

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 (Баку, Азербайджан)

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

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 (Вильнюс, Литва)

А.Г. Анджапаридзе (Тбилиси, Грузия)

Н.П. Блохина (Москва)

Э.Ш. Боцвадзе (Тбилиси, Грузия)

С.О. Вязов (Россия; Эссен, Германия)

Б.А. Герасун (Львов, Украина)

Н.И. Громова (Москва)

Ж.А. Дробенюк (Атланта, США)

С.В. Жаворонок (Гомель, Республика Беларусь)

И.А. Карпов (Минск, Республика Беларусь)

А.А. Ключарева (Минск, Республика Беларусь)

Ю.Ю. Кусов (Любек, Германия)

К.К. Кюрегян (Москва)

Л. Магниус (Стокгольм, Швеция)

Г. Мироджов (Душанбе, Таджикистан)

Е.Ю. Малинникова (Москва)

Х. Нордер (Стокгольм, Швеция)

М. Рогендорф (Эссен, Германия)

Д. Шувал (Иерусалим, Израиль)

## Содержание

### Table of contents

#### Заметки главного редактора ..... 3

*М.И. Михайлов*

*Notes of the editor-in-chief*

*M.I. Mikhailov*

#### Гепатит А: 20-летний путь от селективной до плановой вакцинации против этой инфекции в отдельных зарубежных странах и регионах России ..... 5

*И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, О.Н. Ершова, В.А. Хасанова, И.Н. Лыткина, Н.И. Шулакова, В.В. Романенко, А.И. Юровских*

*Hepatitis A. 20 years on the way from selective to generalized vaccination against this infection in some Russian regions and foreign countries*

*I.V. Shakhgil'dian, M.I. Mikhailov, O.N. Ershova, V.A. Hasanova, I.N. Lytkina, N.I. Shulakova, V.V. Romanenko, A.I. Yurkovskih*

#### Лекции и обзоры

*Lectures and reviews*

#### Взаимозаменяемость инaktivированных вакцин против гепатита А ..... 8

*К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов*

*Interchangeability of inactivated vaccines against hepatitis A*

*K.K. Kyuregyan, M.I. Mikhailov*

#### Оригинальные исследования

*Original studies*

#### Отечественная вакцина против гепатита А нового поколения ..... 12

*М.А. Мунтянова, Ю.В. Немцов, Н.И. Крюк, В.В. Яшин, А.Г. Куслий, Т.Е. Маева, Л.А. Кедич, Е.Д. Золина, Ю.Л. Андреев*

*New generation of domestic hepatitis A vaccine*

*M.A. Muntjanova, Y.V. Nemtsov, H.I. Krjuk, V.V. Yashin, A.G. Kusliy, T.E. Mayeva,*

*L.A. Kedich, E.D. Zolina, Y.L. Andreev*

#### Особенности развития дисплазии гепатоцитов и ее диагностическая роль при хроническом HBeAg-негативном гепатите В ..... 20

*И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова*

*Peculiarities of hepatocyte dysplasia development and its diagnostic role in chronic HBeAg-negative hepatitis B*

*I.A. Pravdolyubova, O.P. Dudanova*

#### Тезисы X Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика ..... 26

*Abstracts of the 10<sup>th</sup> Russian theoretical and practical conference with international participation «Viral hepatitis. Epidemiology, diagnostics, treatment and prophylaxis»*

#### Список авторов ..... 50

*Authors*

## Заметки главного редактора

Уважаемые читатели! Нас постигла невосполнимая утрата. Ушел из жизни выдающийся ученый, замечательный наставник, прекрасный человек Иосиф Васильевич Шахгильдян.

23 августа 2013 года ему должен был исполниться 81 год. Пяти дней не дожил он до этой даты...

Выпускник 2-го Московского медицинского института, всю жизнь проработал он в институте вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. В 1962 году И.В. Шахгильдян защитил кандидатскую диссертацию, в 1981 году — докторскую диссертацию, в 1981 году стал руководителем лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов. Его исследования в области эпидемиологии, клинических особенностей и профилактики вирусных гепатитов давно вошли в научный оборот, признаны международным научным сообществом. Жизни миллионов людей были спасены благодаря программам контроля и профилактики вирусных гепатитов, осуществленных лично им и его учениками.

Иосиф Васильевич много сил отдавал педагогической работе. Профессор, академик РАЕН, член-корреспондент РАМН, Заслуженный деятель науки России, он пользовался неоспоримым авторитетом и огромным уважением у своих многочисленных учеников, ставших кандидатами и докторами медицинских наук. Его лекции, прочитанные с ораторским мастерством, вызывали неизменный интерес, имели большой успех у широкой аудитории практических врачей.

Неравнодушный человек, Иосиф Васильевич был общественным деятелем — членом правления Всероссийского научно-практического Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, членом редколлегии журнала «Вопросы современной педиатрии», двух информационных медицинских бюллетеней, членом редколлегии нашего журнала «В мире вирусных гепатитов».

Конечно, нам остались его труды — научные монографии, статьи, методические рекомендации. Но его уже нет с нами и с этим трудно смириться. Мы простились навсегда с его интеллигентностью, порядочностью, доброжелательностью. Мы не услышим больше его остроумных шуток, не увидим искрящихся добротой глаз...

17—19 сентября сего года состоится юбилейная X Российская научно-практическая конференция «Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». На ней выступят и зарубежные ученые. Конференция подведет итоги двадцатилетней работы медицинского форума, который на протяжении этих лет являлся значительным событием отечественной науки и практического здравоохранения. В течение двадцати лет Иосиф Васильевич Шахгильдян был непререкаемым деятельным и заинтересованным участником наших конференций. Его доклад был включен в программу и X конференции, которую мы посвящаем его памяти.

Публикуя в журнале материалы конференции, мы открываем его публикацией И.В. Шахгильдяна, к трудам которого всегда будем обращаться, которого всегда будем помнить.

В разделе «Лекции и обзоры» представлена работа, подготовленная К.К. Кюрегяном и М.И. Михайловым — «Взаимозаменяемость инактивированных вакцин против гепатита А» (*ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН», Москва*). Сегодня, когда вакцинация против гепатита А становится рутинной, возникают вопросы, на которые необходимо дать четкий, научно обоснованный ответ. Один из таких вопросов — возможна ли взаимозаменяемость вакцин против гепатита А в процессе вакцинального цикла? В данном обзоре представлены результаты сравнительных испытаний инактивированных вакцин против гепатита А, проводившихся в Китае, США, Чили, Турции и Великобритании, а также данные о взаимозаменяемости этих вакцин при введении второй, бустерной дозы.

Раздел «Оригинальные исследования» включает две статьи: «Отечественная вакцина гепатита А нового поколения», авторы:

Мунтянова М.А., Немцов Ю.В., Крюк Н.И., Яшин В.В., А.Г. Куслий, Т.Е. Маева, Л.А. Кедич, Е.Д. Золина, Ю.Л. Андреев (*Закрытое акционерное общество «Вектор-БиАльгам», Кольцово, НСО, Россия*) и «Особенности развития дисплазии гепатоцитов и ее диагностическая роль при хроническом HBeAg-негативном гепатите В» авторы: И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова (*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионально-*

го образования «Петрозаводский государственный университет»).

В работе, посвященной вакцине гепатита А, приводятся фактические данные о результатах усовершенствования этого отечественного препарата. Более чем за двадцатилетний прошедший с момента ее разработки срок необходимость ее усовершенствования очевидна. Внедрение отечественной вакцины против гепатита А нового поколения позволит шире проводить мероприятия по профилактике гепатита А.

При исследовании особенностей развития дисплазии при хроническом HBeAg-негативном гепатите В авторам удалось получить интересные результаты. Установлено, что при HBeAg-негативном гепатите В мелкоклеточная дисплазия гепатоцитов встречалась в 6,7 раз чаще, чем крупноклеточная. В результате было сделано важное заключение: «уровни мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов прямо зависят от лабораторных и ги-

стологических показателей некровоспаления и могут быть использованы в качестве косвенных маркеров воспаления и фиброза ткани печени при HBeAg-негативном хроническом гепатите В».

В журнале опубликованы тезисы, которые поступили в оргкомитет конференции. Исследователи из России (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Кызыл, Уфа, Воронеж, Петрозаводск), Белоруссии, Украины представили собственные результаты охватывающие вопросы этиологии, диагностики, профилактики и лечения вирусных гепатитов. Мы ожидаем, что наблюдения и выводы, которыми докладчики познакомят участников конференции, обогатят современную науку о вирусных гепатитах.

В подготовке конференции принимали участие сотрудники многих учреждений, отечественные и зарубежные организации и фирмы. Всем приносим нашу благодарность (смотри 4 страницу обложки журнала).

С уважением,  
Михаил Михайлов

## Гепатит А: 20-летний путь от селективной до плановой вакцинации против этой инфекции в отдельных зарубежных странах и регионах России

**И.В. Шахгильдян**, М.И. Михайлов, О.Н. Ершова, В.А. Хасанова, И.Н. Лыткина,  
Н.И. Шулакова, В.В. Романенко, А.И. Юровских

*ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва;  
ФГБУ «НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва;  
Управление Роспотребнадзора по Москве;  
Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области*

Гепатит А (ГА) сохраняет в России важное социально-экономическое значение, занимая доминирующее положение в этиологической структуре острых вирусных гепатитов (55,3% — 2009 г., 62,1% — 2012 г.). После отчетливого снижения в последние годы показателей заболеваемости ГА (с 79,5 на 100 тысяч населения в 2001 г. до 4,3 — в 2011 г.) в 2012 г. эти показатели выросли на 27% (среди детей — на 30%), что значительно выше многих стран Европы и США. При этом в отдельных регионах Российской Федерации (РФ) показатели заболеваемости ГА были значительно выше общероссийского (в Астраханской области — 22,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>; в Республике Дагестан — 50,6; в Республике Тыва — 96,8).

Актуальность проблемы ГА в настоящее время определяют не только выраженный рост заболеваемости ГА в 2012 г., но существенное увеличение среди взрослого населения в первом десятилетии XXI в. большой когорты лиц, не имеющих в крови антител к вирусу ГА (ВГА) и, следовательно, восприимчивых к этому вирусу (по данным С.Л. Мукомолова с соавт., в Санкт-Петербурге таких лиц в возрасте 20–29 и 30–39 лет в 2009 г. по сравнению с 1999 г. стало соответственно в 3,1 и 2,8 раз больше). Кроме этого сохраняются заметные дефекты в состоянии коммунального хозяйства (прежде всего в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой в связи с изношенностью водопроводных и канализационных сетей); имеет место резкая активизация миграционных процессов (ГА по праву отнят к «болезням путешественников»); рост случаев наслоения ГА на хронические заболевания печени, а также большой экономический ущерб, наносимый ГА.

