацию.

Заключение. Полученные результаты подтверждают преимущество методов молекулярной эпидемиологии при мониторинге циркулирующих штаммов вируса ГА, а также при изучении путей распространения этого вируса.

Ключевые слова: вирус гепатита А, филогенетический анализ

Abstract

The study of Hepatitis A virus circulation in Saint Petersburg in 1997–2003

S.L. Mukomolov¹, I. Davidkin², N.V. Zheleznova¹, S. Jokinen², M. Kontio²

¹Saint Petersburg Pasteur Institute, Russia;

²National Institute for health and welfare, Helsinki, Finland

Aim. The molecular epidemiology of hepatitis A virus (HAV) strains circulating in the St. Petersburg and Karelia regions was studied during 1997–2003.

Results. Hepatitis A virus RNA was isolated from both clinical samples (stools or sera) and environmental samples (sewage water). RT-PCR was carried out using different primer pairs from the VP1/2A and VP1 genomic regions, the variable parts of the HAV genome. Polymerase chain reaction (PCR) products were sequenced and 306 nucleotides from the VP1/2A and 332 nucleotides from the VP1 region were used for phylogenetic analysis. The results show that the IA subtype was the most common during the follow-up period: >90 % of the isolated HAV strains belonged to that subtype. The HAV strains found in intravenous drug users belonged to subtypes IA and IIIA. Only one out of a total of 82 sequenced strains was of the IB subtype. The subtypes IB and IIIA were found only in 2001–2003, which suggests that new strains were introduced into the endemic situation.

Conclusion. Our results indicate the usefulness of molecular epidemiological methods in studying changes in the circulating HAV strains and in tracing transmission routes.

Key words: hepatitis A virus, phylogenetic analysis.

Введение

Гепатит А (ГА) остается эндемичным заболеванием в большинстве стран мира. Инфекционным агентом, вызывающим это заболевание, является вирус ГА (ВГА), относящийся к семейству *Picornaviridae*, род *Hepatovirus*. Передача вируса происходит преимущественно при тес-

ных контактах с ГА или через контаминированную возбудителем пищу и воду.

В середине 90-х годов появились публикации, свидетельствующие о распространении вируса ГА среди лиц, вводящих наркотические препараты внутривенно, при использовании ими общих игл для инъекций или в условиях тесного бытового контакта [1,2]. Вспышки ГА,

обусловленные употреблением морепродуктов (моллюски, креветки) и других пищевых продуктов, контаминированных ВГА, также имеют место в различных странах [3]. В настоящее время известны 3 генотипа ВГА, которые распространены среди людей (I, II, III I), однако существует только один серотип вируса [4,5]. Последнее делает возможным защитить человека от любого генотипа ВГА путём вакцинации.

Наиболее преобладающим в мире является генотип I, субгенотип А ВГА [6,7]. Субгенотип 1В также распространен повсеместно, однако в меньшей, чем субгенотип 1А, степени [8,9]. Вспышки ГА среди наркоманов вызваны в большинстве случаев субгенотипом 11А [10–13]. ГА является эндемичным заболеванием на территории Северо-Запада Российской Федерации. В период 1997–2003 гг. заболеваемость ГА варьировала в пределах от 19,8 до 199,8 на 100 000 населения, и большая вспышка ГА была зарегистрирована в 2000–2001 гг. в Санкт-Петербурге [14]. По данным сероэпидемиологических исследований, проведенных в 1999 г. в г. Санкт-Петербург, около 20% детей в возрасте 10 лет и более и 70% взрослых в возрасте 40 лет имели IgG антитела к ВГА [15]. В настоящее время имеются лишь немногочисленные дан-

ные о штаммах ВГА, циркулирующих на территории России.

Целью настоящего исследования явилось изучение циркулирующих в Санкт-Петербурге и соседнем с ним регионе Северо-Запада России штаммов ВГА.

Образцы для исследований были получены от пациентов с ГА (фекалии, сыворотки крови) и из проб сточной воды. Формат исследований позволил проследить за возможными изменениями в штаммах вируса в изученный период, а также выявить возможные пути его распространения.

Образцы

Сыворотки крови и образцы стула были получены от больных с лабораторно подтвержденным ГА (позитивный тест на анти-ВГА IgM в ИФА) в г. Санкт-Петербург (спорадические случаи и материал от больных, взятый во время вспышки). Пробы сточной воды были взяты из городских канализационных коллекторов. Всего было изучено 24 образца стула и 117 сывороток от больных ГА, а также 15 проб сточной воды. Образцы стула были собраны в г. Санкт-Петербург в период 1997–2000 гг., сыворотки крови и пробы сточной воды — в 2000–2003 гг. (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика материала и результаты ПЦР для определения РНК ВГА

Год	Материал (число проб)	ПЦР (+) абс. (%)	Последовательн.* с праймерами из VP1/2A или VP1	Генотип вируса	Территория
1997	Образец стула (4)	2 (50)	2	IA	С.-Петербург
1998	Образец стула (7)	5 (71)	5	IA	С.-Петербург
1999	Образец стула (2)	1 (50)	1	IA	Респ. Карелия С.-Петербург
	Сыворотка (3)	2 (67)	2		
2000	Образец стула(11)	8 (73)	8	IA	С.-Петербург С.-Петербург
	Сыворотка (15)	4 (27)	4		
2001	Сыворотка (49)	33 (67)	29	IA,IIIA	С.-Петербург Респ. Карелия
	Сыворотка (6)	3 (50)	2	IA	
2002	Сыворотка (26)	17 (65)	20	IA	С.-Петербург Респ. Карелия Лен. обл.
	Сыворотка (7)	3 (43)	1	IA	
	Сточная вода (15)	9 (60)	2	IA	
2003	Сыворотка (11)	10 (91)	12	IA,IB	С.-Петербург
Всего	156	97 (62)	88		

* — все последовательности не показаны на рис. 1 и рис. 2

Более 90% пациентов были госпитализированы, у всех была зарегистрирована желтуха. Средний возраст больных составил 28±6 лет (от 16 до 47 лет). Пробы были получены на 0–34 день болезни. До исследования образцы хранили при –20°С.

Выделение РНК и постановка ОТ-ПЦР

РНК ВГА выделяли непосредственно из клинических образцов и проб сточной воды. Образец стула в объеме 100 мкл смешивали с 900 мкл фосфатного буфера, содержащего 0,15 М NaCl

(ФБР), интенсивно встряхивали, затем центрифугировали и 100 мкл супернатанта вносили в колонку из набора RNeasy® Mini Kit (QIAgen GmbH, Hilden, Germany). Далее выделение РНК проводили согласно инструкции, прилагаемой к набору. При выделении РНК из сыворотки крови или образцов сточной воды пробу в объеме либо <200 мкл или 200–1000 мкл вносили в пробирку соответственно либо с 0,9 или 2 мл лизирующего буфера из набора NucliSens® (bioMeriëux bv, Boxtel, The Netherlands). Далее выделение РНК проводили с использованием реагентов из набора NucliSens® (bioMeriëux bv, Boxtel) согласно прилагаемой инструкции производителя.

Участок генома вируса ГА VP1/2A и часть гена VP1 амплифицировали в ОТ-ПЦР. Синтез кДНК и ПЦР проводили с использованием обратной транскриптазы AMV (Finnzymes Oy, Finland) и Taq ДНК-полимеразы (Promega, USA), соответственно, в период исследований до конца 1999 г. Начиная с 2000 г. для этих целей использовали обратную транскриптазу M-MLV (Invitrogen, Life Technologies, USA) и ДНК-полимеразу HotStarTaq® (QIAgen), соответственно. Праймеры из участка генома VP1/2A, +2799, +2891, -3265 и -3375 [7] давали продукты ПЦР, состоящие из 600 нуклеотидов и 394 нуклеотидов, соответственно, для 1-й и «гнездной» ПЦР. Праймеры VP1 (HA2112, HA1369S и HA1865AS) [13] давали ПЦР продукты длиной в 571 нуклеотид и 518 нуклеотидов для 1-й и «гнездной» ПЦР соответственно. «Гнездную» ПЦР использовали в случае получения негативных результатов в 1-ой ПЦР.

Секвенирование

Продукты амплификации, которые получали в ОТ-ПЦР, очищали с использованием либо QIAquick PCR Purification Kit, либо QIAquick Gel Extraction Kit (QIAgen GmbH, Hilden, Germany). Прямое определение последовательности нуклеотидов осуществляли на автоматическом ДНК секвенаторе ABI 377 (PE Applied Biosystems, Foster City, CA) с реагентами ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit. Субгенотип вируса и взаимосвязь полученных изолятов определяли методом филогенетического анализа 316 нуклеотидов из участка генома VP1/2A и 332 нуклеотидов из VP1 с применением алгоритма «объединения ближайших соседей» по двухпараметровой модели Кимура в компьютерной программе Clustal W.

Полученные изоляты вируса ГА были направлены в GeneBank и зарегистрированы под входящими номерами EF382366–EF382410.

Результаты

Выделение РНК и постановка ОТ-ПЦР

Для выявления РНК вируса ГА было изучено 24 образца стула, собранные в период 1997–2000 гг., сыворотки от 117 больных и 15 проб сточной воды, в основном полученные в период 2001–2003 гг. Постановку ОТ-ПЦР проводили с различными праймерами из участка VP1/2A или VP1 генома вируса. В результате 97 из 156 (62%) образцов оказались положительными в ПЦР. РНК ВГА была обнаружена в 16 (67%), 74 (66%) и 9 (60%) пробах стула, сыворотках и пробах сточной воды, соответственно. Всего для последующего филогенетического анализа было получено 88 последовательностей нуклеотидов в амплифицированных участках генома. Из этих последовательностей 16 были получены из проб стула, 70 — из сывороток крови и 2 из проб сточной воды. Всего же 49 последовательностей были из участка генома вируса VP1/2A и 39 из VP1. Последовательности нуклеотидов из обоих участков генома были получены для 12 образцов.

Филогенетический анализ и молекулярная эпидемиология

С использованием филогенетического анализа было показано, что в период 1997–2003 гг. в Санкт-Петербурге преобладающим был генотип I ВГА, субгенотип А. Два филогенетических древа (рис. 1; рис. 2) построены на основе последовательностей из различных участков генома вируса.

На рисунке 1 представлена дендрограмма 46 штаммов ВГА, построенная на основе сравнения 306 нуклеотидов из участка генома вируса VP1/2A.

Все изоляты из образцов стула в 1997–2000 гг. принадлежали к субгенотипу IA, так же как изоляты из проб сточной воды, в то время как все изоляты вируса из сывороток, собранные после 2000 г., относились к субгенотипам IA, IB или IIIA (рис. 2). Все 4 изолята ВГА, которые были получены из образцов стула (1) и сывороток крови (3) на территории Карелии в 1999 г., 2001 г. и 2002 г. принадлежали к субгенотипу IA.

Все штаммы ВГА, которые были выделены из проб, собранных во время вспышек ГА или от спорадических случаев ГА на территории Ленинградской обл. (Гатчина), относились к

субгенотипу IA. И только один изолят вируса принадлежал к субгенотипу IB. Он был импортирован из-за рубежа, что было подтверждено документально историей болезни больного ГА, от которого был выделен этот штамм. Два штамма ВГА, которые были выделены из проб

сточной воды, собранной на территории Ленинградской обл., принадлежали к субгенотипу IA и практически не отличались от изолятов, полученных в это же время от больных на этой же территории. Различия среди изолятов вируса субгенотипа IA были незначительны (<5%).

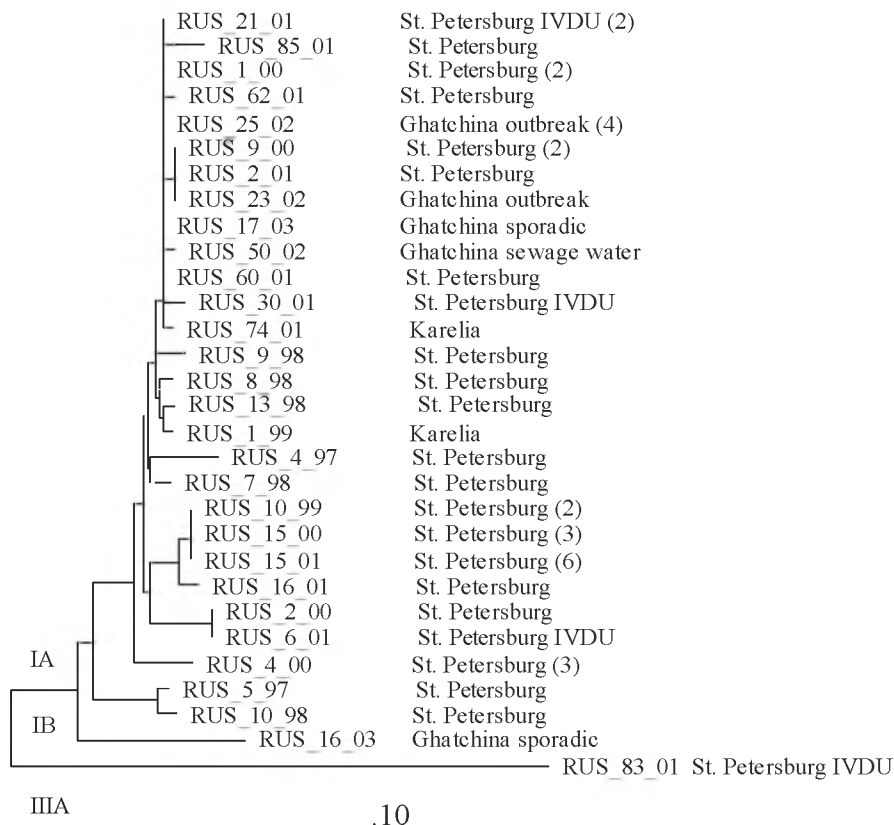


Рис. 1. Генетические взаимоотношения 44 Российских изолятов ВГА, выделенных в 1997–2003 гг. Сравнение выполнено на основании 306 нуклеотидов из региона VP1/2A. Происхождение изолята указано для каждого из них, а в скобках указано число идентичных изолятов.

Однако на рисунке 1 можно выделить несколько кластеров среди изолятов вируса этого субгенотипа, связанных с годом сбора материала или периодом локальных вспышек заболевания. Вместе с тем несколько идентичных штаммов были выявлены в случае образцов, собранных в разные годы и на разных территориях.

Четыре штамма ВГА, выделенные из сывороток инъекционных наркоманов в 2001 г., образовали кластер в пределах субгенотипа IIIA, в то время как другие 4 изолята, выделенные от больных из этой группы риска, принадлежали к субгенотипу IA. В то же время один изолят ВГА, который был получен из сыворотки больного, не принадлежащего к группе инъекционных наркоманов, также относился к субгенотипу IIIA.

На рисунке 2 представлено филогенетическое древо для некоторых штаммов ВГА из Рос-

сии и отдельных штаммов из других стран, которое построено на основе 332 нуклеотидов из участка VP1 генома вируса. Видно, что большинство штаммов ВГА, относящихся к субгенотипу IIIA, были выделены от инъекционных наркоманов.

При сравнении штаммов ВГА из России со штаммами из Эстонии, Норвегии, Германии и Финляндии было установлено, что 4 штамма из России и 4 штамма из Эстонии, выделенные от инъекционных наркоманов, явно образуют отдельные кластеры. Штамм из Норвегии несколько отличается от штаммов из Эстонии. Однако один штамм из Эстонии (выделен от ребенка в 1995 г.) и один штамм из Германии (2003 г.) расположены на дереве ближе к кластеру штаммов из России. И один штамм из России локализован отдельно от других штаммов ВГА субгенотипа IIIA, ближе к штамму вируса из Панамы.