В настоящее время наши возможности реально повлиять как на первое звено эпидемического процесса ГА (источники инфекции), так

и на второе (пути и факторы ее передачи) достаточно ограничены. Это связано с тем, что и сегодня сохраняются большие трудности в ранней диагностике ГА (до сих пор диагностика этой инфекции «остается на уровне мамы» и осуществляется лишь с появлением желтухи, хотя выделение вируса во внешнюю среду (как показали результаты нашей работы в очагах ГА — в детских садах) имеет место уже в последние дни инкубации и в преджелтушном периоде или в первые дни болезни у больных с безжелтушной формой, которые значительно преобладают по частоте. Конечно, устранение имеющихся заметных дефектов в состоянии коммунального хозяйства способно предотвратить большое число заболевших ГА (и эта работа нуждается в серьезном продолжении), но его трудно осуществить в короткие сроки без значительных финансовых затрат. В связи с этим, несомненно, что в профилактике ГА наиболее эффективным мероприятием является вакцинация.

Рождение вакцин против ГА — большое достижение медицинской науки. В РФ в настоящее время применяют 4 инактивированных вакцины против ГА («Хаврикс», созданной первой в 1992 г. фирмой ГлаксоСмитКляйн и с 2008 г. производимая в России; в дальнейшем появились французская вакцина «Аваксим», американская «Вакта» и отечественная «Геп-А-ин-ВАК», разработанная под руководством академика РАМН М.С. Балаяна и используемая в практике с 1997 г.). Все эти вакцины получены путем культивирования ВГА на определенных культурах тканей с последующей его инактивацией. Отечественная вакцина до недавнего времени по иммуногенности отличалась от зарубежных препаратов, но после ее модернизации в 2009 г. и включения полиоксидония этот недостаток во многом удалось устранить.

Применяют двукратное введение вакцин против ГА, что обеспечивает длительную (до 25 лет) защиту от этой инфекции. Обычно их вводят с интервалом в 6 месяцев, но для некоторых из них (например, при использовании вакцины «Хаврикс» этот интервал может быть удлинён до 60 месяцев). Многочисленными исследованиями доказана безопасность и слабая реактогенность используемых вакцин против ГА, отсутствие при их введении поствакцинальных осложнений. Первоначально эти вакцины применяли селективно (в России с 2001 г. по эпидемическим показаниям). Иммунизировали лиц, составляющих «группы риска», с большой эффективностью их применяли для купирования вспышек ГА (что позволило полностью исключить использование для этой цели иммуноглобулина). Результаты применения вакцины «Хаврикс» для быстрого купирования вспышки среди российских миротворцев, находившихся в Косове в 1999 г., и в Москве в 2010 г., а также других вакцин во время вспышки этой инфекции в Нижнем Новгороде, наводнении в Краснодарском крае и др. убедительно доказали это. Во многом успех купирования вспышек ГА при своевременном проведении вакцинации связан с быстрым (уже на 10–12 день) появлением в крови у большинства привитых специфических антител в защитной концентрации, что даёт возможность опередить сроки развития у них инфекционного процесса.

Вместе с тем как показал опыт использования селективной иммунизации против ГА в Москве, Свердловской области, других регионах России при таком построении работы по вакцинопрофилактике эффективно повлиять на уровень заболеваемости этой инфекции не удастся. В связи с этим в ряде зарубежных стран (Израиле, США, Аргентине, Белоруссии и др.), а затем и в отдельных регионах России для эффективного контроля за ГА перешли от селективной к плановой вакцинации (как правило, среди детей). Начатая в Израиле в 1999 г. иммунизация против ГА детской дозой вакцины «Хаврикс» всех детей в возрасте 18 и повторно 24 месяца привела к снижению показателей заболеваемости в стране с  $50,4^{0/0000}$  до 2,2 — в 2002 г. и 1,1 — в 2006 г. (причем эти показатели уменьшились и среди непривитых в более старших возрастных группах). В США после проведения в 1996–2005 гг. селективной вакцинации против ГА была введена в 2006 г. двукратная плановая иммунизация детей в возрасте 12 и 23 месяца, что позволило уменьшить

показатели заболеваемости в стране до  $0,9^{0/0000}$  в 2008 г. Введение в 2003 г. в Белоруссии плановых прививок против ГА шестилетних детей привели в 2005–2006 гг. к значительному снижению показателей заболеваемости во всех возрастных группах, в группе привитых уже в 2006 г. случаев ГА зарегистрировано не было. Следует отметить, что реализация в Аргентине плановой вакцинации против ГА детей, начиная с двенадцатимесячного возраста, привела к ежегодной экономии 23 млн. долларов США. Не случайно проведенная в США в декабре 2007 г. международная конференция пришла к выводу, что настало время глобального контроля за ГА проведением универсальной массовой вакцинации против этой инфекции.

В России вакцинация против ГА была введена в 2001 г., а затем и в 2011 г. в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Однако целый ряд регионов (Свердловская область в 2008 г., Москва — в 2009 г., затем Тюменская, Ярославская, Оренбургская области — в 2010–2011 гг.) включили иммунизацию против ГА в свои региональные календари прививок (наряду с вакцинацией против ветряной оспы, пневмококковой, папилломавирусной инфекций). Естественно, в этих регионах первоначально проводили лишь селективную иммунизацию против ГА (в Свердловской области в 1999–2002 гг.), что не приводило к существенному снижению показателей заболеваемости. В 2003 г. в этой области перешли на вакцинацию детей 6–7 лет во всех муниципальных образованиях за счет областного и муниципальных бюджетов, а также средств работодателей и отдельных граждан. В результате показатели заболеваемости ГА уменьшились в области с  $47^{0/0000}$  в 2003 г. до 3,5 — в 2008 г. (к этому времени было вакцинировано 70,4% детей 7–9 лет). Естественно, наличие в области в этот период такого снижения этих показателей создавало представление о полном эпидемическом благополучии в отношении ГА. Однако сохранение дефектов в состоянии коммунального (прежде всего в качестве питьевой воды), значительное увеличение числа лиц, восприимчивых к вирусу ГА, рост миграционных процессов, делали обоснованным продолжение принятой стратегии контроля за ГА. В ноябре 2008 г. в Свердловской области был принят новый региональный календарь профилактических прививок, согласно которому была продолжена двукратная вакцинация детей против ГА, но уже в возрасте 20 и

30 месяцев (в этой возрастной группе частота обнаружения в крови анти-ВГА была наименьшей). Уже в 2009 г. показатели заболеваемости ГА в области были самыми низкими за все время регистрации этой инфекции ( $2,8^{0/0000}$ ). Одновременно было продолжено проведение прививок против ГА серонегативных взрослых лиц, составляющих группы риска (83,6–96,7% населения было охвачено прививками на 1 января 2011 г.). У 96,7% вакцинированных против ГА в этих группах были выявлены анти-ВГА в защитной концентрации. В период проведения плановой вакцинации ни одного случая ГА среди привитых зарегистрировано не было. Используемые вакцины (77% — «Хаврикс», 20% — «Ген-А-ин-ВАК» и 3% — «Аваксим») были слабо реактогенными, поствакцинальные осложнения отсутствовали. Продолжение принятой в области стратегии проведения вакцинации против ГА до снижения показателя заболеваемости до одного случая на 100 тысяч населения становится вполне реальной.

В Москве после проведения в 2000–2008 гг. селективной вакцинации против ГА (с 2000 г. — лиц, имевших в очагах контакт с заболеванием ГА, с 2005 г. — работников из групп риска) в январе 2009 г. была начата двукратная плановая

иммунизация против этой инфекции детей 3–6 лет, посещающих дошкольные учреждения. Всего в столице в 2004–2010 гг. было привито против ГА 195 432 человека, в том числе 82 500 детей (в 2012 г. соответственно 46 511 и 19 413 человек). В результате было отмечено снижение показателей заболеваемости ГА до  $3,5^{0/0000}$  в 2011 г. (в 2001 г. показатель составил  $57,3^{0/0000}$ ). Среди привитых случаев этой инфекции зарегистрировано не было. Затраты на вакцинацию против ГА предотвратили в 2,5 раза больший экономический ущерб от этого заболевания.

Плановая вакцинация против ГА в РФ набирает темпы, но их нельзя признать достаточными и они нуждаются в ускорении. На всех конгрессах педиатров России в 2010–2013 гг., многих научно-практических конференциях в регионах, заседании Общественной палаты в июне 2009 г. было поддержано предложение о скорейшем расширении отечественного календаря профилактических прививок, включение в этот календарь вакцинации против ГА. Накопленный за рубежом и в ряде регионов России серьезный опыт проведения плановой иммунизации против этой инфекции убедительно свидетельствует о ее эффективности, необходимости скорейшего решения этого вопроса.

## Взаимозаменяемость инaktivированных вакцин против гепатита А

К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов

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

**Краткий обзор** Вакцинация против гепатита А (ГА) является одним из важнейших инструментов контроля данной инфекции. В данном обзоре представлены результаты сравнительных испытаний инaktivированных вакцин против ГА разных производителей, проводившихся в Китае, США, Чили, Турции и Великобритании. Для представленных на мировом рынке инaktivированных вакцин Avaxim, Havrix и Vaqta продемонстрированы сходные иммуногенность и безопасность, а также взаимозаменяемость данных вакцин при введении второй, бустерной дозы.

**Ключевые слова:** вакцины против гепатита А, иммуногенность, безопасность, сравнительные испытания

### Abstract

#### Interchangeability of inactivated vaccines against hepatitis A

К.К. Kyuregyan, M.I. Mikhailov

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

Vaccination against hepatitis A (HepA) is one of the most important tools to control this infection. This review summarizes the results of comparative studies of inactivated vaccines against HepA from different manufacturers, which were performed in China, U.S., Chile, Turkey and the UK. Similar immunogenicity, safety, and interchangeability when administered to a second (booster) dose were demonstrated for currently available worldwide inactivated vaccines Avaxim, Havrix and Vaqta.

**Key words:** hepatitis A vaccines, pediatric, immunogenicity, safety, comparative study

Тяжесть протекания гепатита А (ГА) увеличивается с возрастом. У детей в возрасте до 5 лет эта инфекция протекает преимущественно бессимптомно, тогда как у подростков и взрослых в большинстве случаев развивается клинически манифестное острое поражение печени. Во многих регионах мира (России, Китае, Южной Америке) на протяжении последних 20 лет наблюдается снижение циркуляции вируса гепатита А (ВГА) в результате улучшения санитарно-гигиенических условий. Как следствие, в этих странах увеличивается доля молодых взрослых, восприимчивых к ГА, не перенесших эту инфекцию в детстве. Именно в таких регионах с переходной эндемичностью контроль за ГА может достигаться с помощью программ массовой вакцинации [1].

Вакцинация против ГА обеспечивает эффективную и продолжительную защиту. В настоящее время доступны несколько высокоэффективных инaktivированных вакцин против ГА: Avaxim (штамм GBM, Sanofi Pasteur), Havrix (штамм NM175, GlaxoSmithKline), Vaqta (штамм CR326F, MSD). Несмотря на то, что одна доза вакцины обеспечивает иммунитет против ГА на протяжении нескольких лет, производители

инaktivированных вакцин рекомендуют введение второй, бустерной дозы вакцины через 6–36 месяцев для формирования продолжительной защиты [1]. Для вакцинопрофилактики ГА важными вопросами являются иммуногенность и безопасность разных инaktivированных вакцин против ГА, а также их взаимозаменяемость при введении второй, бустерной дозы вакцины.

Чтобы ответить на эти вопросы, в 2007–2008 гг. в рамках регистрационного испытания в Китае было проведено сравнительное исследование двух, наиболее распространенных на мировом рынке, инaktivированных вакцин — HAVRIX 720 и AVAXIM 80U Pediatric. Основной целью исследования явилось определение сравнительной иммуногенности и безопасности при вакцинации младенцев, детей и подростков [2]. Ранее, результаты сероэпидемиологических исследований, проводившихся в 1990–2005 годах в Китае, позволили отнести эту страну к регионам с переходной, или промежуточной, эндемичностью в отношении гепатита А. Наиболее восприимчивыми к ГА являются лица в возрасте от 15 до 35 лет [3]. В данном открытом, рандомизированном, одноцентровом



исследовании участвовали 720 здоровых испытуемых с негативной реакцией на антитела к вирусу гепатита А (анти-ВГА) в возрасте с 12 месяцев до 15 лет. Участники были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали либо AVAXIM 80U Pediatric, либо HAVRIX 720, а затем ревакцинацию той же вакциной через 6 месяцев. Первичной конечной точкой при оценке иммуногенности в этом исследовании было количество испытуемых, у которых через 4 недели после бустерной вакцинации концентрация анти-ВГА была  $\geq 20$  мМЕ/мл. Вторичной конечной точкой иммуногенности был уровень анти-ВГА через 4 недели после бустерной вакцинации.

Оценка безопасности в данном исследовании включала непосредственные эпизоды в течение 30 минут после каждой вакцинации; ожидаемые реакции в месте инъекции с момента фиксации исходных данных до 7-го дня после каждой вакцинации (эритема, опухание и болезненность у испытуемых в возрасте от 12 до 23 месяцев и боль у испытуемых 2–15 лет); ожидаемые соматические реакции с момента сбора исходных данных до 7-го дня после каждой вакцинации (повышение температуры, рвота, аномальный плач, сонливость, потеря аппетита и раздражительность у испытуемых 12–23 месяцев и повышение температуры, головная боль, недомогание и миалгии у испытуемых 2–15 лет); неожиданные отрицательные реакции после вакцинации в период времени до следующего посещения; и любые существенные отрицательные эпизоды.

В ходе исследования 479 испытуемых в группе AVAXIM 80U Pediatric и 239 — в группе HAVRIX 720 получили одну дозу вакцины; 457 испытуемых из группы AVAXIM 80U Pediatric и 229 испытуемых из группы HAVRIX 720 прошли полную схему вакцинации, состоящую из 2-дозового протокола. Полная процедура анализа, которая учитывала всех испытуемых, получивших минимум 1 вакцинацию и имевших серонегативную реакцию на HAV в начале исследования, включала 478 испытуемых в группе AVAXIM 80U и 239 испытуемых в группе HAVRIX 720. Процедура анализа безопасности, которую прошли все испытуемые, кто получил минимум 1 вакцинацию и для кого были собраны данные по безопасности, охватила 479 и 239 испытуемых, соответственно. Наконец, анализ в соответствии с протоколом был проведен у 454 и 226 испытуемых. Во всей анализируемой популяции высокие титры анти-ВГА были выявлены в обеих группах через 1 месяц после бустерной вакцинации. Среднее геометрическое титров, полученное в исследовании с AVAXIM 80U

Pediatric, было выше значений, полученных с HAVRIX, как в целом, так и для каждой возрастной группы отдельно [2]. Ранее было показано, что для гуморального ответа на вакцину AVAXIM характерна более быстрая кинетика антителообразования по сравнению с HAVRIX [4,5,6]. В этих исследованиях лица, вакцинированные AVAXIM, быстрее достигали положительного результата определения анти-ВГА по сравнению с иммунизированными вакциной сравнения.

Сравнительный анализ безопасности, проведенный в данном исследовании Cheng Li с соавторами, показал, что обе вакцины переносились хорошо, имели схожий коэффициент заболеваемости и тип поствакцинных реакций. Ни один из неожиданных отрицательных эпизодов (в основном классические заболевания детского периода жизни) не считался относящимся к вакцинации, и ожидаемые реакции были, как правило, скоротечными и легко переносимыми. Тяжелых ожидаемых реакций на месте инъекций не было, а несколько тяжелых ожидаемых соматических реакций были связаны с такими неожиданными событиями, как тонзиллит и простуда [2]. Таким образом, результаты открытого, рандомизированного исследования показали, что AVAXIM 80U Pediatric является высокоиммуногенной вакциной при назначении ее здоровым младенцам, детям и подросткам в качестве первичной вакцинации с последующей бустерной иммунизацией через 6 месяцев; не уступающей вакцине HAVRIX 720 в отношении профилей серопротекции и переносимости.

Сходные эффективность и безопасность разных инактивированных вакцин против ГА позволяют предполагать их взаимозаменяемость, то есть возможность проведения бустерной иммунизации другой инактивированной вакциной, отличной от применявшейся при первичной иммунизации. В настоящее время накоплено достаточно свидетельств в пользу взаимозаменяемости инактивированных вакцин против ГА, полученных в рандомизированных исследованиях, проводившихся в разных регионах мира.

В Турции в ходе рандомизированного клинического исследования 424 серонегативного по анти-ВГА ребенка в возрасте от 1 до 15 лет получали первую дозу одной из трех вакцин — Avaxim 80, Havrix 720 и Vaqta 25, с последующей через 6 месяцев бустерной дозой той же вакциной или Avaxim 80. Для всех трех вакцин была продемонстрирована высокая иммуногенность и безопасность. Достоверные различия в средних геометрических титров анти-ВГА в группах,

получавших две дозы одной и той же вакцины, по сравнению с получавшими разные вакцины, отсутствовали. Таким образом, авторами был сделан вывод о возможности применения Avaxim 80 в качестве второй дозы после первичной иммунизации вакцинами Havrix 720 и Vaqta 25 [7].

Сходное по дизайну исследование было проведено в Чили, стране, которая также относится к регионам с переходной эндемичностью в отношении ГА. В рандомизированном исследовании 332 серонегативных по анти-ВГА ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет получали с интервалом 6 месяцев две дозы Avaxim 80, две дозы Havrix 720, или Havrix 720, а затем Avaxim 80 в качестве бустерной дозы. Средние геометрические титров составили 4008 мМЕ/мл после двух доз Havrix 720, 8537 мМЕ/мл после двух доз Avaxim 80, и 7144 мМЕ/мл у детей, получавших первую дозу Havrix 720, а вторую — Avaxim 80. Переносимость всех трех схем иммунизации была сходной. Авторами было сделано заключение о возможности завершения с помощью вакцины Avaxim схемы вакцинации, начатой вакциной Havrix [8].

В другом исследовании в Китае Z.L. Zhang с соавторами было проведено исследование возможности взаимозаменяемости вакцины Havrix и инактивированной вакцины местного производства — Healive [9]. В анализ были включены 267 серонегативных по анти-ВГА ребенка в возрасте 1,5–6 лет, рандомизированно получавших с интервалом 6 месяцев вакцины по одной из 4 схем: Healive–Healive; Healive–Havrix; Havrix–Healive или Havrix–Havrix. Через 1 месяц после бустерной дозы вакцины частота сероконверсии составила 100% во всех четырех группах. Среднее геометрическое титров после двух доз вакцины Healive составило 8905,5 мМЕ/мл по сравнению с 1900,9 мМЕ/мл после двух доз Havrix ( $P < 0.001$ ). Среднее геометрическое титров в группе Healive–Havrix составило 3275,8 мМЕ/мл по сравнению с 4165,8 мМЕ/мл в группе Havrix–Healive ( $P = 0,058$ ). Различия по спектру и частоте развития поставкцинальных реакций отсутствовали. Таким образом, обе вакцины продемонстрировали возможность взаимозаменяемости при вакцинации здоровых детей.

В двух исследованиях, проводившихся в США, была продемонстрирована взаимозаменяемость вакцин Havrix и Vaqta. В первом, двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, 537 здоровых взрослых в возрасте 18–53 лет получали в качестве второй дозы Havrix или Vaqta через 24 или 52 недели после первичной иммунизации вакциной Havrix [10]. Частота достижения серологи-

ческого ответа на бустерную дозу той и другой вакцины была сходной (86,1% для Vaqta против 80,1% для Havrix). Среднее геометрическое титров также достоверно не различалось: 3274 мМЕ/мл для Vaqta против 2423 мМЕ/мл для Havrix. Полученные результаты показали, что схема вакцинации, при которой после первой дозы вакцины Havrix дается бустерная доза вакциной Vaqta, переносится нормально и является высокоиммуногенной.

Во втором рандомизированном исследовании, проводившемся в США, 201 доброволец проходил с интервалом 26 недель одну из следующих четырех схем вакцинации: Havrix–Havrix; Havrix–Vaqta; Vaqta–Havrix or Vaqta–Vaqta [11]. Было показано, что в результате применения вакцины Vaqta титры анти-ВГА достоверно выше по сравнению с вакциной Havrix, хотя значение высоких титров анти-ВГА с точки зрения длительности сохранения протективного не установлено. Иммунизация двумя разными вакцинами переносилась хорошо и приводила к выработке высоких титров анти-ВГА, особенно когда в качестве бустерной дозы применяли вакцину Vaqta [11].

Взаимозаменяемость вакцин Vaqta и Avaxim была продемонстрирована в рандомизированном исследовании среди 127 взрослых добровольцев, проводившемся в Великобритании [12]. Через 6 месяцев после первичной иммунизации, проводившейся вакциной Avaxim, рандомизированно проводили бустерную иммунизацию вакциной Vaqta или Avaxim. До проведения бустерной иммунизации все участники были серопозитивными. Среднее геометрическое титров возрастало с 496 до 7262 мМЕ/мл через 1 месяц после бустера вакциной Vaqta, и с 325 до 5131 мМЕ/мл через 1 месяц после бустера вакциной Avaxim. Обе вакцины переносились хорошо, местные реакции отмечались у 20,3% лиц, получавших Vaqta, по сравнению с 39,7% получавших Avaxim. Системные реакции наблюдали у 15,6% получавших Vaqta и 14,3% получавших Avaxim. Авторами было сделано заключение о возможности применения вакцины Vaqta для бустерной дозы после первичной иммунизации вакциной Avaxim [12].

Помимо моновалентных вакцин против ГА, возможность взаимозаменяемости показана и для вакцин Avaxim и Vaqta, применяемых в качестве бустерной дозы после первичной иммунизации комбинированной вакциной против брюшного тифа и гепатита А (Viatim™/Vivaxim™, Санофи Пастер) [13]. В данном исследовании 120 взрослых добровольцев были рандомизированно разделены на три группы: участники из первой группы (группа сравне-

ния) получали обе дозы вакцины Avaxim ( $n = 40$ ), участники из второй группы получали Viatim (комбинированную вакцину), затем Avaxim ( $n = 41$ ), и участники из третьей группы получали Viatim, затем Vaqta ( $n = 39$ ). Через месяц после бустерной вакцинации средние геометрические титров анти-ВГА у лиц, получавших первую дозу вакцины Viatim, не отличались от таковых у вакцинированных моновалентной вакциной Avaxim. Все вакцины переносились хорошо. Таким образом, комбинированная вакцина Viatim может применяться для первичной иммунизации против ГА с последующей бустерной иммунизацией вакцинами Avaxim или Vaqta, поскольку протективные свойства такой схемы сходны с таковыми при введении двух доз вакцины Avaxim [13].