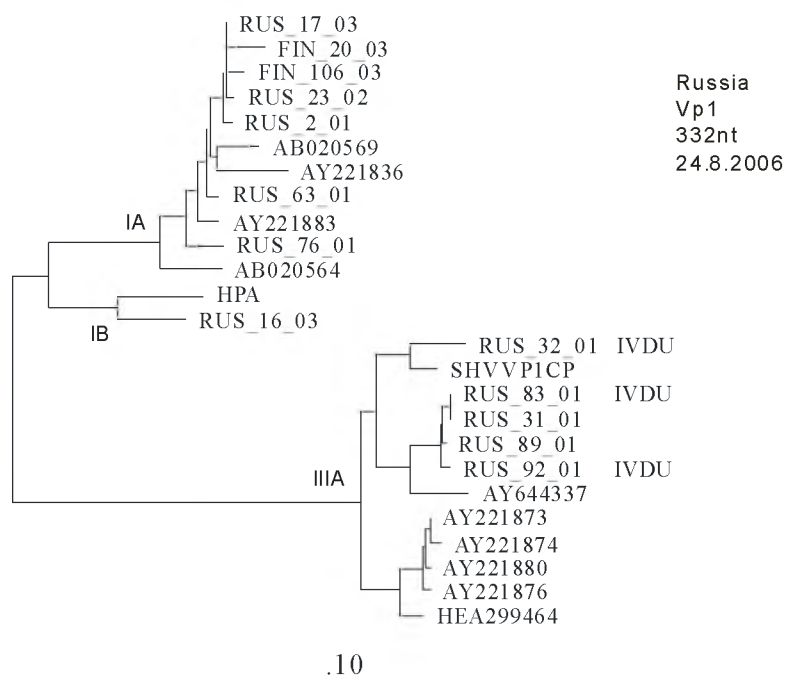


Рис. 2. Генетические взаимоотношения Российских и других изолятов субгенотипа IIIA. Сравнение выполнено на основе 332 нуклеотидов из VP1 региона генома.

Дискуссия

Методы молекулярной эпидемиологии позволяют дать лучшее представление о генотипах вируса, циркулирующих на конкретной территории, а также о путях распространения этой инфекции. В результате многочисленных исследований изолятов ВГА было показано, что наиболее широко распространен в мире субгенотип IA. Он является преобладающим в Северной Америке, Китае, Японии, в странах бывшего СССР и Тайланде [4]. В середине 80-х гг. прошлого столетия была замечена только одна публикация, в которой изучение генотипов ВГА было проведено в бывшем СССР [16]. Выделенный там штамм вируса принадлежал к субгенотипу IA. Однако в 2006 г. появилась новая публикация по результатам филогенетического анализа штаммов ВГА, выделенных в регионе Сибири (Россия) [17]. И также было показано, что все изоляты относились к субгенотипу вируса IA.

Современное представление о циркулирующих на территории Северо-Запада России генотипов ВГА было неизвестно до настоящего момента.

В результате проведенных исследований было показано, что 3 субгенотипа ВГА — IA, IB and IIIA — циркулировали в 1997–2003 гг. на территории Санкт-Петербурга и его региона, включая пригород (г. Гатчина), а также Респуб-

лику Карелия. Методом филогенетического анализа более 60 штаммов ВГА, которые были выделены в этой работе, было установлено, что субгенотип IA является доминирующим на этой территории России. И более того, явно наиболее преобладающим по сравнению с другими субгенотипами в указанный период наблюдений.

Фекально-оральный механизм передачи этого вируса может реализовываться при использовании контаминированной воды или пищи, а также при тесном контакте с больными ГА. В случае передачи вируса через пищу или при тесных контактах с больными ГА обнаруживают обычно только незначительное количество различных изолятов вируса [18]. Однако в случае контаминации ВГА воды и при реализации этого пути распространения вируса циркулирующие штаммы вируса могут быть выделены с большей частотой. Даже в случае водной вспышки ГА несколько штаммов вируса одного субгенотипа могут циркулировать в течение длительного периода без каких-либо значительных изменений в их нуклеотидных последовательностях. Например, по данным Azaiz-Ruiz et al., 2001 [19] 4 основных штамма вируса субгенотипа IA циркулировали в Коста-Рика в течение 40 лет.

По нашим данным, несколько штаммов ВГА субгенотипа IA циркулировали в регионе Санкт-Петербурга, что видно на филогенетиче-

ском древе, и они группировались отдельно. Это подтверждает основную идею о том, что питьевая вода, контаминированная ВГА, является основным фактором передачи этого вируса в регионе Санкт-Петербурга. Еще одним свидетельством в пользу этой идеи является тот факт, что выделенные нами из проб сточной воды штаммы вируса субгенотипа IA были родственны изолятам, полученным от больных ГА.

Следует отметить, что выделенные в 1997–1998 гг. в Санкт-Петербурге штаммы ВГА (годы с низкой заболеваемостью ГА) не группируются вместе со штаммами, выделенными в 2000–2001 г. (годы с высокой заболеваемостью ГА). Учитывая утверждение некоторых авторов о высокой консервативности изолятов ВГА субгенотипа IA [12,19] можно предположить, что вспышка ГА в нашем регионе (городе) в 2000–2001 гг. была обусловлена появлением нового более «агрессивного» штамма субгенотипа IA (рис. 1). С другой стороны, в 2001 г. от нескольких больных ГА в Санкт-Петербурге был впервые выделен штамм субгенотипа IIIA. В публикации Robertson et al., 1992 г. [7] было уже замечено, что субгенотип IIIA ВГА является эндемичным для стран Юго-Западной и Центральной Азии (Индия, Шри-Ланка, Непал и др. страны). Это нашло свое подтверждение и в появившихся недавно публикациях по молекулярной эпидемиологии ВГА в Индии [20,21].

Согласно мнению ученых из Норвегии [12] HAV субгенотип IIIA вновь появился в Европе в последние несколько лет, и это было частично связано со вспышками ГА среди инъекционных наркоманов. Первая официально зарегистрированная в 1980-х гг. вспышка ГА среди инъекционных наркоманов, вызванная субгенотипом IIIA, имела место в Швеции [7]. Начиная с этого времени несколько вспышек ГА, связанных с субгенотипом IIIA, были описаны среди инъекционных наркоманов в Норвегии [11], Великобритании [10,22], Эстонии [13] и Италии [23].

В наших исследованиях случаи ГА субгенотипа IIIA были впервые выявлены только в 2001 г. Этот год, как и предыдущий 2000 г. были годами наибольшей официально зарегистрированной Санкт-Петербургским ЦГСЭН заболеваемости ГА за период 1997–2003 гг. (рис. 3)

Ранее нами были опубликованы данные об эпидемическом распространении парентерально передающихся гепатитах В и С в связи с инъекционным употреблением наркотиков в

Санкт-Петербурге в конце 1990-х г. и начале 2000-х г. [24,25].

Следует особо подчеркнуть, что 4 из 5 случаев изолятов вируса субгенотипа IIIA в Санкт-Петербурге в 2001 г. были связаны с инъекционными наркоманами. Таким образом, появление субгенотипа IIIA ВГА среди циркулирующих штаммов вируса, наряду с высокой заболеваемостью ГА в Санкт-Петербурге в эти годы, может свидетельствовать о том, что в 2001 г. в Санкт-Петербурге имело место скрытая вспышка ГА субгенотипа IIIA среди инъекционных наркоманов. Эта гипотеза подтверждается данными, что наиболее высокая заболеваемость в 2001 г. была зарегистрирована в возрастных группах 15–19 и 20–29 лет и составляла 346 и 303,9 на 1 000 000 населения соответственно (по данным Санкт-Петербургского ЦГСЭН). Среди больных ГА в этих возрастных группах 23–28% были ко-инфицированы вирусами гепатитов В, С, ВИЧ.

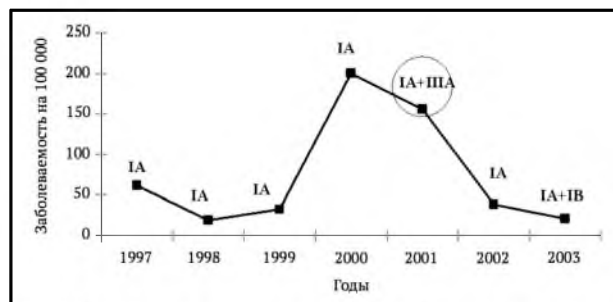


Рис. 3. Заболеваемость гепатитом А и выявленные генотипы ВГА в Санкт-Петербурге в 1997–2003 гг.

По данным Tallo T. et al., 2001 г. [13], вспышка ГА субгенотипа IIIA была зарегистрирована в Эстонии в 1998–1999 гг., т.е. за 2 года до появления вспышки ГА в Санкт-Петербурге.

Из этого можно сделать вывод о том, что появление субгенотипа IIIA в Санкт-Петербурге напрямую связано с его экспортом из соседней Эстонии вследствие возможного тесного контакта между инъекционными наркоманами в этих двух странах. Однако филогенетический анализ пяти штаммов вируса субгенотипа IIIA, выделенных в 2001 г. в Санкт-Петербурге, показывает, что ни один из них не группируется вместе с изолятами субгенотипа IIIA от наркоманов из Эстонии. Четыре изолята субгенотипа IIIA от наркоманов из Санкт-Петербурга образуют четкий отдельный кластер (рис. 2). Для подтверждения факта, что эти изоляты от инъекционных наркоманов из Санкт-Петербурга действительно уникальны, необходимы дополнительные исследования.

Остается очень важным вопрос о том, действительно ли субгенотип IIIA существует (выживает) как биологический вид в Европе. Трудно предположить, что этот вирус распространяется только парентеральным путем. В странах, эндемичных по субгенотипу IIIA, например в Индии, этот тип ВГА вызывал большие водные вспышки заболевания [19]. Мы обнаружили только один случай выделения субгенотипа IIIA в 2001 г. В Санкт-Петербурге, который не был связан с инъекционными наркотиками. Этот изолят не группировался с кластером штаммов от инъекционных наркотиков и был ближе к вирусу, выделенному в Панаме в 1980 г. Таким образом, по крайней мере, 2 штамма вируса субгенотипа IIIA циркулировали в Санкт-Петербурге в 2001 г.

Среди инъекционных наркотиков с клиническими признаками ГА циркулировали как субгенотип IIIA, так и доминирующий субгенотип вируса IA.

В отличие от изолятов субгенотипа IIIA, выделенных от инъекционных наркотиков, штаммы субгенотипа IA на филогенетическом древе были перемешаны со штаммами, выделенными от других больных ГА. Объяснением этому может служить предположение о том, что некоторые больные ГА в группе инъекционных наркотиков были заражены традиционными способами передачи вируса.

Таким образом, молекулярно-эпидемиологические исследования ГА в Санкт-Петербурге в период 1997–2003 гг. позволяют предположить, что большая вспышка ГА в 2000–2001 гг. могла быть вызвана появлением нового штамма ВГА субгенотипа IA, наряду с вовлечением в циркуляцию новых ВГА, принадлежащих к субгенотипу IIIA, что повлекло за собой вспышку ГА среди инъекционных наркотиков. Постоянный мониторинг циркулирующих в регионе штаммов вируса ГА весьма полезен для выявления изменений в распространении вируса и проведения своевременных противоэпидемических мероприятий.

Литература

- [1] Grinde B., Stene-Johansen K., Sharma B., Hoel T., Jensenius M., Skaug K. Characterisation of an epidemic of hepatitis A virus involving intravenous drug abusers-infection by needle sharing? // *J. Med. Virol.* – 1997. – Vol. 53. – P. 69–75.
- [2] Leino T., Leinikki P., Hyypia T., Ristola M., Suni J., Sutinen J., Holopainen A., Haikala O., Valle M., Rostila T. Hepatitis A outbreak amongst intravenous amphetamine abusers in Finland // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 29. – P. 213–216.
- [3] Fiore A.E. Hepatitis A transmitted by food // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38. – P. 705–715.
- [4] Costa-Mattioli M., Di Napoli A., Ferre V., Billaudel S., Perez-Bercoff R., Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84. – P. 3191–3201.
- [5] Lemon S.M., Jansen R.W., Brown E.A. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus // *Vaccine.* – 1992. – Vol. 10. – P. 40–44.
- [6] Bruisten S.M., van Steenberghe J.E., Pijl A.S., Niesters H.G., van Doornum G.J., Coutinho R.A. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Amsterdam, the Netherlands // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 88–95.
- [7] Robertson B.H., Jansen R.W., Khanna B., Totsuka A., Nainan O.V., Siegl G., Widell A., Margolis H.S., Isomura S., Ito K. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions // *J. Gen. Virol.* – 1992. – Vol. 73. – P. 1365–1377.
- [8] Chironna M., Grottola A., Lanave C., Villa E., Barbuti S., Quarto M. Genetic analysis of HAV strains recovered from patients with acute hepatitis from Southern Italy // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70. – P. 343–349.
- [9] de Paula V.S., Baptista M.L., Lampe E., Niel C., Gaspar A.M. Characterization of hepatitis A virus isolates from subgenotypes IA and IB in Rio de Janeiro, Brazil // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 66. – P. 22–27.
- [10] O'Donovan D., Cooke R.P., Joce R., Eastbury A., Waite J., Stene-Johansen K. An outbreak of hepatitis A amongst injecting drug users // *Epidemiol. Infect.* – 2001. – Vol. 127. – P. 469–473.
- [11] Stene-Johansen K., Skaug K., Blystad H., Grinde B. A unique hepatitis A virus strain caused an epidemic in Norway associated with intravenous drug abuse. The Hepatitis A Study Group // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 30. – P. 35–38.
- [12] Stene-Johansen K., Jonassen T.O., Skaug K. Characterization and genetic variability of Hepatitis A virus genotype IIIA // *J. Gen. Virol.* – 2005. – Vol. 86. – P. 2739–2745.
- [13] Tallo T., Norder H., Tefanova V., Ott K., Ustina V., Prukk T., Solomonova O., Schmidt J., Zilmer K., Priimagi L., Krispin T., Magnius L.O. – Sequential changes in hepatitis A virus genotype distribution in Estonia during 1994 to 2001 // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70. – P. 187–193.
- [14] Mukomolov S., Shliakhtenko L., Shargorodskaya E., Suliyagina L. Viral Hepatitis in Russian Federation / An analytical overview (in Russian). – 2003, St.Petersburg: St.Petersburg Pasteur Institute. – 200 p.
- [15] Mukomolov S.L., Shliakhtenko L.I., Valle M., Plotnikova V.A., Davidkin I., Levakova I.A., Samokhina E.V., Andreeva I.A., Dmitrieva T.G. Characteristics of the manifest and latent components of the hepatitis A epidemic process in cities of Russia // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* – 2001. – Vol. 3. – P. 35–39.
- [16] Ovchinnikov J., Sverdlov E., Tsarev S., Arsenian S., Rokhlina T. Sequence of 3372 RNA nucleotide links in the hepatitis A virus coding for capsid VP4–VP1 and nonstructural proteins // *Docl. Acad. Nauk USSR.* – 1985. – Vol. 285. – P. 1014–1108.
- [17] Ternovoi V.A., Chaousov E.V., Bondarenko T., Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Grazhdantseva A.A., Netesov S.V. Genetic diversity of hepatitis A virus in Siberia // *Vopr. Virusol.* – 2006. – Vol. 51. – P. 23–27.
- [18] Chironna M., Lopalco P., Prato R., Germinario C., Barbuti S., Quarto M. Outbreak of infection with hepatitis A virus (HAV) associated with a foodhandler and confirmed by sequence analysis reveals a new HAV genotype IB variant // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 2825–2828.
- [19] Arauz-Ruiz P., Sundqvist L., Garcia Z., Taylor L., Visona K., Norder H., Magnius L.O. Presumed common source outbreaks of hepatitis A in an endemic area confirmed by limited se-

- quencing within the VP1 region // J. Med. Virol. – 2001. – Vol. 65. – P. 449–456.
- [20] Arankalle VA, Sarada Devi KL, Lole KS, Shenoy KT, Verma V, Haneephabi M. Molecular characterization of hepatitis A virus from a large outbreak from Kerala, India // Indian J. Med. Res. – 2006. – Vol. 123. – P. 760–769.
- [21] Hussain Z., Das B.C., Husain S.A., Asim M., Chattopadhyay S., Malik A., Poovorawan Y., Theamboonlers A., Kar P. Hepatitis A viral genotypes and clinical relevance: Clinical and molecular characterization of hepatitis A virus isolates from northern India // Hepatol. Res. – 2005. – Vol. 32. – P. 16–24.
- [22] Sundkvist T., Smith A., Mahgoub H., Kirkby A., Kent R., Wreghitt T., Davidkin I. Outbreak of hepatitis A infection among intravenous drug users in Suffolk and suspected risk factors // Commun. Dis. Public Health – 2003. – Vol. 6. – P. 101–105.
- [23] Spada E., Genovese D., Tosti M.E., Mariano A., Cucchini M., Proietti L., Giuli C.D., Lavagna A., Crapa G.E., Morace G., Tafon S., Mele A., Rezza G., Rapicetta M. An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43. – P. 958–964.
- [24] Beutels P., Shkedy Z., Mukomolov S., Aerts M., Shargorodskaya E., Plotnikova V., Molenberghs G., Van Damme P. Hepatitis B in St Petersburg, Russia (1994–1999): incidence, prevalence and force of infection // J. Viral. Hepat. – 2003. – Vol. 10. – P. 141–149.
- [25] Kalinina O., Norder H., Vetrov T., Zhdanov K., Barzunova M., Plotnikova V., Mukomolov S., Magnius L.O. Shift in predominating subtype of HCV from 1b to 3a in St. Petersburg mediated by increase in injecting drug use // J. Med. Virol. – 2001. – Vol. 65. – P. 517–524.