На основании накопленных данных о взаимозаменяемости инактивированных вакцин против ГА, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает в своей позиции по вакцинам против ГА, что «...Инактивированные вакцины против гепатита А разных производителей, в том числе комбинированные вакцины против гепатита А, являются взаимозаменяемыми» [1]. Такая взаимозаменяемость инактивированных вакцин против ГА является важным преимуществом при проведении программ массовой иммунизации, а также при экстренной вакцинопрофилактике, когда в силу разных причин завершение курса вакцинации идентичной вакциной может быть затруднено.

## Литература

- [1] World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012 // *Wkly Epidemiol Rec.* – 2012. – Vol.87. – P.261–276.
- [2] Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 // *Vaccine.* – 2010.

- Vol.28. – P.6653–6657.
- [3] Li RC, Li Y, Yi N, Huang L, Wan Z, Zhang Y, Rasuli A. An open, prospective, randomized study comparing the immunogenicity and safety of two inactivated hepatitis A pediatric vaccines in toddlers, children and adolescents in China // *Pediatr Infect Dis J.* – 2013. – Vol.32. – P.77–81.
- [4] Vidor E, Dumas R, Porteret V, et al. Aventis Pasteur vaccines containing inactivated hepatitis A virus: a compilation of immunogenicity data // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2004. – Vol. 23. – P.300–309.
- [5] Orr N, Klement E, Gillis D, et al. Long-term immunity in young adults after a single dose of inactivated Hepatitis A vaccines // *Vaccine.* – 2006. – Vol.24. – P.4328–4332.
- [6] Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M. Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL.U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL.U) against hepatitis A // *J Travel Med.* – 1998. – Vol.5. – P.18–22.
- [7] Soysal A, Gokçe I, Pehlivan T, Bakir M. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaqta 25 or Havrix 720 in children in Turkey // *Eur J Pediatr.* – 2007. – Vol.166. – P.533–539.
- [8] Abarca K, Ibáñez I, Perret C, Vial P, Zinsou JA. Immunogenicity, safety, and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children // *Int J Infect Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P.270–277.
- [9] Zhang ZL, Zhu XJ, Wang X, Liang M, Sun J, Liu Y, Gao ZG, Wu JY, Dong XJ, Liu RK, Chen JT, Zhang YQ, Wang W, Zhang LP, Yin W. Interchangeability and tolerability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chinese children // *Vaccine.* – 2012. – Vol.30. – P.4028–4033.
- [10] Connor BA, Phair J, Sack D, McEniry D, Hornick R, Banerjee D, Jensen E, Kuter B. Randomized, double-blind study in healthy adults to assess the boosting effect of Vaqta or Havrix after a single dose of Havrix // *Clin Infect Dis.* – 2001. – Vol.32. – P. 396–401.
- [11] Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, South-Paul JE, Smith JA, Cruess D, Spieker JM, de Medina M. Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines // *Vaccine.* – 2000. – Vol. 19. – P.743–750.
- [12] Clarke P, Kitchin N, Souverbie F. A randomised comparison of two inactivated hepatitis A vaccines, Avaxim and Vaqta, given as a booster to subjects primed with Avaxim // *Vaccine.* – 2001. – Vol.19. – P.4429–4433.
- [13] Ekwall E, Ulgemo A, Watson M, Boissard F, Thomas S, Goulet F. Interchangeability of Hepatitis A boosters, Avaxim and Vaqta, in healthy adults following a primary dose of the combined typhoid/Hepatitis A vaccine Viatim // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24. – P.4450–4457.

## 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](mailto: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](mailto: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 Encephalitis" RAMS  
142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse  
e-mail: [karen-kyuregyan@vandex.ru](mailto:karen-kyuregyan@vandex.ru)

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

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

## Отечественная вакцина гепатита А нового поколения

М.А Мунтянова, Ю.В. Немцов, Н.И. Крюк, В.В. Яшин, А.Г. Куслий, Т.Е. Маева,  
Л.А. Кедич, Е.Д. Золина, Ю.Л. Андреев

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

### Краткий обзор

В структуре инфекционной заболеваемости, распространенных на территории России, особое место по частоте вспышек и интенсивности распространения занимает вирусный гепатит А (ВГА). Наиболее высокий показатель заболеваемости этой инфекцией регистрируются среди детей дошкольного и младшего школьного возраста, а также взрослых организованных контингентов, расположенных в эпидемичных районах с низким санитарно-гигиеническим обеспечением. Заболеваемость детей почти в 3,5 раза выше, чем заболеваемость взрослого населения.

Эффективных специфических методов лечения гепатита А нет. Единственным действенным способом борьбы с этим заболеванием является массовая профилактическая вакцинация населения. В настоящее время сложилось устойчивое мнение, что вирусный гепатит А можно с уверенностью отнести к группе «управляемых инфекций». Это заключение сделано на основании многочисленных данных, полученных из областей, в которых проводится массовая плановая вакцинация населения.

Наибольшее применение на практике получили инактивированные вакцины против гепатита А, как наиболее безопасные, слабо реактогенные и достаточно иммуногенные.

В статье приведены этапы разработки и основные характеристики отечественной вакцины против гепатита А нового поколения.

**Ключевые слова:** технология производства, вакцина гепатита А, иммуногенная активность, титр антигена вируса гепатита А, антитела к вирусу гепатита А

### Abstract

#### New generation of domestic hepatitis A vaccine

M.A. Muntjanova, Y.V. Nemtsov, N.I. Krjuk, V.V. Yashin, A.G. Kusliy, T.E. Mayeva, L.A. Kedich, E.D. Zolina, Y.L. Andreev

*Closed joint-stock company «Vector-BiAlgam», Koltsovo, Russia*

In the structure of infectious diseases spread in the territory of Russia viral is Hepatitis A (HAV), takes a special place as far as in frequency and intensity of outbreaks. The highest incidence of the infection is among of pre-school and primary school children as well as in adults of organized contingents located in epidemic areas with low sanitation conditions. The incidence among children is almost 3.5 times higher than the incidence of the adult population.

There are no specific methods of Hepatitis A effective treatment. The only way to deal with this disease is mass preventive vaccination of the population. Currently the viral hepatitis A is believed safely to refer diseases, which can be prevented. This conclusion is based on numerous data obtained from areas where routine population vaccination is carried on a mass scale

The most widely used are inactivated Hepatitis A vaccine as the most secure, low reactogenic and sufficiently immunogenic.

The paper presents the development stages and main characteristics of Hepatitis A domestic vaccine of new generation

**Key words:** Hepatitis A vaccine, immunogenic activity antigen titer Hepatitis A virus, antibodies to hepatitis A virus

Закрытое акционерное общество «Вектор-БиАльгам» выпускает вакцину гепатита А «АЛЬГАВАК® М» в соответствии с промышленным регламентом № ПР 14392386-10-09, согласованным с ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича», Минздравсоцразвития. В производстве вакцины исполь-

зуется вакцинный штамм ЛБА-86 (HAS-15) вируса гепатита А, полученный в ИПВЭ РАМН в результате адаптации штамма к культуре клеток 4647, разрешенной для производства вакцинных препаратов (Заключение № 01-04/514 от 06.12 1990 года).

Контроль препарата и упаковочных материалов производится в соответствии с материалами, изложенными в ФСП 42-0168-04-78-06. Существует трехступенчатая система контролей производства каждой серии препарата: внутрипроизводственный контроль; контроль в ОБТК (Отдел биологического и технического контроля) предприятия и контроль в Органе по сертификации, имеющий аттестат аккредитации, выданный Министерством здравоохранения РФ. Согласно действующей в настоящее

время ФСП 42-0168-0478-06 препарат выпускается в ампулах по 0,5 мл, 1 мл и 2 мл.

После введения в действие ПР № 14392386-10-09 показатели качества вакцины улучшились. Содержание примесных белков («общий белок», «бычий сывороточный альбумин» и «остаточная клеточная ДНК») резко уменьшились.

В таблице 1 приведены обобщенные данные по результатам контролей промышленных серий вакцины, выпущенных до 2009 года и выпущенных по усовершенствованной технологии.

**Таблица 1.** Содержание примесных белков в вакцине

Показатель качества	Показатели качества вакцины «АЛЫГАВАК® М» (ФСП 42-0168047806)	Новые показатели качества вакцины гепатита А
Общий белок	Не более 9 мкг/мл	Менее 0,6 мкг/мл
Бычий сывороточный альбумин	Не более 50 нг/мл	Менее 10 нг/мл
Остаточная клеточная ДНК	Не более 100 пкг/мл	Менее 100 пкг/мл

*Дополнительные характеристики:*

- вакцина представляет собой слегка опалесцирующую суспензию, которая при отстаивании разделяется на два слоя: верхний — прозрачная, бесцветная жидкость; нижний — осадок белого цвета, легко разбивающийся при встряхивании, без образования хлопьев и посторонних включений;
- все серии вакцины контролируют по показателям: подлинность, извлекаемый объем, размер частиц, время седиментационной устойчивости, pH, стерильность, пирогенность, токсичность, специфическую актив-

ность, полноту сорбции, формальдегид, алюминия гидроксид.

- общий белок, бычий сывороточный альбумин (БСА), остаточную клеточную ДНК и специфическую безопасность определяют на этапе изготовления полуфабриката до сорбции на алюминия гидроксиде.

**Результаты и обсуждение**

Результаты контролей [1] показали, что вакцина, выпущенная по ПР №14392386-10-09 в 2009–2013 гг. по содержанию примесей соответствует требованиям ВОЗ (таблица 2).

**Таблица 2.** Основные показатели качества производственных серий вакцины. Форма выпуска – ампулы

Номер серии	pH	Формальдегид (мг/мл)	Алюминия гидроксид (мг/мл)	Остаточная клеточная ДНК (пкг/мл)	БСА (нг/мл)	Общий белок (мкг/мл)	Содержан. АГ ВГА (ИФА ед.)	Значение ИД50 не менее б/доза
104	7,22	0,11	0,50	≈ 48	менее 7,9	0,270	≥320	12,02
105	7,09	0,096	0,49	≈ 63	менее 7,8	0,078	≥320	12,02
106*	7,08	0,053	0,25	≈ 63	менее 7,8	0,063	≥160	11,22
107	7,06	0,110	0,49	≈ 78	менее 7,8	0,063	≥320	10,47
108*	7,09	0,051	0,26	≈ 63	менее 7,8	0,18	≥160	12,02
109	7,11	0,100	0,50	≈ 63	менее 7,8	0,18	≥320	10,47
110	7,09	0,092	0,48	≈ 47	менее 7,8	0,15	≥320	10,47
111*	7,08	0,049	0,25	≈ 47	менее 7,8	0,148	≥160	11,22
112*	7,19	0,052	0,25	≈ 20	менее 8,3	0,305	≥160	10,47
113	7,08	0,091	0,52	≈ 47	менее 8,3	0,266	≥320	12,02
114	7,07	0,092	0,51	≈ 63	менее 8,3	0,25	≥320	12,02

**Комментарии:** \* — детская доза

**Вывод.** Как свидетельствуют данные контролей вакцины показатели: «общий белок», «бычий сывороточный альбумин» и «остаточная клеточная ДНК» ниже норм, заложенных в ФСП 42-0168047006.

За все время выпуска вакцины «АЛЬГАВАК® М» (с 1998 г. по 2013 г.) активно велись работы по изучению стабильности препарата в процессе хранения. Так, например, если в ФСП 42-0168047800 срок годности определен в 1,5 года, то в ФСП 42-0168047806 на основании тщательной проверки он увеличен до 2 лет.

В настоящее время получены новые данные по изучению стабильности вакцины (экспериментально-производственные серии №№ 92/1, 92/2, 93/1, 93/2 и 93/3) в течение 39 месяцев (3 года и 3 месяца), изготовленные по усовершенствованной технологии, при температуре от 2 °С до 8 °С. Серии №№ 92/1 и 92/2 изготовлены из полуфабриката № 100 (использован для приготовления коммерческой серии 92); серии №№ 93/1, 93/2 и 93/3 — из полуфабриката № 103 (использован для приготовления коммерческой серии 93).

В 2008 году также был проведен розлив трех экспериментально-производственных серий вакцины гепатита А «АЛЬГАВАК® М» (№№ 93/1,

93/2 и 93/3) в конечной форме «шприц-доза» для определения возможности организации выпуска в более удобной для медицинского применения упаковке и трех серий «ин-балк» (№№ 1, 2 и 3).

Розлив препарата в шприцы позволит соответствовать современным требованиям по безопасности вакцинации, особенно в полевых условиях и сделать сам препарат более конкурентоспособным. При этом количественный и качественный состав в шприцах соответствует количественному и качественному составу в ампулах. Изучение стабильности препарата в шприцах производилось в течение 39 месяцев (3 года и 3 месяца) при температуре от 2 до 8 °С по методикам контролей аналогичным по изучению стабильности препарата в ампулах.

#### **Результаты исследований стабильности экспериментально-производственных серий вакцины гепатита А**

Определение иммуногенной активности проводилось с помощью теста на аутбредных мышцах по методике, описанной в ФСП 42-0168-0478-06. Полученные данные по иммуногенной активности анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения приведены в таблице 3.

**Таблица 3.** Иммуногенная активность вакцины в процессе хранения ( $M \pm m$  при  $n=3$ )

Номер серии	Дата выпуска	Специфическая активность (иммуногенность) ИД <sub>50</sub> не менее 6			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	1 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		12,02±0,3		12,02±0,6
92/2	31.03.2008		11,22±0,3		10,47±0,9
93/1	30.06.2008	12,88±0,3	12,88±0,3	12,02±0,6	12,88±0,3
93/2	30.06.2008	12,02±0,4	12,02±0,1	12,02±0,9	11,22±0,3
93/3	30.06.2008	13,80±0,1	13,80±0,4	13,80±0,4	13,80±0,4
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	12,88±0,2	12,88±0,3	12,88±0,9	12,88±0,4
93/2	01.07.2008	12,02±0,3	12,02±0,3	11,22±0,3	12,02±0,3
93/3	01.07.2008	13,80±0,4	13,80±0,3	12,88±0,6	13,80±0,4

**Вывод.** Как свидетельствуют данные проведенных исследований, иммуногенная активность изученных производственных серий вакцины в ампулах и шприцах при хранении в течение 39 месяцев остается на уровне нормы заложенной в ФСП (ИД<sub>50</sub> не менее 6). Для исследования использовали тест-систему «Вектогеп-А-антитела» производства ЗАО «Вектор-БиАльгам».

Определение концентрации антигена проводилось методом ИФА (набор реагентов «Вектогеп-А-антиген», ТУ 9398-008-14392386-2008, ЗАО «Вектор-БиАльгам») в соответствии с инструкцией по применению. В качестве образца сравнения используют стандартный образец (СО № ОБТК 065). Отношение содержания АГ ВГА в одной дозе испытуемой вакцины к содержанию АГ ВГА в стандартном образце должно

находиться в пределах от 0,6 до 1,66. Полученные данные по содержанию АГ ВГА анализируются

емых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения приведены в таблице 4.

**Таблица 4.** Содержание АГ ВГА в вакцине в процессе хранения ( $M \pm m$  при  $n=3$ )

Номер серии	Дата выпуска	Содержание АГ ВГА			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	0,5 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		92/1	31.03.2008	
92/2	31.03.2008		92/2	31.03.2008	
93/1	30.06.2008	$\geq 160$	93/1	30.06.2008	$\geq 160$
93/2	30.06.2008	$\leq 160$	93/2	30.06.2008	$\leq 160$
93/3	30.06.2008	$\geq 160$	93/3	30.06.2008	$\geq 160$
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	$\geq 160$	93/1	01.07.2008	$\geq 160$
93/2	01.07.2008	$\geq 160$	93/2	01.07.2008	$\geq 160$
93/3	01.07.2008	$\geq 160$	93/3	01.07.2008	$\geq 160$

**Вывод.** Как свидетельствуют данные проведенных исследований, содержание АГ ВГА изученных экспериментально-производственных серий вакцины в ампулах и шприцах при хранении в течение 39 месяцев остается стабильным.

Определение токсичности проводилось с помощью теста на аутбредных мышках и мор-

ских свинках по методике изложенной в МУК 4.1/4.2.588-96 (с 2009 г. в соответствии с требованиями ГФ XII ч.1 проводили определение «аномальной токсичности»). Полученные данные по токсичности (аномальной токсичности) анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения приведены в таблице 5.

**Таблица 5.** Определение аномальной токсичности в вакцине в процессе хранения

Номер серии	Дата выпуска	Токсичность (аномальная токсичность)			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	0,5 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		92/1	31.03.2008	
92/2	31.03.2008		92/2	31.03.2008	
93/1	30.06.2008	нетоксична	93/1	30.06.2008	нетоксична
93/2	30.06.2008	нетоксична	93/2	30.06.2008	нетоксична
93/3	30.06.2008	нетоксична	93/3	30.06.2008	нетоксична
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	нетоксична	93/1	01.07.2008	нетоксична
93/2	01.07.2008	нетоксична	93/2	01.07.2008	нетоксична
93/3	01.07.2008	нетоксична	93/3	01.07.2008	нетоксична

**Вывод.** Как свидетельствуют данные проведенных исследований, токсичность изученных экспериментально-производственных серий вакцины в ампулах и шприцах при хранении в течение 39 месяцев остается на уровне нормы заложенной в ФСП. Определение пирогенности проводилось на кроликах по методике изло-

женной в ГФ XI, вып. 1 (с 2009 г. определение проводили в соответствии с требованиями ГФ XII ч. 1).

Полученные данные по пирогенности анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения приведены в таблице 6.



**Таблица 6.** Определение пирогенности в вакцине в процессе хранения

Номер серии	Дата выпуска	Пирогенность			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	0,5 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		92/1	31.03.2008	
92/2	31.03.2008		92/2	31.03.2008	
93/1	30.06.2008	апирогенна	93/1	30.06.2008	апирогенна
93/2	30.06.2008	апирогенна	93/2	30.06.2008	апирогенна
93/3	30.06.2008	апирогенна	93/3	30.06.2008	апирогенна
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	апирогенна	93/1	01.07.2008	апирогенна
93/2	01.07.2008	апирогенна	93/2	01.07.2008	апирогенна
93/3	01.07.2008	апирогенна	93/3	01.07.2008	апирогенна

**Вывод.** Как свидетельствуют данные проведенных исследований, пирогенность изученных экспериментально-производственных серий вакцины в ампулах и шприцах при хранении в течение 39 месяцев остается на уровне нормы, заложенной в ФСП.

Данные по определению стерильности анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения, определенные по методике, изложенной в ГФ XI, вып. 2. (с 2009 г. определение проводили в соответствии с требованиями ГФ XII ч.1), приведены в таблице 7.

**Таблица 7.** Определение стерильности в вакцине в процессе хранения

Номер серии	Дата выпуска	Стерильность			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	0,5 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		92/1	31.03.2008	
92/2	31.03.2008		92/2	31.03.2008	
93/1	30.06.2008	стерильна	93/1	30.06.2008	стерильна
93/2	30.06.2008	стерильна	93/2	30.06.2008	стерильна
93/3	30.06.2008	стерильна	93/3	30.06.2008	стерильна
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	стерильна	93/1	01.07.2008	стерильна
93/2	01.07.2008	стерильна	93/2	01.07.2008	стерильна
93/3	01.07.2008	стерильна	93/3	01.07.2008	стерильна

**Вывод.** Как свидетельствуют данные проведенных исследований, стерильность изученных экспериментально-производственных серий вакцины в ампулах и шприцах при хранении в течение 39 месяцев остается на уровне нормы заложенной в ФСП.

Определение pH проводилось по методике изложенной в ГФ XI, вып.1 (с 2009г. определение проводили в соответствии с требованиями ГФ XII ч.1). Полученные данные анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения приведены в таблице 8.

**Таблица 8.** Определение pH в вакцине в процессе хранения ( $M \pm m$  при  $n=3$ )

Номер серии	Дата выпуска	Стерильность			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	0,5 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		92/1	31.03.2008	
92/2	31.03.2008		92/2	31.03.2008	
93/1	30.06.2008	стерильна	93/1	30.06.2008	стерильна
93/2	30.06.2008	стерильна	93/2	30.06.2008	стерильна
93/3	30.06.2008	стерильна	93/3	30.06.2008	стерильна
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	стерильна	93/1	01.07.2008	стерильна
93/2	01.07.2008	стерильна	93/2	01.07.2008	стерильна
93/3	01.07.2008	стерильна	93/3	01.07.2008	стерильна



**Вывод.** Как свидетельствуют данные проведенных исследований, pH изученных экспериментально-производственных серий вакцины в ампулах и шприцах при хранении в течение 39 месяцев соответствует норме ФСП (от 7,0 до 7,6) и остается стабильной.

Содержание алюминия гидроксида определялась по методике изложенной в ФС 42-3874-99. Полученные данные по содержанию алюминия гидроксида анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения приведены в таблице 9.

**Таблица 9.** Определение содержания алюминия гидроксида в вакцине в процессе хранения ( $M \pm m$  при  $n=3$ )

Номер серии	Дата выпуска	Алюминия гидроксид (мг)			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	0,5 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		92/1	31.03.2008	
92/2	31.03.2008		92/2	31.03.2008	
93/1	30.06.2008	0,21±0,03	93/1	30.06.2008	0,21±0,03
93/2	30.06.2008	0,19±0,06	93/2	30.06.2008	0,19±0,06
93/3	30.06.2008	0,24±0,02	93/3	30.06.2008	0,24±0,02
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	0,21±0,05	93/1	01.07.2008	0,21±0,05
93/2	01.07.2008	0,19±0,03	93/2	01.07.2008	0,19±0,03
93/3	01.07.2008	0,24±0,02	93/3	01.07.2008	0,24±0,02

**Вывод.** В процессе хранения анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах содержание алюминия гидроксида соответствует норме ФСП — 1 взрослая доза (1 мл) содержит от 0,35–0,65 мг и 1 детская доза (0,5 мл) — от 0,17–0,32 мг и остается стабильным.