Контактная информация

Corresponding author

Мукомолов Сергей Леонидович, д.м.н., профессор
Заведующий лабораторией вирусных гепатитов
Санкт-Петербургского научно-исследовательского института
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
197101, Санкт-Петербург ул. Мира д.14
эл. почта: s.mukomolov@mail.ru

Давидкин Ирья, PhD
Ведущий научный сотрудник отдела вирусологии
Национального института общественного
здравоохранения и благополучия
166, Mannerheimintie, Helsinki, Finland
эл. почта: Irja.davidkin@thl.fi

Железнова Нина Всеволодовна, к.б.н.
Ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов
Санкт-Петербургского научно-исследовательского института
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
197101, Санкт-Петербург ул. Мира д.14
эл. почта: nzhel@mail.ru

Йокинен Сари
Научный сотрудник
Национального института общественного
здравоохранения и благополучия
166, Mannerheimintie, Helsinki, Finland
эл. почта: sari.iokinen@thl.fi

Конттио Миа
Научный сотрудник
Национального института общественного
здравоохранения и благополучия
166, Mannerheimintie, Helsinki, Finland
эл. почта: mia.kontio@thl.fi

Prof. Mukomolov Sergey Leonidoich, MD, PhD, DSc
Head of Viral Hepatitis Laboratory
Saint-Petersburg Pasteur Institute
197101, Saint-Petersburg, Mira str 14.
e-mail: s.mukomolov@mail.ru

Davidkin Irja, PhD
Leader researcher
Department of virology
National institute for public health and welfare
166, Mannerheimintie, Helsinki, Finland
e-mail: Irja.davidkin@thl.fi

Zheleznova Nina Vsevolodovna, PhD
Leader researcher of Viral Hepatitis Laboratory
Saint-Petersburg Pasteur Institute
197101, Saint-Petersburg, Mira str 14.
e-mail: nzhel@mail.ru

Jokinen Sari
Researcher
National institute for public health and welfare
166, Mannerheimintie, Helsinki, Finland
e-mail: sari.iokinen@thl.fi

Kontio Mia
Researcher
National institute for public health and welfare
166, Mannerheimintie, Helsinki, Finland
e-mail: mia.kontio@thl.fi

Обнаружение вируса гепатита E среди кроликов на территории Российской Федерации (Москва)

О.В. Исаева¹, А.М.Е. Мухаммед¹, В.Г. Козлов², Е.Ю. Малинникова¹, К.К. Кюрегян¹, М.И. Михайлов¹

¹ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва

²ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН», Москва

Краткий обзор **Цель.** Определить существование инфекции, вызываемой вирусом гепатита E (ВГЕ), у кроликов на территории Российской Федерации (РФ).

Результаты. При исследовании 29 образцов фекальных экстрактов кроликов в возрасте до 6-ти месяцев, содержащихся в виварии, РНК ВГЕ была выявлена в 13,8%. При проведении филогенетического анализа установлена циркуляция двух штаммов вируса среди обследованной группы животных.

Заключение. Исследования подтверждают существование на территории РФ (г. Москва) варианта вируса ГЕ, являющегося специфичными для данного вида животных (кроликов), отличного от вариантов вируса, характерных для людей и свиней.

Ключевые слова: вирус гепатита E, РНК вируса гепатита E, кролики

Abstract

Detection of hepatitis E virus in rabbits in Russian Federation (Moscow)

O.V. Isaeva¹, A.M.E. Mohammed¹, E.Yu. Malinnikova¹, K.K. Kyuregyan¹, M.I. Mikhailov¹

FSBI "Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitides" RAMS, Moscow

FSUI "Enterprise on manufacture of bacterial and viral preparations of Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitides RAMS", Moscow

Aim: To assess the prevalence of hepatitis E in a population of rabbits under 6 months old held in a vivarium and perform phylogenetic analysis of virus isolates.

Results: Among 29 samples of rabbit feces HEV RNA was found in 13,8%. Phylogenetic analysis showed circulation of two strains of the virus in this group of animals.

Conclusions: Our studies prove the presence of a variant of hepatitis E virus in Russia (Moscow), which is specific for this species (rabbits) and different from virus variants found in humans and pigs. Phylogenetic analysis of the sequences of ORF2 region of HEV genome suggests its classification as a new genotype of the virus.

Key words: hepatitis E virus; RNA HEV; rabbits

Вирус гепатита E (ВГЕ) принадлежит к роду *Hepevirus*, семейства *Hepeviridae* [1]. ВГЕ является этиологическим агентом острого гепатита. В развитых странах, находящихся в умеренном климатическом поясе, последние годы наблюдается спорадическая заболеваемость ГЕ, связанная не только с посещением гиперэндемичных территорий, но и с автохтонными случаями инфекции, вызванной 3 и 4 генотипами ВГЕ [2]. В настоящее время ГЕ в странах умеренного климата относят зоонозной инфекцией, источником которой являются преимущественно свиньи [3,4].

Открытия последних лет показали разнообразие циркулирующих вариантов вируса ГЕ. Были определены последовательности изолятов ВГЕ, выделенных от различных видов животных, таких как олени, мангусты, кролики и

крысы [5–8]. Анализ данных позволил авторам сделать предположение о существовании нового вида вируса ГЕ крыс [5], выделить вариант ВГЕ от дикого кабана в отдельный генотип [9]. С. Zhaoc с соавторами описали выделенный в Китае от домашнего кролика вариант ВГЕ, также предполагая его принадлежность к новому генотипу вируса [8]. При изучении распространенности ВГЕ в популяции кроликов, содержащихся на фермах различных регионов мира (США, Китай, Франция) было показано, что кролики могут являться резервуаром вируса и вызывать инфекцию у человека. Анализ нуклеотидной последовательности полного генома вируса показал сходство с генотипами 1–4 ВГЕ на 72,2–78,2%. Авторами показано, что ВГЕ кролика эффективно размножается в человеческих клеточных линиях [10].

Таким образом, зоонозный путь передачи ВГЕ поднимает важную проблему общественного здравоохранения по безопасности пищевых продуктов и зоонозных рисков [4].

Ранее нами описаны филогенетические взаимоотношения вариантов вируса ГЕ, выделенных от свиней (как основного источника зоонозной ВГЕ-инфекции) и людей, проживающих на различных территориях Российской Федерации (РФ), инфицированных ВГЕ [11]. Исследований, касающихся выявления ВГЕ среди кроликов, как источника возможного инфицирования людей, в РФ не проводилось.

Цель исследования: определить существование ВГЕ-инфекции среди популяции кроликов в возрасте до шести месяцев, содержащихся в виварии и провести филогенетический анализ выделенных изолятов.

Материалы и методы

Определяли наличие РНК ВГЕ в образцах фекалий, собранных от 29 кроликов в возрасте до 6-ти месяцев. Образцы были получены от каждого животного индивидуально. Кролики содержались в виварии ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН (Москва).

Для выделения нуклеиновых кислот из образцов фекалий готовили 10–20% осветленный

фекальный экстракт. Для этого образцы проб фекалий объемом до 1,0 мл (по 0,4–1,0 г) отбирали стерильным шпателем и помещали в стерильный флакон. К образцу фекалий добавляли 4,0 мл физиологического раствора до образования 10–20% суспензии. Взвесь фекалий интенсивно встряхивали на вортексе до образования суспензии. Полученную суспензию осветляли путем центрифугирования в течение 20 минут при 3 тыс. об/мин. Надосадочную жидкость отбирали в одноразовую пробирку.

Нуклеиновые кислоты выделяли из 50 мкл надосадочной жидкости (осветленных фекальных экстрактов) с помощью набора для выделения нуклеиновых кислот (НПО «Литех») по протоколу производителя. Выявление РНК ВГЕ проводили во вложенной полимеразной реакцией с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦ) с выродженными праймерами к участку открытой рамки считывания 2 (ОРС 2) ВГЕ (табл. 1).

Первый раунд ПЦР проводили совмещено с ОТ, условия реакции были следующими: 42 °C — 1 час, затем 5 мин. — 94 °C (денатурация и инактивация фермента обратной транскриптазы), затем 35 циклов: 94 °C — 30 сек, 45 °C — 30 сек., 72 °C — 45 сек., финальная элонгация — 72 °C — 7 мин. Условия для второго раунда ПЦР были такими же.

Таблица 1. Олигонуклеотиды, применявшиеся для амплификации РНК ВГЕ

Последовательность	Положение	Направление	Позиция в геноме ВГЕ*
5'-aay tat gcm cag tac cgg gttg -3'	Внешний	Прямой	5687–5708
5'-ccc tta tcc tgc tga gca ttctc -3'	Внешний	Обратный	6395–6414
5'- gty atg yty tgc ata cat ggct -3'	Внутренний	Прямой	5972–5993
5'-agc cga cga aat yaa ttc tgt c -3'	Внутренний	Обратный	6298–6319

* — нумерация нуклеотидных позиций приведена по штамму ВГЕ Burma (номер в базе данных GenBank M73218)

Полученные продукты ПЦР, соответствующие ВГЕ, определяли в 1,5% агарозном геле в трисборатном буфере (ТВЕ). Величина продукта амплификации для ВГЕ составляла 350 п.о. Для определения нуклеотидной последовательности анализируемых фрагментов вирусных геномов проводили прямое секвенирование ампликонов. Продукты ПЦР, размер которых соответствовал величине фрагмента-мишени, вырезали из геля и выделяли из агарозы с помощью набора QIAquick Gel Extraction kit (QIAGEN).

Определение нуклеотидной последовательности фрагмента проводили на автоматическом секвенаторе SEQ8800 (Beckman Coulter). Секвенирование осуществляли с использовани-

ем набора GenomeLab™Methods Development Kit Dye Terminator Cycle Sequencing (“Beckman Coulter”, США), основанного на использовании флюоресцентных меток, связанных с ddNTP (Dye Terminators) согласно протоколу производителя. Секвенирование каждого ПЦР-фрагмента проводили в двух направлениях — с прямым и обратным праймером. Полученные хроматограммы были собраны в готовые последовательности при помощи модуля Seqman 4.03 (пакет программ LASERGENE, DNASTAR, США).

Полученные нуклеотидные последовательности фрагментов вирусных геномов выравнивали друг с другом и с соответствующими им участками полных и частичных геномных по-

следовательностей анализируемых вирусов, доступными в GenBank на момент проведения исследования, с помощью программы MEGA версии 5.05.

Для выделенных от кроликов изолятов ВГЕ определяли нуклеотидную последовательность амплифицированного участка ORC2 вирусного генома величиной 300 нуклеотидов.

Результаты и обсуждение

При исследовании 29 образцов фекальных экстрактов кроликов на наличие РНК ВГЕ были получены результаты, представленные в табли-

це 2. РНК ВГЕ была выявлена в 4-х образцах фекальных экстрактов. Такие данные свидетельствуют о достаточно широком распространении вируса в группе случайной выборки (13,8%) и сопоставимы с результатами, представленными S. Lhomme с соавт. [10].

По данным авторов, процент выявления РНК ВГЕ в образцах сыворотки крови кроликов менялся от 7% до 16,5% среди популяции животных различных обследуемых групп США, Китая и Франции. Необходимо отметить, что процент выявления РНК из образца желчи составил 7%, а ткани печени кроликов – 23%.

Таблица 2. Определение РНК ВГЕ методом ОТ-ПЦР в образцах фекалий кроликов

Дата сбора материала	№ образца	РНК ВГЕ	Дата сбора материала	№ образца	РНК ВГЕ
12.03.2013	11	–	12.03.2013	82	–
12.03.2013	12	–	12.03.2013	83	–
12.03.2013	13	+	12.03.2013	84	+
12.03.2013	14	–	12.03.2013	85	–
12.03.2013	15	–	12.03.2013	86	–
12.03.2013	76	–	13.03.2013	87	–
12.03.2013	77	–	13.03.2013	88	–
12.03.2013	78	+	13.03.2013	89	–
12.03.2013	79	+	13.03.2013	90	–
12.03.2013	80	–	13.03.2013		–

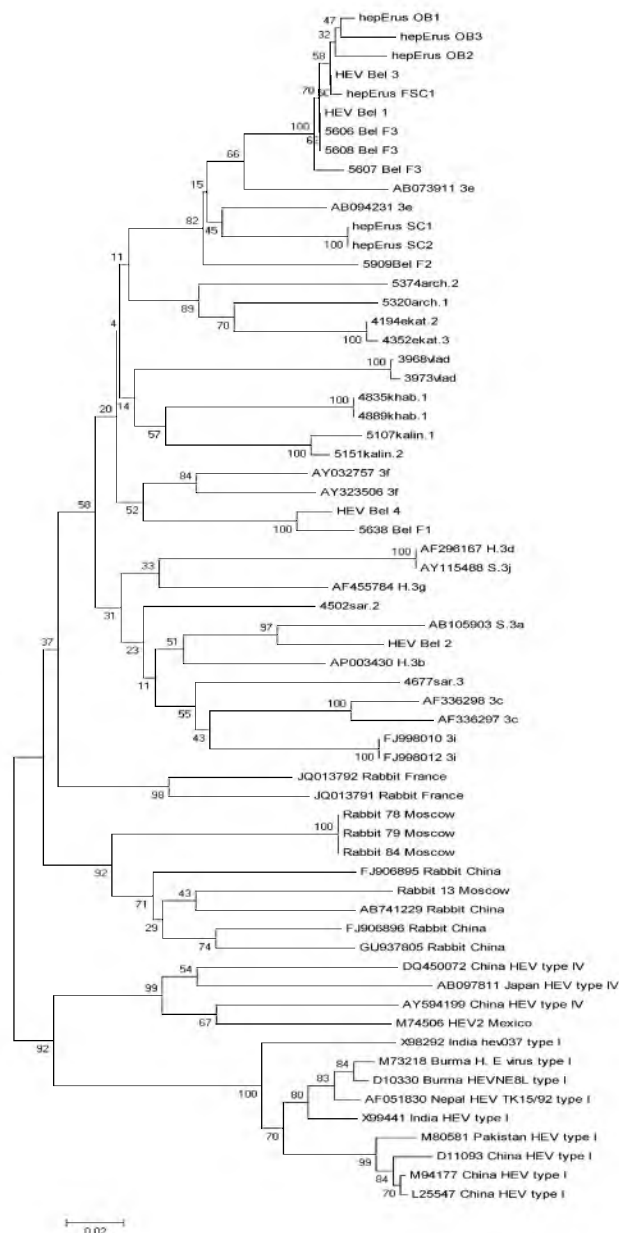
Для филогенетического анализа выявленных фрагментов генома ВГЕ в базе данных GenBank нами были отобраны референсные последовательности изолятов вируса ГЕ кроликов, полученных в Китае и Франции [10], а также большое число последовательностей ВГЕ от человека и свиней различных генотипов и субтипов, циркулирующих в разных регионах мира.

В анализ филогенетических взаимоотношений также включены выделенные на территории РФ и описанные нами ранее изоляты ВГЕ от людей, заболевших ГЕ (вспышка и спорадические случаи) и изоляты ВГЕ от свиней [11].

Результаты филогенетического анализа показали, что изоляты вируса ВГЕ кроликов (обозначены на рисунке 1 как Rabbit 13, 78, 79, 84) образуют единый кластер с изолятами, выделенными от кроликов в Китае. Эти изоляты имеют между собой степень сходства нуклеотидной последовательности 86%. Данный кластер является самостоятельным, близким, но не относящимся к генотипу 3 ВГЕ, не группируется с изолятами, полученными от людей и свиней из регионов РФ (Белгородской, Владимир-

ской, Архангельской, Калининградской, Саратовской, Свердловской областей, Хабаровского края), а также с референсными последовательностями различных субтипов ВГЕ, представленными в GenBank.