Содержание формальдегида определялось по методике изложенной в ФС 42-3874-99. Полученные данные по содержанию формальдегида анализируемых серий вакцины в ампулах и шприцах в процессе хранения приведены в таблице 10.

**Таблица 10.** Определение содержания формальдегида в вакцине в процессе хранения ( $M \pm m$  при  $n=3$ )

Номер серии	Дата выпуска	Формальдегид (мг)			
		0 месяцев		39 месяцев	
		0,5 мл	1 мл	0,5 мл	0,5 мл
<b>Ампулы</b>					
92/1	31.03.2008		92/1	31.03.2008	
92/2	31.03.2008		92/2	31.03.2008	
93/1	30.06.2008	0,054±0,003	93/1	30.06.2008	0,054±0,003
93/2	30.06.2008	0,043±0,006	93/2	30.06.2008	0,043±0,006
93/3	30.06.2008	0,066±0,003	93/3	30.06.2008	0,066±0,003
<b>Шприцы</b>					
93/1	01.07.2008	0,054±0,006	93/1	01.07.2008	0,054±0,006
93/2	01.07.2008	0,043±0,003	93/2	01.07.2008	0,043±0,003
93/3	01.07.2008	0,066±0,003	93/3	01.07.2008	0,066±0,003

**Вывод.** В процессе хранения анализируемых экспериментально-производственных серий вакцины в ампулах и шприцах содержание формальдегида соответствует требованиям ФСП — 1 взрослая доза (1 мл) содержит не более 0,15 мг и 1 детская доза (0,5 мл) содержит не более 0,07 мг и остается стабильным.

**Общий вывод.** Изучение иммуногенной активности, содержания АГ ВГА, аномальной токсичности, пирогенности, стерильности, pH, содержания алюминия гидроксида и формальдегида в экспериментально-производственных

сериях вакцины гепатита А «АЛЬГАВАК® М» в ампулах и в шприцах в течение 39 месяцев показало, что основные показатели по истечению 3-х лет и 3-х месяцев остаются стабильными, что дает возможность увеличить срок годности данного препарата с 2 лет до 3 лет и использовать в производстве вакцины первичную упаковку не только в ампулах, но и в шприцах.

Проблема сохранности медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) в виду их термолабильности в настоящее время весьма актуальна. Стабильность, активность и эффек-

тивность вакцины, в особенности предназначенных для детей, существенно зависит от условий хранения и транспортировки. Общие требования по к этим условиям приведены в отечественных и международных стандартах.

В 2007 г. были проведены исследования по изучению влияния различных температурных режимов на физико-химические и иммунологические свойства вакцины гепатита А «ГЕП-А-ин-ВАК». В работе исследовали 4 серии вакци-

ны, три из которых после окончания разрешенного срока использования (после 2-х лет хранения при температуре от 2 до 8 °С). Более подробные результаты опубликованы в журнале «Биопрепараты», Москва, — 2008. — №4 (32). — С. 26–28. Подобные эксперименты были проведены и с экспериментально-производственными сериями №№ 92/1, 92/2, 93/1, 93/2 и 93/3 в той же аранжировке. Обобщенные данные исследований представлены в таблице 11.

**Таблица 11.** Результаты испытания вакцин при разных температурных режимах хранения

№ серии	Содержание алюминия гидроксида в пересчете на алюминий (норма: 0,35–0,65 мг/мл)				Иммуногенная активность (норма: ИД50 не менее 6)				Обратные титры АГ ВГА в вакцине после десорбции			
	конт- роль	опыт (хранение 1 месяц)			конт- роль	опыт (хранение 1 месяц)			конт- роль	опыт (хранение 1 месяц)		
		4 °С	–20 °С	20 °С		37 °С	4 °С	–20 °С		20 °С	37 °С	4 °С
92/1	0,47 ±0,04	0,50** ±0,06	0,49** ±0,05	0,49** ±0,06	12,02 ±0,22	2,14* ±2,5	12,02 ±0,28	12,02 ±0,22	≥320	≤10	≥320	≤320
92/2	0,50 ±0,03	0,52** ±0,04	0,50** ±0,06	0,49** ±0,03	11,22 ±0,18	2,45* ±2,2	11,22 ±0,22	10,47 ±0,46	≥320	≤10	≥320	≤320
93/1	0,43 ±0,04	0,45** ±0,04	0,42** ±0,07	0,44** ±0,08	12,88 ±0,28	2,14* ±1,8	12,88 ±0,18	12,88 ±0,67	≥320	0	≥320	≥320
93/2	0,39 ±0,08	0,45** ±0,02	0,40** ±0,03	0,42** ±0,06	12,02 ±0,46	2,63* ±3,2	12,02 ±0,28	11,22 ±1,03	≥320	≤20	≥320	≥320
93/3	0,50 ±0,05	0,50 ±0,05	0,50 ±0,05	0,50 ±0,05	13,80 ±0,67	3,02* ±2,8	13,80 ±0,32	13,80 ±0,32	≥320	≤40	≥320	≥320

**Примечание:** \* — показатель достоверно отличается от показателя в контроле ( $p \geq 0,1$ ); \*\* — показатель достоверно не отличается от показателя в контроле ( $p < 0,05$ )

**Вывод.** На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что хранение экспериментально-производственных серий вакцины гепатита А, изготовленных по усовершенствованной технологии, в течение месяца при  $t^0 = +20$  °С и  $+37$  °С достоверно не отличается по всем показателям от контрольных образцов и полностью соответствуют требованиям НТД.

В то же время вакцина, хранившаяся при  $t^0 = -20$  °С (заморозка) при сохранении физико-химических свойств резко отличается по иммуногенной активности и титру АГ ВГА от контрольных показателей.

#### Контактная информация

##### Authors

Мунтянова Мария Алексеевна  
Начальник производства  
ЗАО «Вектор-БиАльгам».  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [yaccina@ngs.ru](mailto:yaccina@ngs.ru)

#### Заключение

На основании вышеизложенного можно с уверенностью сказать, что усовершенствование технологии получения вакцины гепатита А, в части введения дополнительной стадии очистки вирусного антигена, позволило создать и поставить на производство выпуск отечественной вакцины нового поколения, которая обладает высокой профилактической эффективностью, безопасностью, низким уровнем реактогенности и обеспечивает полноценную длительную защиту привитых от возможного заражения вирусным гепатитом А. Высокие качества вакцины были отмечены и нашли свое подтверждение в ходе вакцинации воинского контингента [2].

Muntjanova Maria A.  
Director of operations  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [yaccina@ngs.ru](mailto:yaccina@ngs.ru)

**Немцов Юрий Васильевич**

Начальник участка  
ЗАО «Вектор-БиАльгам»  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [vaccina@ngs.ru](mailto:vaccina@ngs.ru)

**Крюк Наталья Ивановна**

Начальник участка  
ЗАО «Вектор-БиАльгам»  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149  
Эл. почта: [vaccina@ngs.ru](mailto:vaccina@ngs.ru)

**Яшин Валерий Викторович**

Начальник участка.  
ЗАО «Вектор-БиАльгам».  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [vaccina@ngs.ru](mailto:vaccina@ngs.ru)

**Куслий Александр Георгиевич, к.м.н.**

Директор по качеству.  
ЗАО «Вектор-БиАльгам»  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [kusliy@ngs.ru](mailto:kusliy@ngs.ru)

**Маева Татьяна Евгеньевна**

Начальник лаборатории  
ЗАО «Вектор-БиАльгам»  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [spmaev@mail.ru](mailto:spmaev@mail.ru)

**Кедич Людмила Александровна**

Инженер отдела контроля качества  
ЗАО «Вектор-БиАльгам»  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [office@bialgam.ru](mailto:office@bialgam.ru)

**Золина Елена Дмитриевна**

Инженер отдела контроля качества  
ЗАО «Вектор-БиАльгам»  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [office@bialgam.ru](mailto:office@bialgam.ru)

**Андреев Юрий Леонидович**

Начальник отдела контроля качества  
ЗАО «Вектор-БиАльгам».  
630559 Новосибирская область, Новосибирский район,  
р.п. Кольцово, а/я 149.  
Эл. почта: [office@bialgam.ru](mailto:office@bialgam.ru)

**Nemtsov Yuri V.**

Section chief.  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [vaccina@ngs.ru](mailto:vaccina@ngs.ru)

**Krjuk Natalia I.**

Section chief.  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [vaccina@ngs.ru](mailto:vaccina@ngs.ru)

**Yashin Valery V.**

Section chief.  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [vaccina@ngs.ru](mailto:vaccina@ngs.ru)

**Kusliy Alexander G., Ph.D.**

Director of Quality.  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [kusliy@ngs.ru](mailto:kusliy@ngs.ru)

**Maeva Tatiana E.**

Head of Laboratory  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [spmaev@mail.ru](mailto:spmaev@mail.ru)

**Kedich Ludmila**

QA Engineer  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [office@bialgam.ru](mailto:office@bialgam.ru)

**Zolina Elena D.**

QA Engineer  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [office@bialgam.ru](mailto:office@bialgam.ru)

**Andreev Yuri I.**

Head of Quality Control  
«Vector-BiAlgam»  
630559, a/b 149, Koltsovo, Novosibirsk district,  
Novosibirsk region, Russia  
e-mail: [office@bialgam.ru](mailto:office@bialgam.ru)

## Особенности развития дисплазии гепатоцитов и ее диагностическая роль при хроническом HBeAg-негативном гепатите В

И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова

ФГБУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»

**Краткий обзор** **Цель:** установить особенности развития и диагностическую роль мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов при хроническом HBeAg-негативном гепатите В.

**Основные результаты:** при HBeAg-негативном гепатите В мелкоклеточная дисплазия гепатоцитов встречалась в 6,7 раз чаще, чем крупноклеточная. По мере роста лабораторной и гистологической активности происходил параллельный рост числа клеток в состоянии дисплазии. Уровень мелкоклеточной дисплазии был теснее связан с лабораторными и гистологическими показателями некротически-воспалительного синдрома, чем уровень крупноклеточной дисплазии.

**Заключение:** уровни мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов прямо зависят от лабораторных и гистологических показателей некровоспаления, и могут быть использованы в качестве косвенных маркеров воспаления и фиброза в ткани печени при HBeAg-негативном хроническом гепатите В.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, дисплазия гепатоцитов, некровоспаление.

### Abstract

#### **Peculiarities of the hepatocyte dysplasia development and its diagnostic role in chronic HBeAg-negative hepatitis B**

I.A. Pravdolyubova, O.P. Dudanova

*Petrozavodsk State University*

**The aim:** of research was to determine the peculiarities of the development and a diagnostic role of small-cell and large-cell dysplasia of hepatocytes in chronic HBeAg-negative hepatitis B. **Main results.** In HBeAg-negative hepatitis B small-cell dysplasia of hepatocytes was more than large-cell dysplasia by 6,7 times. With the growth of laboratory and histological activity parallel increase in the number of dysplastic cells occurred. The level of small-cell dysplasia was more closely associated with laboratory and histological parameters of necroinflammation than the level of large-cell dysplasia.

**Conclusion.** Hepatocyte small-cell and large-cell dysplasia are directly dependent on laboratory and histological indicators of necroinflammation and can be used as an indirect marker of inflammation and fibrosis in liver tissue in chronic hepatitis B.

**Keywords:** chronic hepatitis B, dysplasia of hepatocytes, necroinflammation

Вопрос о происхождении и значении диспластических клеток печени при хронических гепатитах (ХГ) различной этиологии до сих пор остается открытым. Являются ли диспластические изменения гепатоцитов патологическим или физиологическим процессом, связана ли дисплазия печеночных клеток с выраженностью некровоспалительного синдрома, показателями склероза и какова ее роль в прогнозе течения заболевания? Одни авторы связывают дисплазию гепатоцитов (ДГ) с фактом старения организма в целом [1,2], другие — с процессами регенерации ткани печени [3–6]. Практически

все исследователи сходятся в одном мнении, что ДГ является главным фактором риска для развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [5, 7–12]. В последнее десятилетие в развитых странах отмечается явная тенденция к увеличению числа пациентов с ГЦК [13–18], что в значительной степени можно связать с ростом числа больных циррозом печени (ЦП) и ХГ в 70–90-х гг. прошлого столетия, в том числе и вирусной этиологии [16,19,20]. Следовательно, оценка уровня ДГ у больных хроническими диффузными заболеваниями печени крайне важна для выделения данной группы пациен-

тов с целью более тщательного диспансерного наблюдения и исключения возможного канцерогенеза [9].

В развитии дисплазии гепатоцитов при вирусном гепатите В (ГВ) важную роль играет интеграция ДНК вируса гепатита В (HBV) в геном гепатоцита, ведущая к его дезорганизации и перестройке. К потенциально опухолеродному также относят HBx-протеин HBV [21]. Кроме того хронический некротозвоспалительный процесс в печени создает благоприятные условия для повреждения ДНК печеночных клеток свободными радикалами и воспалительными цитокинами, а также выгодные, по сравнению со зрелыми гепатоцитами, условия для пролиферации прогениторных овальных клеток, которые могут стать источниками опухолевого роста.

Тот факт, что скопление в ткани печени целых групп ДГ играет роль в канцерогенезе, является доказанным [5,7–12,22], но в литературе недостаточно информации о значении определения отдельных печеночных клеток в состоянии дисплазии, диффузно расположенных в печеночной ткани, для оценки клинического течения ХГ различной этиологии.

Кроме того, противоречивы литературные данные о патогенетической значимости различных видов дисплазии — мелкоклеточной и крупноклеточной [1,2,4,6,7,11,12,23–25]. Многие исследователи указывают на положительную связь между выраженностью воспаления, фиброза в ткани печени и уровнем мелкоклеточной дисплазии гепатоцитов (МКДГ) при хронических вирусных гепатитах [4,5,11,12, 26,27]. В то же время в литературе недостаточно информации о ДГ как косвенном маркере некротозвоспаления, нет сопоставления числа этих клеток с клинико-лабораторными показателями, мало информации о связи с гистологическими маркерами некротозвоспалительного процесса. Нет сведений о значимости оценки дисплазии не только для прогноза развития ГЦК, которая встречается достаточно редко, но и для определения клинического течения ХГ и вероятности трансформации его в ЦП.

**Целью** исследования явилось установить особенности развития и диагностическую роль оценки дисплазии гепатоцитов при хроническом HBeAg-негативном ГВ.

### Материалы и методы исследования

При проведении исследований были соблюдены основные принципы Хельсинской деклара-

ции Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

Обследовано 53 пациента с HBeAg-негативным anti-HBe-позитивным ХГВ. Средний возраст больных составил  $45,03 \pm 10,91$  года, сроки заболевания —  $12,09 \pm 3,41$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $27,18 \pm 4,64$  кг/м<sup>2</sup>. Среди них мужчин было 27 (51%), женщин — 26 (49%). Этиология заболевания верифицировалась при иммуноферментном анализе (ИФА) серологических маркеров HBV-инфекции (тест-системы «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и молекулярно-генетического исследования генома вируса в крови и печени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с тест-системами «Амплиценс» (ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва).

Ни у кого из пациентов не выявлялось клинических и морфологических признаков трансформации в ЦП. Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования: ультразвукового исследования печени и селезенки, фиброэзофагогастроскопии.

Оценивались данные гемограммы: уровень лейкоцитов (Л) и лейкоформула, в том числе число лимфоцитов (ЛФ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

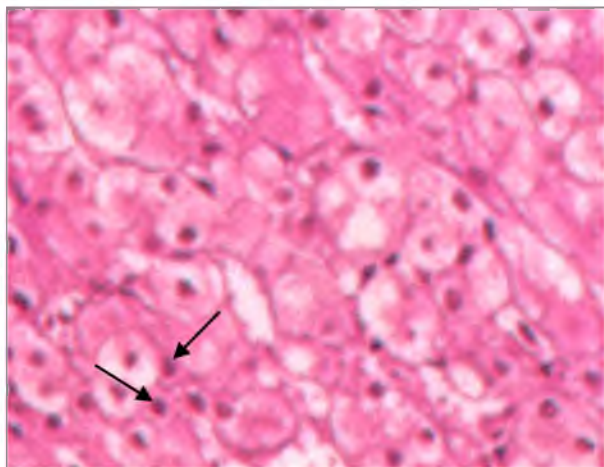
Исследовались следующие функциональные печеночные тесты: активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень общего билирубина, общего белка и его фракций, в том числе гамма-глобулинов (ГГ).

Всем больным выполнена слепая чрескожная пункционная биопсия печени, морфологическое исследование с оценкой индекса гистологической активности (ИГА) по методу Knodell и фиброза по Metavir.

Некоторые гистологические параметры определялись модифицированным нами методом для более точной количественной регистрации патологических изменений в печени. При увеличении  $\times 150$  в 10 полях зрения определялись следующие морфологические показатели: портальная инфильтрация (ПИ) в традиционной четырехбалльной системе по Knodell; перипортальная инфильтрация (ППИ) — в процентах от периметра портального тракта, занимаемого инфильтратом, проникающим внутрь дольки; внутридольковая воспалительная инфильтрация (ВДИ) в процентах от общей площади поля зрения окуляра; центральная инфильтрация

(ЦИ) в процентах от периметра окружности центральной вены, занимаемого воспалительным инфильтратом.

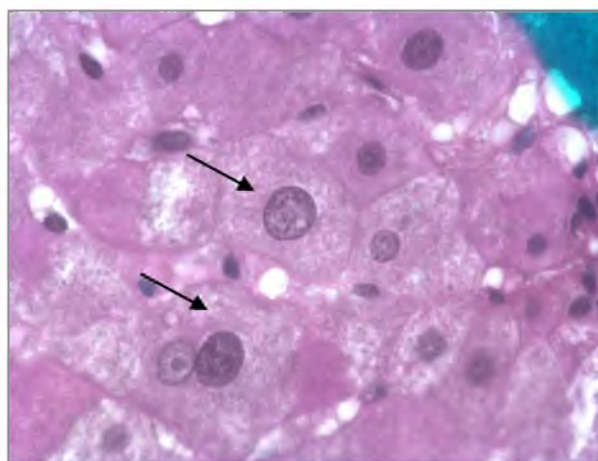
Фиброз порталных трактов оценивался по традиционной четырехбалльной системе (Metavir); внутридольковый фиброз (ВДФ) оценивался в процентах от общей площади поля зрения окуляра; фиброз вокруг центральной вены (ЦФ) — в процентах в зависимости от периметра окружности центральной вены, занимаемого инфильтратом. При том же увеличении  $\times 150$  в 10 полях зрения подсчитывалось среднее число клеток в состоянии крупнокапельной и мелкокапельной жировой дистрофии (ККЖД и МКЖД), гидропической дистрофии (ГД). В 10 полях зрения при увеличении  $\times 600$  определялось среднее число гепатоцитов с признаками МКДГ и ККДГ. Учитывались общепринятые признаки дисплазии. Клетки в состоянии мелкокапельной дисплазии определялись как гепатоциты с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, уменьшенным количеством цитоплазмы, создающим эффект сдавливания ядер [28] (рис. 1).



**Рис. 2.** Мелкоклеточная дисплазия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 500$

Клетки в состоянии ККДГ оценивались как клетки печени в 2–3 раза больше нормальных гепатоцитов, с плеоморфными (многоформными) и гиперхромными ядрами и видимыми ядрышками, с нормальным или незначительно увеличенным ядерно-цитоплазматическим отношением [1,7] (рис. 2).

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Сравнение результатов производилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Применялся коэффициент корреляции рангов Спирмена.



**Рис. 2.** Крупноклеточная дисплазия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 600$

## Результаты

В целом при HBeAg(–) ХГВ МКДГ встречалась в 6,7 раза чаще, чем ККДГ: уровень МКДГ составил  $7,14 \pm 6,14$  клетки, ККДГ —  $1,07 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ).

По активности ГВ группа распределилась следующим образом: у 23 (43,4%) пациентов был выявлен ХГВ слабой активности (ХГВ СА), у 18 (33,9%) — умеренной активности (ХГВ УА) и у 12 (22,6%) пациентов — высокой активности (ХГВ ВА). Клинические и гистологические данные при ХГВ разной степени активности приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы, по мере роста лабораторной и гистологической активности происходил параллельный рост числа клеток в состоянии дисплазии. Уровень МКДГ при ХГВ СА составил  $4,01 \pm 2,42$  клетки, при ХГВ УА —  $5,56 \pm 4,58$ , а при ХГВ ВА —  $9,92 \pm 8,31$  ( $p < 0,05$  по сравнению со слабой активностью). Такая же закономерность, но менее выраженная, отмечалась со стороны ККДГ: уровень ККДГ при ХГВ СА  $0,84 \pm 0,52$  клетки, при ХГВ УА —  $0,91 \pm 0,59$  клетки ( $p > 0,05$ ), а при ХГВ ВА —  $1,4 \pm 0,39$  клетки ( $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$ ).

Для определения факторов риска развития МКДГ и ККДГ при ХГВ был проведен корреляционный анализ в целом у всей группы обследованных пациентов между анамнестическими, лабораторными, гистологическими данными и уровнем дисплазии.

Уровень МКДГ и ККДГ при ХГВ не коррелировал ни с возрастом больных ( $r = -0,24$  ( $p > 0,05$ );  $r = -0,24$  ( $p > 0,05$ )), ни со сроком инфицирования ( $r = -0,08$  ( $p > 0,05$ );  $r = -0,05$  ( $p > 0,05$ )).

Отмечалась корреляционная связь МКДГ и уровнем ЩФ —  $r = 0,35$  ( $p < 0,05$ ), ГГ —  $r = 0,38$  ( $p < 0,05$ ) и числом ЛФ —  $r = 0,37$  ( $p < 0,05$ ). С лабо-

раторными показателями цитолитического синдрома значимой связи не было. Выявлялась связь МКДГ со следующими гистологическими

показателями: ППИ —  $r=0,48$  ( $p<0,05$ ), ВДИ —  $r=0,37$  ( $p<0,05$ ), ЦИ —  $r=0,3$  ( $p<0,05$ ) и ВДФ —  $r=0,44$  ( $p<0,05$ ).