При сравнении изолятов Rabbit 13,78,79,84 с последовательностями кроличьих изолятов ВГЕ из Франции степень сходства составила всего 81%. По-видимому, такие данные можно объяснить тем, что французские изоляты выделены от диких кроликов, в отличие от изолятов, полученных от животных, содержащихся в условиях фермы или вивария в Китае. При проведении анализа изоляты, идентичные в пределах секвенированной области, принимали за один штамм. Из представленных данных видно, что среди обследованных кроликов, содержащихся в виварии, циркулирует два штамма вируса, имеющих совпадение в 85%, что можно объяснить особенностями относительно изолированного содержания животных. При сравнении изолятов Rabbit 13,78,79,84 с референсными последовательностями I, II, IV генотипов процент сходства составил 75%, 77% и 75%, соответственно.



Таким образом, ВГЕ кроликов наиболее близок третьему генотипу ВГЕ, но, по-видимому, является самостоятельным генотипом вируса.

Данные о значении ВГЕ кроликов для инфекционной патологии человека пока ограничены, поскольку исследования в этом направлении только начинаются. Однако во Франции от заболевшего ГЕ человека выделен вариант вируса, оказавшийся сходным с ВГЕ кроликов, и отличный от изолятов, выделяемых на данной территории от свиней [10].

Таким образом, не исключается возможность передачи ВГЕ от кроликов человеку, аналогично хорошо документированной и доказанной передаче вируса от свиньи человеку.

Обнаружение ВГЕ кроликов трудно переоценить с точки зрения моделирования этой инфекции. Будучи восприимчивыми к заражению

Рис. 1. Филогенетические взаимоотношения изолятов ВГЕ, выделенных от кроликов, а также людей и свиней. Жирным шрифтом обозначены изоляты ВГЕ, выделенные от кроликов (г. Москва) в РФ. Для обозначения региона выделения вируса использованы следующие обозначения: Архангельская область — arch, Владимирская область — vlad, Калининградская область — kalin, Саратовская область — sar, Свердловская область — ekat, Хабаровский край — khab, Белгородская область — Bel. Прототипные изоляты ВГЕ из GenBank приведены с указанием их номеров в базе данных. Анализ частичной нуклеотидной последовательности проводился в ОРС 2 РНК ВГЕ (300 нт, 5996–6295 нумерация по прототипному изоляту Burme — M73128). Филогенетическое дерево построено по алгоритму Neighbour-joining без коррекции (uncorrected distance) при помощи программы MEGA 5.05. Числа в узлах дерева — процент bootstrap-псевдорепликатов, поддерживаемых данную группу (приведены только достоверные значения >70%). Длина ветвей отражает степень отличия нуклеотидной последовательности вирусов в соответствии с приведенной шкалой.

ВГЕ, кролики могут служить альтернативной моделью животных для воспроизведения инфекции, при этом эти животные, в отличие от приматов и свиней, на которых ранее воспроизводили ВГЕ-инфекцию, просты в содержании в условиях вивария.

Заключение

ВГЕ-инфекция у кроликов на территории РФ существует. Анализ сходства нуклеотидных последовательностей в участке ОРС2 РНК ВГЕ кроликов, а также построение филогенетического дерева для данного участка генома ВГЕ с достоверным филогенетическим группированием с использованием бутстрэп-анализа (Bootstrap analysis) подтверждают существование на территории РФ (г. Москва) варианта ВГЕ, являющегося специфичными для данного вида

животных, и отличного от вариантов вируса, характерных для людей и свиней. Филогенетический анализ последовательностей участка генома ВГЕ ОРС2 изученных вариантов свидетельствует в пользу выделения ВГЕ кроликов в отдельный генотип вируса.

Необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы оценить значение новых циркулирующих вариантов ВГЕ кроликов с точки зрения возможности передачи вируса человеку и другим животным.

Литература

- [1] Emerson S.U., Anderson D., Arankalle V.A. Hepatitis E virus. In: Virus Taxonomy, VIIIth Report of the ICTV / eds. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A. – 2004., London: Elsevier /Academic Press. – P. 851–855.
- [2] Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 494–503.
- [3] Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S., Ketiladze E.S., Braginsky D.M., Savinov A.P., Poleschuk V. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // Intervirology. – 1983. – Vol. 20. – P. 23–31.
- [4] Meng X.J. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk // Vet. Microbiol. – 2010. – Vol. 140. – P. 256–265.
- [5] Johne R., Plenge-Bonig A., Hess M., Ulrich R.G., Reetz J., Schielke A. Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR // J. Gen. Virol. – 2009. – Vol. 91. – P. 750–758.
- [6] Nakamura M., Takahashi K., Taira K., Taira M., Ohno A., Sakugawa H. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence // Hepatol. Res. – 2006. – Vol. 34. – P. 137–140.
- [7] Reuter G., Fodor D., Forgach P., Katai A., Szucs G. Characterization and zoonotic potential of endemic hepatitis E virus (HEV) strains in humans and animals in Hungary // J. Clin. Virol. – 2009. – Vol. 44. – P. 277–281.
- [8] Zhao C., Ma Z., Harrison T. J., Feng R., Zhang C., Qiao Z. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 81. – P. 1371–1379.
- [9] Takahashi M., Nishizawa T., Sato H., Sato Y., Jirintai, Nagashima S., Okamoto H. Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype // J. Gen. Virol. – 2011. – Vol. 92. – P. 902–908.
- [10] Lhomme S., Dubois M., Abravanel F., Top S., Bertagnoli S., Guerin J.L., Izopet J. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits // J. Clin. Virol. – 2013 Mar 6. pii: S1386-6532(13)00047-4. doi: 10.1016/j.jcv.2013.02.006. [Epub ahead of print].
- [11] Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. – Москва: Издательство Икар, 2013. – 336 с.

Исаева Ольга Владиславовна, к.б.н.

Руководитель отделения секвенирования
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе
эл. почта: isaeva.06@mail.ru

Мохаммед Ахмед Еладли

Аспирант
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе

Козлов Виталий Григорьевич

Заведующий отделением диагностических препаратов
ФГУП «ПИПВЭ им. М.П.Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Малинникова Елена Юрьевна, к.м.н.

Старший научный сотрудник отделения вирусных гепатитов
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе
эл. почта: malinacgb@mail.ru

Кюрегян Карен Каренович, к.б.н.

Руководитель лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии
и профилактики вирусных гепатитов
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова» РАМН
142782, Москва, поселение Московский, поселок
Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе
эл. почта: karen-kvuregvan@vandex.ru

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

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

Isaeva Olga Vladislavovna, PhD

Chief of sequencing department
FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalities" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: isaeva.06@mail.ru

Mohammed Ahmed Mohammed Eladly

FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalities" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse

Kozlov Vitaly Grygor`evich

Chief of diagnostic medicines department
FSUI «Chumakov PIPVE» RAMS.
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse

Malinnikova Elena Yurjevna, PhD

Lead researcher of department of viral hepatitis
FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalities" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: malinacgb@mail.ru

Kyuregyan Karen Karenovich, PhD

Head of laboratory of etiology, diagnostics, epidemiology and
prophylaxis of viral hepatitis
FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalities" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: karen-kvuregvan@vandex.ru

Prof. Mikhailov Mikhail Ivanovich, PhD member-correspondent of RAMS

Director of FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalities" RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse
e-mail: michmich2@vandex.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома на фоне HBV-ассоциированного заболевания печени. Клиническое наблюдение

А.В. Козлова, О.И. Андрейцева, А.В. Чжао, В.А. Вишневецкий, Р.З. Икрамов, Т.В. Шевченко, И.А. Козлов, Е.А. Соколова, О.И. Жаворонкова, Е.Н. Гордиенко, Н.И. Яшина

ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневецкого» Минздрава России, Москва

Краткий обзор **Цель публикации.** Демонстрация результатов диагностики и лечения больного гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), развившейся на фоне хронического вирусного гепатита В.

Особенности клинического наблюдения. У больного 23 лет, с HBV-ассоциированным заболеванием печени обнаружено очаговое «образование» правой доли печени. При морфологическом исследовании биоптата печени выявлен гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). На фоне противовирусной терапии произведена радикальная операция — правосторонняя гемигепатэктомия с краевой резекцией нижней полой вены с благоприятным исходом.

Заключение. Хронический вирусный гепатит является одним из основных факторов риска развития ГЦК. Своевременное обнаружение ГЦК на ранних стадиях и хирургическое лечение резектабельной опухоли позволяет надеяться на получение хороших отдаленных результатов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, правосторонняя гемигепатэктомия, хроническая HBV-инфекция

Abstract

Hepatocellular carcinoma and HBV-associated liver disease. Clinical case

A.V. Kozlova, O.I. Andreytseva, A.V. Chzhao, V.A. Vishnevsky, R.Z. Ikramov, T.V. Shevchenko, I.A. Kozlov, E.A. Sokolova, O.I. Zhavoronkova, E.N. Gordienko, N.I. Yashina
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery

Aim. Demonstration of results of diagnostics and treatment of the patient with hepatocellular carcinoma (HCC) which has developed against chronic virus hepatitis B.

Features of clinical case. 23 year-old patient with the HBV associated disease of a liver had focal "formation" of the right share of a liver. At morphological research bioplates of the liver the hepatocellular cancer is revealed. Against antiviral therapy radical procedure – right hemihepatectomy with a segmental resection of the inferior cava vein with a favorable outcome is made.

Conclusion. Chronic virus hepatitis is one of major factors of risk of development of HCC. Timely detection of HCC at early stages and surgical treatment of a resectable tumor allows to hope for receiving the acceptable long-term results.

Key words: hepatocellular carcinoma, right hemihepatectomy, chronic HBV infection

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одна из гастроинтестинальных опухолей с плохим прогнозом. Распространенность ГЦК варьирует от 2 на 100 000 населения в год в регионах с низким риском (Северо-Западная Европа и Северная Америка) до 30 на 100 000 населения в год — в регионах с высоким риском (Юго-Восточная Азия и Южная Африка). Почти 80% случаев ГЦК диагностируется на фоне HBV- и HCV-ассоциированных заболеваний печени [3]. ГЦК у мужчин занимает пятое место в мире среди всех онкозаболеваний и второе — по смертности от рака [2]. ГЦК у женщин занимает

седьмое место среди онкозаболеваний и шестое — по смертности от рака [1].

Доля ГЦК, обнаруживаемой в ранней стадии, растет, и, следовательно, увеличивается число больных, у которых возможна радикальная резекция. В то же время, критерием, позволяющим надеяться на благоприятный исход оперативного вмешательства, помимо резектабельности опухоли, является удовлетворительная функциональная способность остающейся части печени.

Цель: демонстрации клинического наблюдения — описание хирургического лечения

ГЦК, развившейся на фоне хронического гепатита В (ХГВ).

У пациента К., 23 лет, впервые HBsAg выявлен в 2006 г. До 2008 г. нигде не обследовался и не наблюдался, самочувствие было удовлетворительным. В 2008 г. биохимические показатели крови в пределах нормы (аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) — 39,1 ЕД/л, аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) — 31,2 ЕД/л); при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости патологии не выявлено, в крови определялся HBsAg. HBV DNA методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — $2,8 \times 10^4$ копий/мл. Противовирусное лечение не получал. В сентябре 2011 г. — АЛТ — 32,2 ЕД/л, АСТ — 34,6 ЕД/л. Самочувствие оставалось удовлетворительное.

В мае 2012 г. появилась тошнота, периодические боли в правом подреберье. В июне 2012 г. пациент был госпитализирован в 64 ГКБ г. Москвы, где при обследовании выявлено большое очаговое образование правой доли печени. Была выполнена пункционная биопсия. Морфологическое заключение: гепатоцеллюлярный рак. Для дообследования и оперативного лечения 18.07.2012 г. пациент госпитализирован в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» (ИХВ).

Данные обследования

УЗИ от 20.07.12 г.: печень в размерах не увеличена. Размер правой доли — 122 x 128 мм, левой — 71 x 104 мм. Контуры ровные, четкие, структура паренхимы неоднородная, обычной эхогенности. Сосудистый рисунок сохранен. В проекции 6–7 сегментов определяется гиперэхогенное образование размерами 100 x 110 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры с гипозоногенными зонами в центре. По медиальному краю образования проходит правая печеночная вена (оттеснена). В режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) и при энергетическом доплеровском картировании (ЭДК) интранодулярные сосудистые структуры не выявлены.

Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, гепатикохоледох диаметром 5,5 мм, просвет свободный.

Желчный пузырь не увеличен, 71 x 25 мм, стенка 1,6 мм, содержимое однородное.

Поджелудочная железа в размерах не увеличена: головка — 24 мм, тело — 13 мм, хвост — 22 мм. Контуры ровные четкие, структура од-

нородная, повышенной эхогенности, главный панкреатический проток (ГПП) не расширен.

Селезенка не увеличена, 94 x 58 мм, площадь 39 см², контуры ровные, четкие, структура паренхимы однородная.

Правая почка: положение: опущена, контуры: ровные, размер — обычный, 84 x 35 мм. Паренхима равномерно и достаточно выражена, эхогенность нормальная, толщиной 9 мм. Почечный синус — эхогенность нормальная. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, очаговые изменения отсутствуют.

Левая почка: положение: типичное, контуры: ровные, размер — обычный, 92 x 45 мм. Паренхима равномерно и достаточно выражена, эхогенность нормальная, толщиной 10 мм. Почечный синус — эхогенность нормальная. ЧЛС не расширена, очаговые изменения отсутствуют.

Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу не определяется. В воротах печени единичные лимфатические узлы до 15 мм. Правая печеночная вена диаметром 6,0 мм, средняя — 6,5 мм, левая — 6,2 мм, нижняя полая вена на печеночном сегменте диаметром 17 мм, по ним сохраняется трехфазный тип кровотока. Вены портальной системы: Верхняя брыжеечная вена: диаметр — 6,0 мм, линейная скорость кровотока (ЛСК) — 0,22 м/с; селезеночная вена: диаметр — 5,7 мм, ЛСК — 0,24 м/с; воротная вена: диаметр — 9 мм, ЛСК — 0,19 м/с. Правая ветвь воротной вены 8 мм, ЛСК — 0,16 м/с; левая — 6,2 мм, ЛСК — 0,14 м/с. Верхняя брыжеечная артерия: диаметр — 5,6 мм, ЛСК — 1,5 м/с, индекс резистентности (РИ) — 0,92. Чревной ствол: диаметр — 5,4 мм, ЛСК — 1,6 м/с, РИ — 0,71. Селезеночная артерия: диаметр 5,1 мм, ЛСК — 1,27 м/с, РИ — 0,66. Общая печеночная артерия: диаметр — 5,0 мм, ЛСК — 1,56 м/с, РИ — 0,7. Собственная печеночная артерия: диаметр — 3,5 мм, ЛСК — 1,3 м/с, РИ — 0,74; правая ветвь собственной печеночной артерии — 2,5 мм, ЛСК повышена — 1,2 м/с, РИ — 0,85; левая — 2,7 мм, ЛСК — 0,26 м/с, РИ — 0,7.

Заключение: УЗ-признаки объемного образования печени (УЗ-картина может соответствовать ГЦК). Лимфаденопатия. Увеличение линейной скорости кровотока по общей печеночной, собственной печеночной и правой ветви собственной печеночной артерии.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) брюшной полости от 20.07.12 г.: свежих инфильтративных и очаговых изменений в базальных отделах легких на сканированном

уровне не выявлено. Жидкости и воздуха в плевральных полостях не определяется. Свободного газа и жидкости в брюшной полости не выявлено. Печень умеренно увеличена, размерами 23x10x15 см, имеет ровные четкие контуры. В правой доле печени, в 5–6–7 сегментах, визуализируется неоднородной структуры многоузловое объемное образование округлой формы размерами 12x10x10 см. Контур образования четкий, гладкий, при болюсном усилении подчеркнут капсулой. В центральной части образования во всех фазах исследования сохраняется гиподенсная зона без четких контуров не накапливающая контрастный препарат (17–22 ед.Н.). Плотность периферических отделов образования в нативную фазу составляет 45 ед.Н. При контрастном усилении отмечается неоднородное выраженное накопление контрастного препарата мозаичного характера до 115 ед.Н. в артериальную фазу, до 80 ед.Н. — в венозную, до 65 ед.Н. — в отсроченную. В отсроченную фазу определяется накопление по периферии (контрастирование капсулы). Конфлюенс, главные стволы левой и правой ветвей воротной вены интактны. В структуре образования множественные артериальные ветви (ветви правой печеночной артерии). Нижняя полая вена (НПВ) интактна, незначительно экстравазальнокомпримирована. Правая печеночная вена по контуру образования. Также в S8 печени, только в артериальную фазу, дифференцируется гиперконтрастное образование диаметром 6 мм (mts?, артерио-венозный шунт?). В области гепатодуоденальной связки увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Усредненные показатели плотности неизменной паренхимы 65 ед.Н., сосудистый рисунок дифференцируется. При болюсном контрастном усилении паренхима печени накапливает контрастное вещество до 80 ед.Н. в артериальную фазу, до 110 ед.Н. — в венозную фазу, в отсроченную фазу плотность паренхимы составляет 80 ед.Н. Внутривенные желчные протоки не расширены. Холедох 5 мм, просвет свободный.

Желчный пузырь поперечным размером 20 мм, стенки не утолщены (2 мм). В области шейки имеет перегиб. Содержимое повышенной плотности (35 ед.Н.). Рентгеноконтрастных конкрементов не определяется.

Поджелудочная железа не увеличена, размерами: головка — 2,4 см, тело — 1,7 см, хвост — 1,8 см. Контур железы ровные, четкие. Структура железы однородна. ГПП не расширен, прослеживается фрагментарно. Плотность парен-

химы в нативную фазу 45 ед.Н. При болюсном контрастном усилении накапливает контрастный препарат до 130 ед.Н. в артериальную фазу, до 95 ед.Н. в венозную фазу, до 70 ед.Н. — в отсроченную. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Парапанкреатические лимфатические узлы не увеличены.

Воротная вена — 11 мм, верхняя брыжеечная вена — 9 мм, селезеночная вена — 8 мм.

Селезенка не увеличена, размерами 11x4,5x8,5 см. Паренхима нативно однородная, усредненные денситометрические показатели 50 ед.Н., накапливает контраст типично. Селезеночная артерия контрастируется хорошо, извила, просветом 4,5 мм.

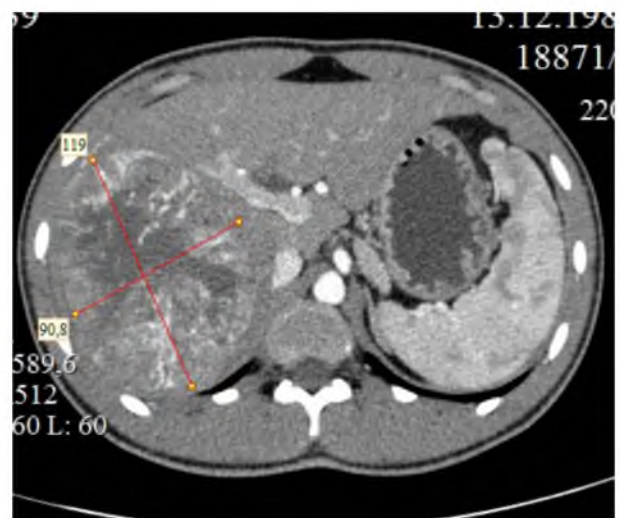


Рис. 1. СКТ брюшной полости. Артериальная фаза. Гепатоцеллюлярный рак 5, 6, 7, 8 сегментов печени. Визуализируется правая ветвь воротной вены, прилежащая к медиальному контуру опухоли.

Правый надпочечник четко не визуализируется. В латеральной ножке левого надпочечника имеется узелковое утолщение до 7 мм.

Форма и размеры почек не изменены, плотностные показатели паренхимы в пределах нормы. Толщина паренхиматозного слоя не изменена. ЧЛС не расширена. Инкреторно-эксcretорная функция не нарушена. Почечные артерии отходят обычно, контрастирование однородное. Мочеточники не расширены, конкрементов в просвете не выявлено.

Брюшная аорта — 1,4 см. Стенки не изменены.

Желудок не растянут. Петли тонкой и отделы толстой кишки содержат умеренное количество газа и содержимого. Видимые отделы желудочно-кишечного тракта без патологических изменений.

При просмотре полученных сканов в костном окне костно-деструктивных, костно-травматических изменений не выявлено.

Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены.

Отхождение артерий целиако-мезентериального бассейна анатомическое, без особенностей. Объем печени — 1450 см³, объем левой доли — 500 см³, объем образования — 610 см³, остаток печени после правосторонней гемигепатэктомии (ПГГЭ) — 35%.

Заключение: объемное образование правой доли печени (гепатоцеллюлярный рак?). Гиперваскулярное образование малых размеров в S8 печени, mts?, артерио-венозный шунт? (рис. 1, 2).



Рис. 2. СКТ брюшной полости. Артериальная фаза. Гепатоцеллюлярный рак 5, 6, 7, 8 сегментов печени. Визуализируется правая печеночная артерия по медиальному контуру опухоли.

Рентгенография органов грудной клетки и желудка от 26.07.12 г.: патологических изменений со стороны органов грудной клетки не выявлено. Патологических изменений со стороны пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, контрастированных отделов тощей кишки не выявлено.

HBV HBV методом ПЦР — 3,2 x 10⁵ копий/мл. Отмечалась умеренная гиперферментемия. Больному назначена противовирусная терапия (бараклюд 1 мг/сут.).

Больному была выполнена операция 30.07.12 г.: правосторонняя гемигепатэктомия. Краевая резекция нижней полой вены.

Ход операции: при ревизии в правой доле печени определяется опухоль, занимающая 5,6,7,8 сегменты, размером 15x10x10 см. Опухоль плотно-эластической консистенции с множественными белесоватыми узлами. Желчный пузырь не напряжен, конкрементов не содержит. Общий желчный проток до 6 мм в диаметре, конкрементов не содержит. В гепатодуо-

денальной связке определяются два плотных лимфоузла, а также один лимфоузел по ходу общей печеночной артерии.

Правая доля печени мобилизована. Удалены лимфоузлы из гепатодуоденальной связки и по ходу общей печеночной артерии. Выполнена холецистэктомия. В воротах печени отдельно прошиты и лигированы секреторно-сосудистые ножки 6–7 сегментов и 5–8 сегментов печени. После этого четко обозначилась зона ишемии правой доли печени с демаркационной линией по границе правой и левой долей (по линии Рекс-Кантли). Выделена, прошита правая печеночная вена. По линии демаркации выполнена ПГГЭ с перевязкой, прошиванием и коагуляцией секреторно-сосудистых структур по линии резекции. Во время резекции выявлено интимное прилегание опухоли к ретропеченочному сегменту нижней полой, ввиду чего выполнена краевая резекция последней на протяжении 1 см.

Интраоперационная кровопотеря составила 600 мл.

Данные морфологического исследования: опухоль представлена гепатоцитоподобными клетками с более крупными гиперхромными ядрами с выраженными ядрышками, формирующими железистоподобные и трабекулярные комплексы, солидные структуры. Имеются участки некрозов. Часть клеток со светлой цитоплазмой. Митотическая активность умеренная. Просветы ацинарных структур заполнены желчью. Ткань печени с лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов, дистрофией гепатоцитов, мостовидными некрозами.

Заключение: умеренно дифференцированный гепатоцеллюлярный рак (pT2N0M0), G2. Стенка желчного пузыря обычного строения. Ткань девяти исследованных лимфоузлов с картиной реактивной гиперплазии.

Течение послеоперационного периода

При динамическом УЗИ брюшной полости и плевральных полостей на 3-е, 5-е и 9-е сутки послеоперационного периода — признаки инфильтративно-отечных изменений зоны резекции печени с наличием тонкой прослойки жидкости в этой области толщиной не более 10 мм. В плевральных полостях свободной жидкости нет.

13.08.12 г. (15-е сутки послеоперационного периода) при УЗИ выявлено скопление жидкости размерами 58 x 30 мм в проекции

правого поддиафрагмального пространства по передне-подмышечной линии справа, у края резецированной печени; в содержимом визуализируются нити фибрина.

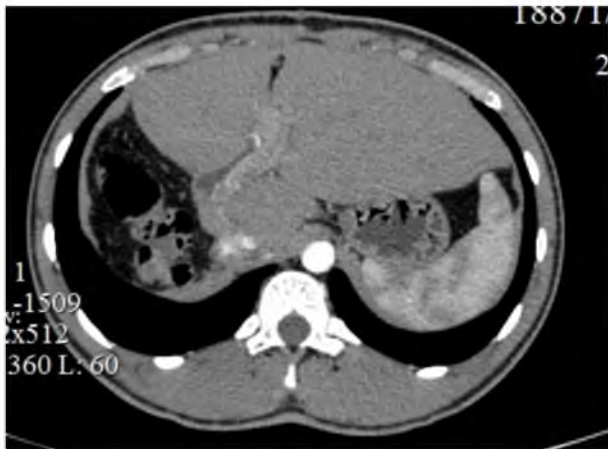


Рис. 3. СКТ брюшной полости. Артериальная фаза. Культия печени (левая доля) без очаговых изменений. Визуализируется интактная левая ветвь воротной вены.

Произведена тонкоигольная диагностическая пункция жидкостного скопления, получена желчь, что определило показания к выполнению дренирования данного скопления. 13.08.12 г. под УЗ-контролем произведено дренирование поддиафрагмальной биломы стилет-катетером 5Fr, удалено 40,0 мл желчи (посев). При микробиологическом исследовании полученной желчи роста микрофлоры не выявлено.

При динамическом УЗИ отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема поддиафрагмальной биломы. При УЗИ от 24.08.12 г. (26 сутки послеоперационного периода) — жидкостных скопления в брюшной полости не выявлено. 25.08.12 г. дренаж удален. 28.08.12 г. (30-е сутки послеоперационного периода) пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с диагнозом: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) 5,6,7, 8 сегментов печени, T2N0M0. Правосторонняя гемигепатэктомия с краевой резекцией НПВ от 30.07.12 г. Поддиафрагмальная биллома справа, дренирование биломы от 13.08.12 г. Хронический вирусный гепатит В. Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение в ИХВ, продолжение противовирусной терапии (бараклюд 1 мг/сут.).

Пациент продолжил прием бараклюда, однако после выписки наблюдался в поликлинике по месту жительства (УЗИ 1 раз в 3 мес.). В ИХВ на обследование не являлся. Признаков рецидива ГЦР (по представленным выпискам) в

культе печени выявлено не было. Биохимические показатели крови в пределах нормы (АЛТ — 24 ЕД/л, АСТ — 30 ЕД/л), HBV DNA и HDV RNA методом ПЦР не обнаружены; HBsAg — полож., HBeAg — отриц. (от 07.03.2013 г.). Самочувствие удовлетворительное.

21.03.13 г. пациент активно вызван в ИХВ, выполнена СКТ брюшной полости (8 мес. после операции): остаток печени размером 19x10x18 см. Контуры печени четкие. Усредненные показатели плотности паренхимы печени 58 ед.Н, сосудистый рисунок дифференцируется. При контрастировании равномерно повышает плотность. Образований в печени не выявлено. Внутривенные протоки не расширены. Холедох не расширен. Желчный пузырь удален. Воротная вена контрастируется обычно. Поджелудочная железа обычно расположена, не увеличена, размерами: головка — 2,9 мм, тело — 17 мм, хвост — 20 мм. Структура однородная. При контрастировании равномерно повышает плотность с максимальными цифрами в артериальную фазу исследования. ГПП не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Парапанкреатические лимфатические узлы не увеличены. Селезенка не увеличена, размерами 10x5x6 см. Усредненные денситометрические показатели селезенки 43 ед.Н. Положение, форма и размеры надпочечников не изменены. Объемные образования в проекции надпочечников не определяются. Почки обычно расположены. Форма и размеры почек не изменены, плотностные показатели в пределах нормы. ЧЛС почек не расширена. Аорта обычного диаметра. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены.

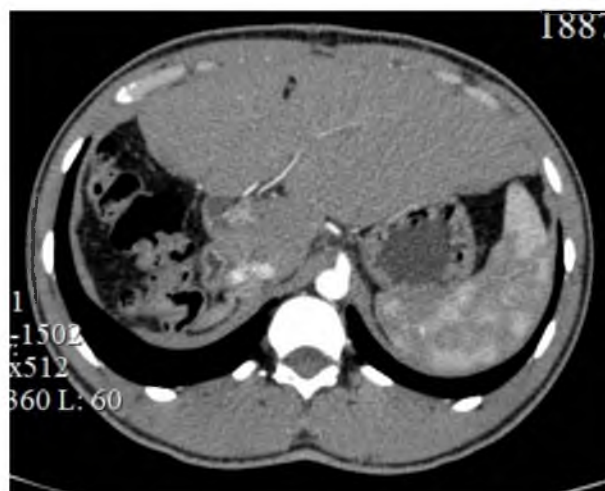


Рис. 4. СКТ брюшной полости. Артериальная фаза. Культия печени (левая доля). Визуализируются ветви левой печеночной артерии.

Заключение: КТ-картина соответствует виду и сроку выполненной операции. Образованный в печени не выявлено (рис. 3, 4).

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность развития ГЦК у молодого пациента на фоне хронического вирусного гепатита. Своевременное обнаружение ГЦК на ранних стадиях и хирургическое лечение резектабельной опухоли позволяет надеяться на получение хороших отдаленных результатов.

Козлова Алевтина Владимировна, д.б.н.
Заместитель главного врача, врач-инфекционист
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Alevtinaalia@mail.ru

Андрейцева Ольга Ивановна, к.м.н.
Старший научный сотрудник,
Отделение хирургии поджелудочной железы
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Andrevtseva@ixv.ru

Чжао Алексей Владимирович, д.м.н., профессор
Руководитель отдела абдоминальной хирургии
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Zhao@rambler.ru

Вишневский Владимир Александрович, д.м.н., профессор
Заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Vishnevskii@mail.ru

Икрамов Равшан Зияевич, д.м.н.
Ведущий научный сотрудник
Отделение хирургии поджелудочной железы
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Ikramov@ixv.ru

Шевченко Татьяна Валентиновна, к.м.н.
Старший научный сотрудник
Отделение хирургии поджелудочной железы
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Shevchenko@ixv.ru

Козлов Илья Анатольевич, д.м.н.
Ведущий научный сотрудник
Отделение абдоминальной хирургии
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Kozlov@ixv.ru

Соколова Елена Александровна
Врач-рентгенолог
Отделение рентгенологии
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: SokolovaEA@ixv.ru

Жаворонкова Ольга Ивановна, к.м.н.
Старший научный сотрудник
Отделение лучевой диагностики
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Zhavoronkova@ixv.ru

Гордиенко Елена Николаевна
Врач-патологоанатом
Патологоанатомическое отделение
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: Gordienko119@mail.ru

Яшина Нина Ивановна, д.м.н.
Старший научный сотрудник
Отделение лучевой диагностики
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
117997, г. Москва, Большая Серпуховская, дом 27
эл. почта: 9104174866@mail.ru

Литература

- [1] Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005 // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 1485–1491.
- [2] Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61. – P. 69–90.
- [3] Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 529–538.

Kozlova Alevtina Vladimirovna, MD, PhD, DSc
Deputy chief physician, infectionist
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Alevtinaalia@mail.ru

Andreytseva Olga Ivanovna, MD, PhD
Senior researcher
Department of hepatopancreatobiliary surgery
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Andrevtseva@ixv.ru

Prof. Zhao Alexey Vladimirovich, MD, PhD, DSc
Head of the department of abdominal surgery
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Zhao@rambler.ru

Prof. Vishnevskii Vladimir Alexandrovich, MD, PhD, DSc
Head of the department of hepatopancreatobiliary surgery
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Vishnevskii@mail.ru

Ikramov Ravshan Ziyaevich, MD, PhD, DSc
Leading researcher
Department of hepatopancreatobiliary surgery
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Andrevtseva@ixv.ru

Shevchenko Tatiana Valentinovna, MD, PhD
Senior researcher
Department of hepatopancreatobiliary surgery
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Andrevtseva@ixv.ru

Kozlov Ilya Anatolievich, MD, PhD, DSc
Leading researcher
Department of abdominal surgery
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Kozlov@ixv.ru

Sokolova Elena Alexandrovna, MD
Radiologist
Department of radiology
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: SokolovaEA@ixv.ru

Zhavoronkova Olga Ivanovna, MD, PhD
Senior researcher
Department of radiology
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Zhavoronkova@ixv.ru

Gordienko Elena Nikolaevna, MD
Pathologist
Pathoanatomic department
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: Gordienko119@mail.ru

Yashina Nina Ivanovna, MD, PhD, DSc
Senior researcher
Department of radiology
A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
117997, Moscow, B. Serpychovskaya, 27.
e-mail: 9104174866@mail.ru

Эффективная противовирусная терапия молодой пациентки с хроническим HBeAg-позитивным гепатитом В

Н.И. Громова

ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН

Краткий обзор **Резюме.** В статье представлено клиническое наблюдение эффективной противовирусной терапии восемнадцатилетней пациентки с хроническим HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В в течение 5 лет и 7 месяцев, результатом которой стала сероконверсия по HBsAg. Выявлена первичная лекарственная резистентность к энтекавиру.
Ключевые слова: хронический гепатит В, интерферонотерапия, аналоги нуклеоз(т)идов, лекарственная резистентность

Abstract **Efficacy of antiviral therapy in a young woman with chronic HBeAg-positive hepatitis B**
N.I. Gromova
*FSBI «Polyclinic № 1», Administration of President of Russian Federation
FSBI "Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis" RAMS, Moscow*
Abstract. The clinical case of efficacy antiviral therapy of 18 aged patient with chronic HBeAg-positive hepatitis B in 5 years and 7 months was presented. Result of this case was HBsAg seroconversion. Primary drug resistance to entecavir was found.
Key words: chronic hepatitis B, interferon therapy, analogous nucleos(t)ides, drug resistance

Противовирусная терапия больных с хронической HBV-инфекцией до настоящего времени представляет большие трудности, связанные как с высокой частотой рецидивов заболевания после прекращения противовирусной терапии (ПВТ), так и с проблемой первичной и вторичной лекарственной резистентности возбудителя к аналогам нуклеоз(т)идов.

Основным механизмом действия аналогов нуклеоз(т)идов является способность селективно ингибировать ДНК-полимеразу вируса гепатита В (HBV), что ведет к подавлению его репликации на трех этапах — прайминга-инициации, синтеза обратной (негативной) цепи ДНК и синтеза положительной цепи HBV DNA. Однако монотерапия аналогами нуклеоз(т)идов практически не влияет на синтез HBsAg, а отмена препарата ведет к рецидиву заболевания, что делает необходимой неопределенно долгую продолжительность курса лечения [1–3]. В связи с этим препаратами выбора для лечения больных хроническим гепатитом В (ХГВ) являются пегилированные интерфероны (альфа-2а и альфа-2b), обладающие иммуномодулирующей и противовирусной активностью [4].

Преимуществами лечения препаратами интерферона являются определенная длительность курса лечения, которое продолжается от 48 до 96 недель, а также наряду с подавлением репликации HBV DNA, снижение уровня HBsAg на фоне терапии. К недостаткам интерферонотерапии как при HCV-, так и при HBV-инфекции относится развитие нежелательных явлений (лихорадки, повышенной утомляемости, головных болей, депрессивных состояний разной степени выраженности, миалгий, алопеции и др.). Кроме того, после завершения лечения, даже при отсутствии эффекта, в течение последующих лет сохраняется возможность сероконверсии по HBeAg, которая статистически достоверно выше у больных ХГВ, получавших интерферонотерапию [5,6]. Сравнительная эффективность и безопасность лечения больных ХГВ интерфероном альфа-2а и альфа-2b не имеет достоверных различий — клиренс HBeAg развивается и длительно сохраняется у большинства пациентов (в 80–100% случаях). Однако последующий клиренс HBsAg зарегистрирован только у 19% больных в течение 4-х лет наблюдения [7,8].

До настоящего времени при ХГВ отсутствуют критерии стойкого вирусологического ответа (СВО) на ПВТ. Поскольку ДНК HBV интегрирует в геном клетки, добиться полной элиминации вируса в результате ПВТ, как правило, не удается. Эффективным считается лечение, позволяющее достичь нормализации уровня трансаминаз и подавления репликации вируса в течение длительного времени, что ведет к уменьшению выраженности гистологических изменений в ткани печени и замедляет прогрессирование болезни. Элиминации HBsAg, свидетельствующей о стойкой ремиссии заболевания и повышении показателей выживаемости, удается добиться значительно реже [8].

В связи с вышеизложенным, представляет интерес наблюдаемый нами случай эффективной противовирусной терапии молодой пациентки с хроническим HBeAg-положительным гепатитом В, низкой активности с высокой вирусной нагрузкой (рис. 1).

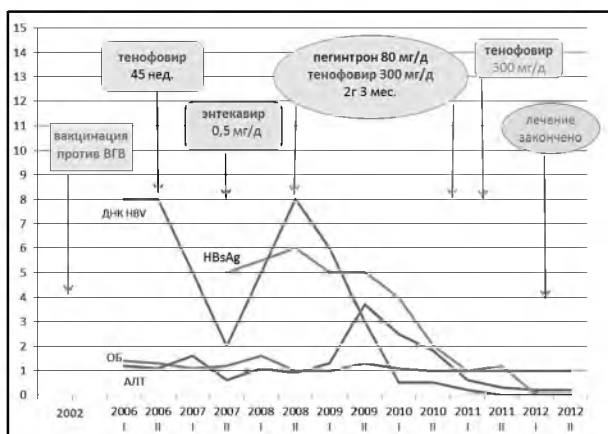


Рис. 1. Схема истории заболевания пациентки Б

Пациентка Б., 1989 г.р., родилась и проживает в Москве. Операций, переливаний крови не было, психотропные препараты внутривенно никогда не получала, татуировок нет, половой жизнью не жила. Парентеральный анамнез пациентки ограничивается стоматологическим лечением в поликлинике по месту жительства. В возрасте 12 лет она была вакцинирована против вирусного ГВ вакциной «Эджерикс В» по схеме 0–1–6 без предварительного обследования (перед вакцинацией маркеры HBV-инфекции не определялись).

В 2006 г., в возрасте 17 лет при диспансерном обследовании перед поступлением в ВУЗ в крови больной впервые был обнаружен HBsAg на фоне небольшого повышения уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) — в 1,2 раза выше нормы и билирубина — в 1,3 раза выше нормы. При исследовании крови методом им-

муноферментного анализа (ИФА) были также выявлены HBeAg и анти-HBc IgG; методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена HBV DNA (генотип D) с высоким уровнем вирусной нагрузки (более 1×10^8 копий/мл). В крови отсутствовали — анти-HBc IgM, анти-HBe, маркеры вирусных гепатитов А, С, D, G и ВИЧ-инфекции.

При УЗИ органов брюшной полости размеры печени и селезенки не были увеличены, эхогенность печени была не изменена, патологии желчного пузыря не выявлено.

При фиброэластометрии печени показатель ее плотности составлял 5,9 кПа, что соответствует фиброзу 0–1 балла по METAVIR.

На основании клинико-лабораторных и анамнестических данных больной был установлен диагноз: ХГВ (HBeAg-положительный), низкой активности с высокой вирусной нагрузкой.

В 2007 г. пациентка была консультирована в США и по рекомендации американских врачей начала курс лечения препаратом тенофовир (Viread, Gilead Sciences, США) по 300 мг (1 т.) в день (группа аналогов нуклеотидов). На фоне проводимой терапии уровень трансаминаз оставался в норме, уровень вирусной нагрузки постепенно снижался и к 45 неделе лечения достиг 690 коп/мл. Однако в связи с отсутствием возможности приобретения тенофовира в России, с 2008 г. лечение больной было продолжено другим препаратом группы аналогов нуклеозидов — энтекавир (baraclude, Bristol-Myers Squibb, США) по 0,5 мг (1 т.) в день. На фоне лечения энтекавиром было отмечено нарастание вирусной нагрузки вновь до 1×10^8 коп/мл, уровень трансаминаз оставался в норме. В связи с этим энтекавир был отменен (получила курс лечения 24 недели) и начат курс комбинированной ПВТ с использованием пегилированного интерферона (пегинтрон, MSD, США) по 80 мкг 1 раз в неделю подкожно, а также тенофовира 300 мг/д. *per os*.

На фоне лечения уровень вирусной нагрузки медленно снижался, HBV DNA перестала определяться в крови лишь через 1 г и 2 месяца — развился поздний вирусологический ответ. Определение HBsAg количественно также демонстрировало медленное снижение этого показателя от 1 370 160 МЕ/мл исходно до 298 584 МЕ/мл через 12 недель лечения, 216 656 МЕ/мл через 24 недели лечения и 111 МЕ/мл через 2 года лечения. Лечение с использованием пегинтрона продолжалось 2 года и 3 мес. Проявления побочных эффектов интерферонотера-

пии были выражены умеренно — в течение первых 16 недель лечения имел место цитолиз с повышением уровня АЛТ в 2–3 раза от верхней границы нормы. В клиническом анализе крови отмечалась лейкопения ($2,1-3,1 \times 10^9/\text{л}$) за счет нейтропении ($1-1,8 \times 10^9/\text{л}$).

Вместе с тем, самочувствие пациентки не страдало, она успешно училась, закончила университет и начала работать. В начале 2011 г. курс лечения пегинтроном был закончен — в этот момент HBV DNA не обнаруживалась в крови уже в течение 2-х лет, зарегистрирована сероконверсия по HBeAg, который перестал определяться в крови на фоне появления анти-HBe, а уровень HBsAg составлял 60 МЕ/мл.

До августа 2012 г. была продолжена монотерапия тенофовиром (всего курс лечения тенофовиром — 3,5 года), во время которой уровень HBsAg продолжал снижаться вплоть до сероконверсии по HBsAg через год после отмены пегинтрона. В крови появились анти-HBs, уровень трансаминаз остается в пределах нормы.

Наблюдение за пациенткой в течение 6 месяцев после окончания ПВТ свидетельствует о том, что уровень трансаминаз в крови остается в норме, HBV DNA стандартными и ультрачувствительными методами ПЦР не обнаруживается, HBsAg не определяется, в крови присутствуют анти-HBs и анти-HBc. Все побочные эффекты интерферонотерапии подверглись обратному развитию. Наблюдение за больной продолжается.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует эффективность длительной ПВТ в течение 5 лет и 7 месяцев у восемнадцатилетней больной ХГВ (HBeAg-позитивным),

низкой активности с высокой вирусной нагрузкой.

Представляет интерес развитие лекарственной резистентности к энтекавиру у молодой пациентки, не получавшей ранее ПВТ.

Литература

- [1] Younger M., Bathgate A. Review article: nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B // *Aliment. Pharmacol. Therapy.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1211–1230.
- [2] Van Bommel F., de Man R.A., Stein K., Hüppe D., Petersen J., Buggisch P., Wedemeyer H., Sarrazin C., Trojan J., Bocher W., Erhardt A., Spengler U., Reijnders J.G., Wasmuth H.E., Feucht H.H., Wiedenmann B., Berg T. A multicenter analysis of antiviral response after one year of tenofovir monotherapy in HBV-monoinfected patients with prior nucleos(t)ide analog experience // *J. Hepatology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 32.
- [3] Chang T.T., Gish R.G., de Man R.A., Gadano A., Sollano J., Chao Y.C., Lok A.S., Han K.H., Goodman Z., Zhu J., Cross A., De Hertogh D., Wilber R., Colonna R., Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *N. England. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1001–1010.
- [4] Reijnders J.G., Rijckborst V., Sonnefeld M.J., Scherbeijn S.M., Boucher C.A., Hansen B.E., Janssen H.L. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir // *J. Hepatology.* — 2011. — Vol. 54. — P. 449–454.
- [5] Crax A., Di Bona D., Camm C. Interferon-alfa for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *J. Hepatology.* — 2007. — Vol. 39. — P. 99–105.
- [6] Buster E.H., Hansen B.E., Lau G.K., Piratvisuth T., Zeuzem S., Steyerberg E.W. et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha. AASLD 2007, Poster 9.
- [7] Korevaar A., Mouchari R., Asselah T., Olivier L., Boyer N., Martinot-Peignoux M. High rates of HBsAg seroconversion on chronic hepatitis B patients responding to interferon therapy, a long term follow-up study (abstract) // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 679 A.
- [8] Lin S.M., Yu M.L., Lee C.M., Chien R.N., Sheen I.S., Chu C.M., Liaw Y.F. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *J. Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 45–52.

Контактная информация

Corresponding author

Громова Наталья Ивановна, к.м.н.
Заведующая кабинетом инфекционных заболеваний
ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ
Ведущий научный сотрудник
ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
им. М.П. Чумакова» РАМН
119002, Москва, ул. Сивцев Вражек, д. 26/28
эл. почта: gromovamail@mail.ru

Gromova Natalya Ivanovna, MD, PhD
Chief of infectious diseases department
Polyclinic № 1, Administration of President of the Russian Federation
Leading researcher
FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis
and Viral Encephalitis" RAMS
119002, Moscow, Sivtsev Vrajhek per., 26/28
e-mail: gromovamail@mail.ru

Гибридный ДНК-вирус, выявленный у китайских пациентов с серонегативным гепатитом, открытый с помощью глубокого секвенирования

B. Xu^{1,3}, N. Zhi¹, G. Hu², Z. Wan¹, X. Zheng⁴, X. Liu¹, S. Wong¹, S. Kajigaya¹, K. Zhao², Q. Mao³, N.S. Young¹

¹Hematology Branch; ²Systems Biology Center, National Heart, Lung, and Blood Institute, США;

³Institute of Infectious Disease, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Kumaï;

⁴Department of Embryology, Carnegie Institution for Science, США

Abstract

Hybrid DNA virus in Chinese patients with seronegative hepatitis discovered by deep sequencing

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013 Jun 18;110(25): 10264-10269

Seronegative hepatitis — non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis — is poorly characterized but strongly associated with serious complications. We collected 92 sera specimens from patients with non-A–E hepatitis in Chongqing, China between 1999 and 2007. Ten sera pools were screened by Solexa deep sequencing. We discovered a 3 780-bp contig present in all 10 pools that yielded BLASTx E scores of $7e-05-0,008$ against parvoviruses. The complete sequence of the *in silico*-assembled 3 780-bp contig was confirmed by gene amplification of overlapping regions over almost the entire genome, and the virus was provisionally designated NIH-CQV. Further analysis revealed that the contig was composed of two major ORFs. By protein BLAST, ORF1 and ORF2 were most homologous to the replication-associated protein of bat circovirus and the capsid protein of porcine parvovirus, respectively. Phylogenetic analysis indicated that NIH-CQV is located at the interface of *Parvoviridae* and *Circoviridae*. Prevalence of NIH-CQV in patients was determined by quantitative PCR. Sixty-three of 90 patient samples (70%) were positive, but all those from 45 healthy controls were negative. Average virus titer in the patient specimens was $1.05 \text{ e}4$ copies/ μL . Specific antibodies against NIH-CQV were sought by immunoblotting. Eighty-four percent of patients were positive for IgG, and 31% were positive for IgM; in contrast, 78% of healthy controls were positive for IgG, but all were negative for IgM. Although more work is needed to determine the etiologic role of NIH-CQV in human disease, our data indicate that a parvovirus-like virus is highly prevalent in a cohort of patients with non-A–E hepatitis.

Преобладающее количество вирусных гепатитов развивается в результате инфекций, вызываемых вирусами гепатитов А, В, С, D и Е. Другие ассоциированные с гепатитом вирусы, включая цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ1,2), варицелла зостер (ВЗВ), вирус герпеса 6 типа (ВГ6), человеческий парвовирус В19V и аденовирусы, могут вызывать поражение печени от легкого, проходящего повышения уровня активности aminотрансфераз до острого гепатита (ОГ) и даже острой печеночной недостаточности (ОПН). Несмотря на столь большое количество известных вирусов, способных вызывать гепатит, в 10–20% случаев ОГ, в 30% случаев хронического криптогенного гепатита, в случаях ассоциированной с гепатитом апластической анемии и большом количестве случаев ОПН этиология заболевания остается неясной.

Авторами были проанализированы 92 образца сывороток крови от пациентов с не А–ни Е гепатитом из Китая, собранные с 1999 по 2007 гг. Десять пулов сывороток крови были исследованы путем глубокого секвенирования на приборе Solexa. В результате был составлен контиг из 3780 п.о., обнаруженный во всех 10 пулах, значение E для которого в результате поиска по алгоритму BLASTx составило $7e-5-0,008$ по отношению к парвовирусам. Полная последовательность, соответствующая собранному *in silico* контигу, секвенировалась с использованием пар праймеров к ее перекрывающимся участкам, в результате чего был получен практически полный геном. Вирус получил предварительное название NIH-CQV.

Полученный ДНК-геном длиной в 3780 п.о. содержит три крупные открытые рамки считывания (ОРС). Согласно результатам поиска белковых последовательностей по алгоритму

BLAST, ORC1 кодирует белок массой 45 кДа, содержащий домен фосфат-связывающей петли (Р-петли), характерной для многих ДНК-вирусов; последовательность ORC1 гомологична последовательности, ассоциированной с репликацией белка (Rep) цирковируса летучих мышей при $E=7 \times 10^{-4}$. ORC2 кодирует белок массой 55 кДа, гомологичный оболочечному белку 1 (VP1) парвовирусов свиней (PPV) и гусей при $E=2 \times 10^{-5}$. По причине низкого уровня гомологии только первые 87 аминокислот, кодируемых ORC2, надежно выравнивались с первыми 100 аминокислотами VP1 PPV. Первые 100 аминокислот N-концевого участка VP1 PPV кодируют активную фосфолипазу A2 (PLA2), характерную для членов семейства Parvoviridae и необходимую для протекания парвовирусной инфекции. Предполагаемый капсидный белок, кодируемый ORC2, включал PLA2-подобный мотив, характерный для парвовирусов. ORC3 расположен на левой стороне генома на минус-цепи генома и кодирует белок массой 15 кДа. На нуклеотидном уровне в базе данных GenBank последовательностей, гомологичных полученному контигу не выявлено.

Анализ последовательностей генома NIH-CQV также показал наличие инвертированных терминальных повторов длиной 156 нт на обоих концах генома. В участке генома, расположенном между ORC1 и ORC3, обнаружены множественные повторы и ТАТА-последовательности. *In silico* анализ позволил предположить

наличие в этом участке двунаправленного эукариотического промотора, а также возможность того, что NIH-CQV может иметь двунаправленный геном.

Филогенетический анализ показал, что NIH-CQV филогенетически располагается между семействами *Parvoviridae* и *Circoviridae*, что позволяет предположить, что источником его происхождения была межсемейственная рекомбинация.

Распространенность NIH-CQV у пациентов исследовалась с помощью количественной ПЦР. 63 (70%) из 90 образцов, полученных от пациентов, были позитивны, при этом все 45 контрольных образцов от здоровых лиц были отрицательны. Средний уровень вирусной нагрузки в образцах, взятых от пациентов, составил $1,05 \times 10^4$ копий/мл. Специфические антитела к NIH-CQV определялись путем иммуноблотинга с С-концевым фрагментом предполагаемого капсидного белка. У 84% пациентов выявили антитела класса IgG, у 31% — антитела класса IgM. У 78% здоровых лиц также обнаружили антитела класса IgG, но ни у одного из них IgM выявлены не были.

Хотя для установления этиологической роли NIH-CQV в патологии человека необходимы дополнительные исследования, наши данные свидетельствуют о том, что этот парвовирусоподобный вирус широко распространен среди пациентов с ни А–ни Е гепатитом.

Описание вспышек гепатита А (весна–лето 2013 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 гепатитом А (ГА) в странах Европы и Соединённых Штатах Америки за весенне-летний период 2013 г.
Результаты: представлены данные о вспышечной заболеваемости ГА в странах Европы и США. Установлено, что причины подобных вспышек связаны с употреблением контаминированными вирусом продуктами питания и водой, а также отсутствием национальных программ иммунизации детского и взрослого населения против ГА.
Заключение: несмотря на наличие эффективных механизмов профилактики ГА, заболеваемость указанной инфекцией остается высокой.
Ключевые слова: гепатит А, вспышка

Abstract **Outbreaks of hepatitis A (spring–summer 2013)**
S.A. Solonin
*FSBI «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» RAMS;
«Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care», Moscow*
Aim: To provide information about hepatitis A outbreaks in the European and USA countries (spring–summer 2013).
Results: The data about hepatitis A outbreaks in the European and USA countries were reported. It was established that the causes of these outbreaks are associated with food and water consumption by contaminated hepatitis A virus as well absence of state immunization programs against hepatitis A.
Conclusion: The incidence of this infection remains high despite on availability of hepatitis A effective prevention mechanisms.
Key words: hepatitis A, outbreak

Вспышка гепатита А в Европе

Среда, 24 апреля 2013 г. Согласно данным Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (ECDC) [1], 80 туристов из стран Европейского союза в возрасте от 3 до 76 лет заболели гепатитом А (ГА) в результате посещения курортов Шарм-эш-Шейха и Хургады в Египте. Лабораторный анализ установил принадлежность изолятов вируса ГА (ВГА), полученных от заболевших туристов из Норвегии, Дании, Великобритании, Швеции и др., к генотипу 1В, циркулирующему преимущественно на территории Северной Африки и Среднего Востока. Проведенное эпидемиологическое расследование не позволило установить связь с общим источником инфицирования. Почти все заболевшие были не привиты против ГА. В одном случае, у туриста из Германии, несмотря на полученный полный курс вакцинации, не было выявлено защитного титра антител, что привело к развитию заболевания.

В настоящее время вакцинация против ГА в странах Евросоюза, за исключением Велико-

британии, не включена в национальный календарь профилактических прививок. Рост заболеваемости ГА в Европе в результате возросшей туристической активности в страны, эндемичные по данному заболеванию, диктует необходимость включения вакцинации против ГА в национальный календарь профилактических прививок.

Вспышка гепатита А в США

Четверг, 27 июня 2013 г. Согласно данным центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) 127 человек в возрасте от 2 до 84 лет заболели ГА в 8 штатах: Аризона (17), калифорния (64), Колорадо (25), Гавайи (7), Нью Мексико (5), Невада (5), Юта (2) и Висконсин (2) [2]. Причиной ГА-инфекции послужило употребления контаминированной вирусом замороженной смеси ягод с семенами граната, выпущенной фирмой «Townsend Farms Inc.», и реализованной через сети продуктовых магазинов «Costco». Среди пострадавших преобладали женщины — 61% (n=74) в возрасте от 40 до 64

лет. Зарегистрировано 6 детей в возрасте до 18 лет больных ГА. Все пострадавшие ранее не были привиты против ГА. В инфекционные отделения местных больниц госпитализировано 55 человек, в том числе 6 детей. Случаев летального исхода не отмечено.

После проведения лабораторных исследований у 55 заболевших выявлен изолят ВГА 1В генотипа, что позволило сделать вывод об общем источнике инфицирования. В результате проведенного эпидемиологического расследования установлен источник ГА-инфекции — зерна граната, доставленные из Турции.

Генотип 1В ВГА является редко встречающимся на территории США, но достаточно широко распространен на территории Северной Африки и Среднего Востока. Этот генотип ранее встречался при вспышечной заболеваемости в странах Европы весной 2013 г., а также годом ранее в Канаде, в провинции Британская Колумбия (British Columbia). Тогда причиной вспышечной заболеваемости ГА также послужило употребление в пищу контаминированных зерен граната, входивших в состав замороженных фруктовых смесей, которые были закуплены в Египте.

В настоящее время активно проводятся мероприятия, направленные на ликвидацию возможных путей передачи вируса, в том числе

вакцинация против ГА. Производитель замороженных смесей «Townsend Farms Inc.» проводит массовый отзыв своей продукции, содержащей семена граната, поскольку неизвестно, какой объем произведённого продукта был инфицирован. Установлено, что только через сеть продуктовых магазинов «Costco» свыше 240 тысяч человек купили фруктовые смеси из партии, подлежащей отзыву. Получить такую информацию удалось благодаря активному использованию посетителей дисконтных карт магазина, позволяющих отследить произведённые покупки. Сотрудники центра по контролю и профилактике заболеваний совместно с управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств проводят поиск компаний на территории США, которые могли закупать семена граната у производителя из Турции.

Литература

- [1] Increase in hepatitis A in tourists from Denmark, England, Germany, the Netherlands, Norway and Sweden returning from Egypt, November 2012 to March 2013. URL:
- [2] <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20468> (Дата обращения: 06.05.2013).
- [3] Multistate outbreak of Hepatitis A infections linked to pomegranate seeds from Turkey. URL: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Outbreaks/2013/A1b-03-31/> (Дата обращения: 06.05.2013).

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@yahoo.com

Solonin Sergey Aleksandrovich, PhD

Researcher of laboratory of etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis
FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» 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@yahoo.com

Рефераты статей

Подготовил К.К. Кюреган

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

Заболееваемость сахарным диабетом у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией

Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection

Spradling PR, Simons B, Narayanan M, Xing J, Homan C, Bulkow L, Cagle H, Schraer CD, McMahon BJ.

J Viral Hepat. 2013 Jul;20(7):510-3. doi: 10.1111/jvh.12071. Epub 2013 Mar 25.

Для изучения связи между ВГВ-инфекцией и развитием сахарного диабета (СД), авторы анализировали заболеваемость СД среди коренного населения Аляски в зависимости от их статуса по ВГВ. С 1990 г. по 2010 г. было выявлено 52 случая СД среди 1309 лиц с ВГВ по сравнению с 4557 случаев СД среди 85698 лиц без ВГВ-инфекции (логранговый критерий, $P = 0,20$). При сравнении ВГВ-инфицированных лиц с СД и без СД, пациенты с СД были достоверно старше (57,0 против 47,4 лет, $P < 0,001$) и имели более высокий индекс массы тела (34,5 против 28,4 кг/м², $P < 0,001$). Генотип ВГВ, степень активности заболевания печени и наличие цирроза не были ассоциированы с СД.

Данное популяционное исследование, продолжавшееся на протяжении 20 лет, продемонстрировало отсутствие влияния ВГВ-инфекции на развитие СД.

Выявление ВГЕ у бессимптомных мигрантов и в образцах окружающей среды в Италии

Identification of HEV in symptom-free migrants and environmental samples in Italy

Idolo A, Serio F, Lugoli F, Grassi T, Bagordo F, Guido M, Privitera G, Lobreglio G, De Donno A

J Viral Hepat. 2013 Jun;20(6):438-43. doi: 10.1111/jvh.12038. Epub 2012 Dec 26

Вирус гепатита E (ВГЕ) рассматривается в развитых странах как эмергентный патоген. Авторы анализировали частоту выявления разных генотипов ВГЕ в образцах фекалий у мигрантов,

пребывающих на побережье южной Италии, и в образцах окружающей среды. Всего анализировали 40 образцов стула, 12 образцов необработанных и 12 образцов обработанных городских сточных вод, а также 12 образцов воды из открытых водоемов. Концентрацию образцов воды проводили методом проточной ультрафильтрации. РНК ВГЕ определяли методом ОТ-ПЦР. Были выявлены 2 (5%) образца стула, положительных по РНК ВГЕ (генотипы 1 и 3). Вирус был выявлен в 25% (3/12) образцов необработанных сточных вод и в 25% (3/12) образцов из открытых водоемов: все образцы принадлежали генотипу 3 ВГЕ. Ни в одном из образцов обработанных сточных вод РНК ВГЕ не была выявлена.

Таким образом, ВГЕ был выявлен у двух бессимптомных мигрантов, что указывает на потенциальную роль бессимптомных носителей как источника инфекции.

Долгосрочные исходы хронического гепатита В при продолжительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами

Long-term outcome of hepatitis B virus-related chronic hepatitis under protracted nucleos(t)ide analogues

Niro GA, Ippolito AM, Fontana R, Valvano MR, Gioffreda D, Iacobellis A, Merla A, Durazzo M, Lotti G, Di Mauro L, Andriulli A

J Viral Hepat. 2013 Jul;20(7):502-9. doi: 10.1111/jvh.12054. Epub 2013 Feb 6

Долгосрочные исходы хронического гепатита В (ХГВ) при продолжительной терапии нуклеоз(т)идными аналогами (НА) изучены слабо. Всего 121 анти-НВе-позитивный пациент был включен в программу проспективного наблюдения на фоне длительной (>36 месяцев) терапии НА. В ходе наблюдения анализировали элиминацию ДНК ВГВ, изменения схемы терапии и ее безопасность. Развитие цирроза, декомпенсированного заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) во время наблюдения являлись конечными точками, также как выживаемость без осложнений. На момент включения в исследование, 74 пациен-

та (61%) имели хронический гепатит (ХГ), у остальных был цирроз печени (ЦП). Уровни ДНК ВГВ >38 000 МЕ/мл отмечали у 103 пациентов. На момент начала наблюдения 79 ранее не получали НА. Назначали монотерапию ламивудином (n = 70) или другим НА (n = 51). Через 6 месяцев терапии исчезновение ДНК ВГВ отмечали у 88 пациентов (73%). Схема лечения была изменена у 52 пациентов вследствие вирусологического рецидива или слабого ответа. В среднем через 6 ± 3 лет, исчезновение виремии наблюдали у большинства пациентов. У 10 из 74 пациентов (13,5%) ХГ прогрессировал в ЦП, у 1 развилась ГЦК. Из 47 пациентов, имевших ЦП в начале наблюдения, ГЦК развилась у 14 (30%), декомпенсация печени — у 5 (11%). Выживаемость без осложнений составили через 5 и 10 лет соответственно 89,3% (95% CI, 81,7–96,9) и 75,6% (95% CI, 61,5–89,7) для пациентов с ХГ, и 70,2% (95% CI, 56,3–84,1) и 40,4% (95% CI, 16,9–63,9) для пациентов с ЦП.

Таким образом, продолжительная эффективная терапия НА меняет течение хронической ВГВ-инфекции, снижая вероятность развития ЦП и осложнений, но не гарантирует отсутствие развития ГЦК у пациентов с ЦП на момент начала терапии.

Мутации в участках *precore* и промотора *core* генома ВГВ ассоциированы с более высокой частотой сероконверсии по HBeAg, но с более редкой ремиссией заболевания у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих терапию нуклеоз(т)идными аналогами

Precore and core promoter mutants are associated with higher HBeAg seroconversion but low disease remission rates in HBV patients treated with nucleos(t)ide analogues

Zoutendijk R, Sonneveld MJ, Reijnders JG, van Vuuren AJ, Biesta P, Hansen BE, Boonstra A, Janssen HL

J Viral Hepat. 2013 May;20(5):322-7. doi: 10.1111/jvh.12033. Epub 2012 Dec 5

Сероконверсия по HBeAg у пациентов с ВГВ-инфекцией рассматривается как важное событие. Авторы определяли наличие мутаций в областях *precore* (PC) и промотора *core* (BCP) у 137 HBeAg-позитивных пациентов, получавших терапию нуклеоз(т)идными аналогами (НА). Анализ мутаций проводили с помощью набора

INNO-LiPA HBV PreCore assay (Innogenetics). Большинство пациентов с генотипами ВГВ, отличными от генотипа А, имели мутации в PC/BCP на момент включения в исследование (P = 0,02). Через 29 месяцев терапии у 45 пациентов была достигнута сероконверсия по HBeAg. Вероятность сероконверсии по HBeAg была выше у пациентов с мутациями в PC и/или BCP (P = 0,01). После сероконверсии по HBeAg, у пациентов с мутациями в BCP чаще наблюдали рецидив HBeAg (P = 0,07), а у пациентов с мутациями в PC реже наблюдалось снижение уровня ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (P = 0,07).

Количественный анализ HBsAg и HBeAg: корреляция между платформами Elecsys и Architect

Quantification of hepatitis B surface antigen and E antigen: correlation between Elecsys and Architect assays

Zhou B, Liu M, Lv G, Zheng H, Wang Y, Sun J, Hou J.

J Viral Hepat. 2013 Jun;20(6):422-9. doi: 10.1111/jvh.12044. Epub 2013 Mar 25

Количественное определение HBsAg и HBeAg и изменения их концентраций во время терапии рассматриваются в настоящее время как важный инструмент для прогноза исхода ВГВ-инфекции и эффективности противовирусной терапии. Авторы сравнивали рабочие характеристики двух тестов для количественного определения HBsAg и HBeAg — Elecsys и Architect. Концентрации HBsAg и HBeAg определяли параллельно на двух платформах в 1292 образцах сыворотки крови от пациентов с ХГВ. Количественные значения HBeAg в сыворотках калибровали относительно референсного международного стандарта Пауля Эрлиха (PEI). Генотип ВГВ определяли методом прямого секвенирования и последующего филогенетического анализа. В 1292 образцах распределение генотипов ВГВ было следующим: 514 (39,78%) генотип В, 776 (60,06%) генотип С, 2 (0,16%) генотип D. Количественные значения HBsAg и HBeAg, полученные в Architect и в Elecsys, значительно коррелировали (HBsAg: r = 0,939; HBeAg: r = 0,987), независимо от генотипа ВГВ и фазы терапии. Средние различия между значениями, полученными в двух платформах (\log_{10} [Elecsys] — \log_{10} [Architect]) составили 0,075 \log_{10} МЕ/мл для HBsAg и $-0,149 \log_{10}$ МЕ/мл для HBeAg.

Полученные результаты указывают на высокую степень корреляции между результатами тестов Elecsys и Architect для количественного

определения HBsAg и HBeAg, независимо от генотипа ВГВ. Тест обеих платформ могут применяться для мониторинга уровней HBsAg и HBeAg у пациентов с ХГВ.

Иммунизация прайм/буст с использованием ДНК-вакцины и аденовирусного вектора защищает от заражения ВГД при одновременном заражении ВГД и ВГВ сурков

Prime/Boost Immunization with DNA and Adenoviral Vectors Protects from Hepatitis D Virus (HDV) Infection after Simultaneous Infection with HDV and Woodchuck Hepatitis Virus

Fiedler M, Kosinska A, Schumann A, Brovko O, Walker A, Lu M, Johrden L, Mayer A, Wildner O, Roggendorf M

J Virol. 2013 May 1 [Epub ahead of print]

Суперинфекция ВГД у носителей ВГВ вызывает тяжелое заболевание печени с высокой частотой хронизации инфекции. В связи с этим крайне важно создание вакцины, защищающей носителей ВГВ от суперинфекции ВГД. Для защиты от заражения ВГД необходима индукция вирус-специфичных Т-клеток, так как антитела к двум белкам ВГД — р24 и р27, не способны нейтрализовать оболочку ВГД, образованную поверхностным белком ВГВ. У мышей ВГД-специфичный CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеточный ответ вырабатывался в ответ на ДНК-вакцину, экспрессирующую белок р27 ВГД. В следующем эксперименте семь сурков иммунизировали ДНК-вакциной с последующим бустером аденовирусным вектором, затем животных заражали одновременно ВГД и ВГВ сурков (WHV). Пять из семи иммунизированных сурков оказались защищенными от инфицирования ВГД, при этом, как и ожидалось, у животных развилась острая, самопрекращающаяся инфекция WHV. У двух животных, заразившихся ВГД, продолжительность виремии была короче по сравнению с невакцинированными животными в контрольной группе.

Таким образом, первичная иммунизация ДНК-вакциной с последующим бустером аденовирусным вектором защитила сурков от инфицирования ВГД при одновременном заражении (суперинфекции) ВГД и WHV. Необходимы дальнейшие эксперименты по оценке эффективности данного протокола иммунизации для защиты от суперинфекции ВГД.

Противовоспалительные цитокины, профиброгенные хемокины и развитие персистирующей ВГС-инфекции
Anti-inflammatory cytokines, pro-fibrogenic chemokines and persistence of acute HCV infection

Osburn WO, Levine JS, Chattergoon MA, Thomas DL, Cox AL.

J Viral Hepat. 2013 Jun;20(6):404-13. doi: 10.1111/jvh.12052. Epub 2013 Feb 6

Хемокины и цитокины играют ключевую роль в управлении иммунным ответом при вирусных инфекциях. Для персистирующей ВГС-инфекции характерно нарушение направленного против ВГС клеточного иммунного ответа, тогда как успешный контроль над инфекцией связан именно с анти-ВГС клеточным ответом. Чтобы определить, коррелируют ли уровни в плазме 19 хемокинов и цитокинов, управляющих Т-клеточным ответом, с исходом инфекции, авторы анализировали их концентрации у лиц из групп повышенного риска инфицирования ВГС с последующим проспективным наблюдением возможной ВГС-инфекции. Показатели определяли в двух группах лиц — элиминировавших ВГС и с персистирующей инфекцией в двух временных точках: (1) первый образец с виремией (начало виремии) и (2) последний образец с виремией в группе элиминировавших инфекцию и в те же сроки в группе с развившейся персистирующей инфекцией. В начале виремии повышение уровней провоспалительного фактора некроза опухоли α (TNF- α) в плазме наблюдали в группе элиминировавших ВГС, тогда как уровни противовоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-10 и IL-13) в плазме были выше в группе с персистирующей инфекцией. Уровни IL-13 коррелировали с уровнями IL-2 и IL-10 при начале виремии в группе с персистирующей инфекцией. На момент конца виремии у группы элиминировавших инфекцию, уровни эотаксина, хемоаттрактантного белка-4 макрофагов (MCP-4), IL-5 и IL-10 в плазме были выше в группе с персистирующей инфекцией.

Полученные результаты свидетельствуют о связи развития персистирующей инфекции с профилями противовоспалительных и профиброгенных хемокинов и цитокинов, при этом различия выражены на начальных этапах инфекции и сохраняются на протяжении острой инфекции.

Анализ вариантов ВГС генотипов 2 и 3 на фоне терапии теллапревиром продемонстрировал сходные профили резистентности у разных генотипов вируса

Analysis of genotype 2 and 3 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir demonstrates a consistent resistance profile across genotypes

De Meyer S, Ghys A, Foster GR, Beumont M, Van Baelen B, Lin TI, Dierynck I, Ceulemans H, Picchio G.

J Viral Hepat. 2013 Jun;20(6):395-403. doi:10.1111/jvh.12046. Epub 2013 Jan 10

Ранее была определена активность теллапревира в отношении ВГС генотипов 2 и 3 (G2, G3) у ранее не получавших терапию пациентов. Монотерапия теллапревиром оказалась эффективной против ВГС G2, но не против G3. В данной работе анализировали резистентные варианты вируса, возникшие на фоне терапии теллапревиром у пациентов с генотипами G2 и G3 ВГС. Пациенты рандомизированно получали в течение 2 недель теллапревир (монотерапия), теллапревир плюс пегинтерферон альфа-2а и рибавирин (тройная терапия или плацебо плюс пегинтерферон альфа-2а и рибавирин (контроль), с последующим курсом пегинтерферона/рибавирина 22–24 недели. Вирусологический рецидив определяли как повышение уровней РНК ВГС $>1 \log_{10}$ относительно надира, или РНК ВГС >100 МЕ/мл у пациентов, ранее достигших вирусной нагрузки <25 МЕ/мл. У 23 пациентов (47%) был генотип 2, и у 26 (53%) — генотип 3 ВГС. Вирусологический рецидив произошел в первые 2 недели терапии у 6 пациентов с G2 (66,7%; субтипы 2а и 2b) и у 3 пациентов с G3 (37,5%; все — субтип 3а), все пациенты получали монотерапию теллапревиром. Четыре пациента с вирусологическим рецидивом (три — G2, один — G3) в дальнейшем достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО). У всех пациентов с вирусологическим рецидивом и доступными результатами секвенирования были выявлены мутации, ассоциированные со сниженной восприимчивостью к теллапревиру, описанные для генотипа 1 ВГС. Новые, специфичные для G2/G3 мутации, ассоциированные с резистентностью к теллапревиру, выявлены не были. По-видимому, профиль резистентности к теллапревиру идентичен для генотипов 1, 2 и 3 ВГС. Несмотря на развитие вирусологического рецидива у пациентов на монотерапии вслед-

ствие резистентности, половина этих пациентов достигла УВО после добавления в схему лечения пегинтерферона/рибавирина, что подчеркивает важность применения комбинированной терапии.

Вызванное терапией исчезновение в плазме капсидного антигена ВГС позволяет прогнозировать вирусологический ответ по окончании терапии

Therapy-induced clearance of HCV core antigen from plasma predicts an end of treatment viral response

Tedder RS, Tuke P, Wallis N, Wright M, Nicholson L, Grant PR.

J Viral Hepat. 2013 Jan;20(1): 65–71

В процессе сборки вириона вирусные белки выделяются в плазму, и их количество отражает вирусную нагрузку в организме. Тест для определения капсидного антигена вируса гепатита С — ВГС (Architect hepatitis C virus [HCV] core antigen assay) является потенциальной альтернативой количественного определения РНК ВГС для определения ответа на терапию и прогноза ответа по окончании терапии (ООТ). Результат теста HCVp22Ag assay сравнивали со значениями вирусной нагрузки в 68 содержащих РНК образцах, собранных в период «серологического окна», и в 284 образцах, полученных до начала терапии и до 14 недели терапии рибавирином/интерфероном у 23 пациентов с ООТ, включая трех пациентов с рецидивом, у 20 пациентов без ООТ и у 11 пациентов, не получавших терапию. Отмечали хорошую корреляцию между значениями HCVAg и РНК ($r=0,86$). Среди получавших и не получавших терапию пациентов антиген ВГС в плазме выявляли в 51 из 54 случаев с уровнем вирусной нагрузки ВГС между 10^3 и 10^4 копий РНК МЕ/мл. Уровни антигенемии ВГС и уровни РНК в плазме достоверно отличались у пациентов с ООТ от значений у пациентов без ООТ уже начиная с третьего дня терапии. Положительная и отрицательная значимость для прогноза ООТ составила для снижения РНК ВГС $>2 \log$ и исчезновения HCVAg через 12 недель терапии 70% и 74%, 85% и 93%, соответственно.

Заключение: реактивность по HCVAg не зависела от генотипа ВГС и хорошо коррелировала с РНК ВГС. Отсутствие исчезновения HCVAg является таким же точным прогностическим маркером недостижимости ООТ, как и отсутст-

ствии исчезновения РНК ВГС через 12 недель терапии. Определение HCVAg оказалось удобной альтернативой количественному анализу РНК ВГС для прогноза успешности терапии гепатита С.

Улучшение нейрокогнитивной функции у пациентов, ответивших на противовирусную терапию хронического гепатита С

Improvement of neurocognitive function in responders to an antiviral therapy for chronic hepatitis C

Kraus MR, Schäfer A, Teuber G, Porst H, Paul K, Wollschläger S, Keicher C, Scheurlen M

Hepatology. 2013 Jan 8

Ранее была показана возможность ослабления нейрокогнитивной функции у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) даже до развития цирроза. Поскольку эта патология может быть обратимой после успешной противовирусной терапии, авторы анализировали в продолжительной динамике нейрокогнитивные параметры у 168 инфицированных ВГС пациентов, ответивших и неответивших на терапию пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином. Психометрический анализ нейрокогнитивной функции до и после терапии проводили с помощью компьютерного теста ТАР (комплекс тестов для оценки внимания). При тестировании через 12 месяцев после прекращения противовирусной терапии, у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) отмечали значительное улучшение трех из пяти показателей ТАР по сравнению с показателями до начала лечения (внимание, $P < 0,001$; общее внимание — зрительная задача, $P < 0,001$; рабочая память, $P < 0,001$). У пациентов, не избавившихся от инфекции, достоверные изменения всех пяти анализируемых нейрокогнитивных показателей отсутствовали ($0,194 < P < 0,804$). При обследовании после завершения терапии нейрокогнитивная функция была достоверно лучше у лиц, ответивших на противовирусную терапию по сравнению с неответившими.

Заключение: успешная эрадикация ВГС приводит к значительному улучшению внимания и нейрокогнитивного состояния, что свидетельствует об обратимости ослабления нейрокогнитивной функции, вызываемого хронической ВГС-инфекцией. Такой дополнительный терапевтический эффект противовирусной терапии ХГС позволяет рассматривать улучшение нейрокогнитивной функции как до-

полнительное показание к назначению терапии для пациентов с ХГС.

Выявление передачи вируса гепатита С с помощью ДНК масс-спектрометрии

Detection of hepatitis C virus transmission using DNA mass spectrometry

Ganova-Raeva LM, Dimitrova ZE, Campo DS, Yulin L, Ramachandran S, Xia GL, Honisch C, Cantor CR, Khudyakov YE

J Infect Dis. 2013 Jan 8

Авторы разработали новый основанный на применении масс-спектрометрии (МС) метод выявления случаев передачи ВГС. МС использовали для выявления продуктов сайт-специфичного разрезания молекул РНК, полученных от амплифицированных в ПЦР фрагментов генома ВГС. Было установлено, что пиковые профили МС (МСП) отражают вариации в геномной последовательности ВГС и составе популяции ВГС, присутствующей в каждом отдельном организме. Тестировали образцы сыворотки крови ($n=60$) от пациентов из 14 эпидемиологически подтвержденных вспышек и от пациентов, не имеющих никакой эпидемиологической связи ($n=25$), рассматривавшихся как контрольная группа. Филогенетические деревья, построенные по алгоритму объединения ближайших соседей на основании данных MSP, продемонстрировали 100% достоверность.

Заключение: анализ взаимосвязи случаев инфекции на основании пороговых значений, определенных для контрольной группы, продемонстрировал 100% чувствительность и 99,93% специфичность при выявлении случаев передачи инфекции. Метод MS является быстрым, производительным, воспроизводимым, экономически эффективным и удобным методом расследования случаев передачи патогенов.

Термостабильность семи генотипов ВГС в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

Thermostability of seven hepatitis C virus genotypes *in vitro* and *in vivo*

Doerrbecker J, Meuleman P, Kang J, Riebesehl N, Wilhelm C, Friesland M, Pfaender S, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E

J Viral Hepat. 2013 Jul;20(7):478-85. doi: 10.1111/jvh.12055. Epub 2013 Jan 17

ВГС передается преимущественно в результате контакта нарушенных кожных покровов с контаминированной кровью, что зачастую имеет

место при медицинских манипуляциях и при инъекционном употреблении наркотиков.

Представления о стабильности ВГС во внешней среде получены путем экстраполяции данных о стабильности вируса бычьей диареи или основаны на экспериментах с культивируемым штаммом ВГС генотипа 2a. Авторы сравнивали стабильность в окружающей среде и в диапазоне температур всех семи известных генотипов ВГС в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. При инкубации при комнатной температуре все генотипы ВГС проявили сходную стабильность в растворе, сохранив инфекционные свойства на протяжении 28 дней. Риск инфицирования ВГС некорректно оценивать на основании уровней

РНК ВГС, однако данные о стабильности вируса и риске передачи, полученные в экспериментах *in vitro*, коррелировали с инфекционными свойствами вируса, определенными в опытах с трансгенными мышами, которым были имплантированы гепатоциты человека. Вирус сохранял сниженную стабильность до 2 дней при 37°C, при этом инактивация ВГС всех генотипов происходила синхронно, по данным термодинамического анализа.

Полученные результаты свидетельствуют о сходной стабильности всех генотипов ВГС в окружающей среде. Полученные данные важны для оценки рисков передачи ВГС через объекты среды.

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 Encephalities» RAMS
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of
the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse

Информация о предстоящих конференциях

The Viral Hepatitis Congress 2013

26–28 сентября 2013

Франкфурт, Германия

Срок подачи тезисов: до 25 июня 2013

www.viral-hep.org

The Liver Meeting 2013

1–5 ноября 2013

Вашингтон, США

Срок подачи тезисов: до 23 сентября 2013

www.aasld.org

XIX Российская гастроэнтерологическая неделя

30 сентября – 2 октября 2013

Москва

Срок подачи тезисов: до 1 июня 2013

www.gastro.ru

VIII Монотематическая конференция «Хочу все знать о вирусных гепатитах»

13–14 декабря 2013

Москва

www.rsls.ru

20th International Symposium on Hepatitis C Virus

and Related Viruses

6–10 октября 2013

Мельбурн, Австралия

Срок подачи тезисов: до 12 июля 2013

www.wired.ivvy.com

7th Paris Hepatitis Conference

13–14 января 2014

Париж, Франция

www.aphc.info

Conference of the APASL

12–15 марта 2014

Брисбен, Австралия

Срок подачи тезисов: до 30 сентября 2013

www.apasl2014.com

United European Gastroenterology Week 2013

12–16 октября 2013

Берлин, Германия

Срок подачи тезисов: до 12 июля 2013

www.ueg.eu

The International Liver Congress

9–13 апреля 2014

Лондон, Великобритания

www.ilc-congress.eu

2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses

20–23 октября 2013

Шанхай, Китай

Срок подачи тезисов: до 8 июля 2013

www.hbvmeeting.org

5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association

18–21 марта 2015

Сингапур

www.aphpba2015.com

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;
 - ж) 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. Шахильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2005. — 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
moroz38@gmail.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного оригинал-макета в

ООО «Издательско-полиграфическая компания Информкнига»

141231, Московская обл., Пушкинский район,

Поселок сельского типа Лесной, ул. Пушкина, д. 8, корпус А