**Таблица 1.** Данные лабораторного и гистологического исследования у больных HBeAg(-) ХГВ разной активности ( $M\pm m$ )

Показатели	ХГВ СА (n=23)	ХГВ УА (n=18)	ХГВ ВА (n=12)
АЛТ, МЕ/л	60,71±31,14	130,71±64,71 <sup>1*</sup>	134,81±72,14
АСТ, МЕ/л	34,66±27,33	56,67±38,67	64,67±39,63
Общий билирубин, мкмоль/л	22,06±11,99	24,58±30,81	54,26±35,34 <sup>3*</sup>
ЩФ, МЕ/л	128,5±31,5	193,9±125,0	403,6±181,2 <sup>2**, 3*</sup>
Гамма-глобулины, г/л	13,37±2,84	14,59±2,91	21,45±4,98 <sup>2*</sup>
Лейкоциты, Г/л	7,42±2,03	6,19±1,97 <sup>1*</sup>	9,02±1,05 <sup>3*</sup>
Лимфоциты, Г/л	2,42±0,64	2,06±0,72	3,53±0,82 <sup>2*, 3*</sup>
СОЭ, мм/ч	7,35±4,63	23,91±15,74 <sup>1**</sup>	23,21±15,57 <sup>2*</sup>
ККЖД, число клеток	30,56±55,24	27,74±45,98	33,87±23,71
МКЖД, число клеток	7,79±12,21	29,61±62,22	32,62±15,37
Гидропическая дистрофия, число клеток	37,8±45,05	39,8±44,52	47,62±7,42
МКДГ, число клеток	4,01±2,42	5,56±4,58	9,92±8,31 <sup>2*</sup>
ККДГ, число клеток	0,84±0,52	0,91±0,59	1,4±0,39 <sup>2*</sup>
Портальная инфильтрация, баллы	1,98±0,85	2,26±1,01	3,55±0,65 <sup>2**, 3**</sup>
Перипортальная инфильтрация, %	20,87±16,17	36,45±26,51	70,97±33,11 <sup>2**, 3*</sup>
Внутридольковая инфильтрация, %	3,89±3,65	3,71±3,69	9,94±9,23
Центральная инфильтрация, %	5,72±11,03	11,97±17,46	58,37±33,57 <sup>2**, 3**</sup>
Фиброз портальных трактов, баллы	1,51±1,01	2,37±1,14 <sup>1*</sup>	3,25±1,11 <sup>2**</sup>
Внутридольковый фиброз, %	1,22±2,09	1,64±3,03	8,97±8,69 <sup>2*, 3*</sup>
Центральный фиброз, %	11,08±27,11	25,52±33,5	56,5±46,5 <sup>2**</sup>

**Комментарии:** \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ ; 1 — разница достоверна между ХГВ СА и УА; 2 — разница достоверна между ХГВ СА и ВА; 3 — разница достоверна между ХГВ УА и ВА

О зависимости уровня МКДГ от показателей воспаления и фиброза в ткани печени свидетельствуют и другие исследователи [4,5,11, 12]. Тем не менее, нами в доступной литературе не было найдено информации об использовании МКДГ в качестве маркера воспаления и фиброза у пациентов с диффузными заболеваниями печени.

ККДГ коррелировала с уровнем ГГ —  $r=0,29$  ( $p<0,05$ ), числом ЛФ —  $r=0,34$  ( $p<0,05$ ). Также отмечались положительные связи с гистологическими показателями воспаления и фиброза, но более слабые по сравнению с МКДГ. Так, ККДГ коррелировала с ППИ —  $r=0,32$  ( $p<0,05$ ),

ВДИ —  $r=0,3$  ( $p<0,05$ ), ЦИ —  $r=0,27$  ( $p>0,05$ ) и ВДФ —  $r=0,23$  ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

Некоторые исследователи связывают ККДГ с фактом старения организма [1,2,11] и называют гепатоциты в состоянии крупноклеточной дисплазии «сеньными» клетками [24]. Ряд других исследователей рассматривают ККДГ как главный фактор развития ГЦК [5,7,9,17]. В литературе не нашел отражения вопрос о связи уровня ККДГ с лабораторными и гистологическими показателями мезенхимально-воспалительного синдрома, в то время как у обследованных пациентов выявлялась такая закономерность.

**Таблица 2.** Корреляционные связи между лабораторными, гистологическими данными и уровнем дисплазии у пациентов HBeAg(-) ХГВ

Показатели	Мелкоклеточная дисплазия	Крупноклеточная дисплазия
ЩФ	0,35*	0,12
ГГ	0,38*	0,29*
ЛФ	0,37*	0,34*
ППИ	0,48*	0,32*
ВДИ	0,37*	0,3*
ЦИ	0,3*	0,27
ВДФ	0,44*	0,23

**Комментарии:** \* —  $p<0,05$

При HBeAg-негативном ХГВ уровни и МКДГ, и ККДГ прямо зависели от выраженности лабораторных и гистологических показателей мезенхимально-воспалительного синдрома.

Таким образом, при оценке гистологической активности гепатита, кроме традиционных показателей паренхиматозного повреждения (воспаления и фиброза) в качестве косвенных маркеров воспаления и фиброза целесообразно определять уровень МКДГ и ККДГ

Учитывая тот факт, что гепатоциты с признаками МКДГ являются потомками прогениторных клеток, выживающих в условиях окислительного стресса, так как менее подвержены воздействию свободных радикалов по сравнению со зрелыми гепатоцитами, можно считать, что МКДГ, а, следовательно, и риск ГЦК при ХГВ преимущественно связан с выраженностью иммунного воспаления в печени.

Клетки в состоянии ККДГ, вероятно, являются биологически стареющими клетками, неспособными выполнить нормальное клеточное деление. ДНК таких клеток в большей степени подвержено мутациям под воздействием оксидативного стресса, вызванного процессами воспаления в ткани печени.

Таким образом, увеличение клеток в состоянии ККДГ целесообразно рассматривать как неблагоприятный фактор течения ХГ.

## Выводы

При HBeAg-негативном ХГВ мелкоклеточная дисплазия гепатоцитов встречалась в 6,7 раза чаще крупноклеточной дисплазии.

Уровень мелкоклеточной дисплазии гепатоцитов при ХГВ был теснее связан с лабораторными и гистологическими показателями некротически-воспалительного синдрома, чем уровень крупноклеточной дисплазии.

Показатели мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов являются косвенными маркерами воспаления и фиброза в ткани печени и могут быть включены в оценку индекса активности при HBeAg-негативном ХГВ.

## Литература

- Henmi A., Uchida T., Shikata T. Karyometric analysis of liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma // *Cancer*. – 1985. – Vol. 55. – P. 2594–2599.
- Ikeda H., Sasaki M., Sato Y. Large cell change of hepatocytes in chronic viral hepatitis represents a senescent-related lesion // *Human Pathology*. – 2009. – Vol. 40. – P. 1774–1782.
- Desmet V.J. Liver tissue examination // *J. Hepatology*. – 2003. – Vol. 39. – P.43–49.
- Fotiadu A., Tzioufa V., Vrettou E. Progenitor cell activation in chronic viral hepatitis // *Liver Int.* – 2004. – Vol. 24. – P. 268–274.
- Ganne-Carrié, Chastang C., Chapel F., Munz C., Pateron D., Sibony M., Dény P., Trinchet J.C., Callard P., Guettier C., Beaugrand M. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1112–1118.
- Ma X., Qiu D. K., Peng Y. S. Immunohistochemical study of hepatic oval cells in human chronic viral hepatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 7. – P. 238–242.
- Anthony P. P., Vogel C. L., Barker L. F. Liver cell dysplasia: a premalignant condition // *J. Clin. Pathol.* – 1973. – Vol. 26. – P. 217–223.
- Borzio M., Bruno S., Roncalli M., Mels G.C., Ramella G., Borzio F., Leandro G., Podda M. Liver cell dysplasia and risk hepatocellular carcinoma in cirrhosis // *Brit. Med. J.* – 1991. – Vol. 302. – P. 1312.
- Borzio M., Bruno S., Roncalli M., Mels G.C., Ramella G., Borzio F., Leandro G., Servida E., Podda M. Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108. – P. 812–817.
- Goodman Z. D., Ishak K. G. Histopathology of hepatitis C virus infection // *Seminars in Liver Disease*. – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 70–81.
- Libbrecht L., Craninx M., Nevens F., Desmet V., Roskams T. Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma in patients with non-cirrhotic and cirrhotic chronic viral hepatitis // *Histopathology*. – 2001. – Vol. 39. – P. 66–73.
- Lowes K.N., Brennan B.A., Yeoh G.G., Olynyk J.K. Oval cell numbers in human chronic liver diseases are directly related to disease severity // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 154. – P. 537–541.
- Блюм Х.Е. Новое в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007. – № 5. – С. 11–15.
- Буеверов А.О. Злокачественные опухоли печени // *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина*. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Изд. «М-Вести», 2005. – С. 405–411.
- Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюснин С.В. Этиология предракловых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расширение группы риска // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2008. – № 6. – С. 51–56.
- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Павлов А.И. Различия в этиологической структуре циррозов и цирроз-раков печени, включая заболевания с летальным исходом у стационарных больных // *Рос. мед. вести*. – 2005. – Т. 10, № 3. – С. 21–27.
- El-Sera Y. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 74–83.
- Forner A., Rodriguez de Lope C., Varela M., Reig M., Rimola J. Hepatocellular carcinoma. In chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune / Eds. A.M. Diehl et al. – Dordrecht: Springer, 2007. – P. 229–242.
- Bruix J., Sherman M., Lovet J.M., Beaugrand M., Lencioni R., Burroughs A.K., Christensen E., Pagliaro L., Colombo M., Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona – 2000/ EASL Conference // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 35. – P. 421–430.
- Durr R., Caselmann W.H. Carcinogenesis of primary liver malignancies // *Langenbecks Arch. Chir.* – 2000. – Vol. 385. – P. 154–161.
- Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // *Российский журнал*



- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2002. – № 6. – С. 31–37.
- [22] Seki S., Sakaguchi H., Kitada T., Tamori A., Takeda T., Kawada N., Habu D., Nakatani K., Nishiguchi S., Shiomi S. Outcomes of dysplastic nodules in human cirrhotic liver: a clinicopathological study // *Clinical cancer research*. – 2000. – Vol. 6. – P. 3469–3473.
- [23] Lee R.G., Tsamandas A.C., Demetris A.J. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: matched case-control study, pathological analysis, and pathogenetic hypothesis // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 1415–1422.
- [24] Park Y.N., Roncalli M. Large liver cell dysplasia: A controversial entity // *J. Hepatology* – 2006. – Vol. 45. – P. 734–743.
- [25] Sun C., Jin X.L., Xiao J.C. Oval cells in hepatitis B virus-positive and hepatitis C virus-positive liver cirrhosis: histological and ultrastructural study // *Histopathology*. – 2006. – Vol. 48. – P. 546–555.
- [26] Libbrecht L., Desmet V., Van Damme B., Roskams T. The immunohistochemical phenotype of dysplastic foci in human liver: correlation with putative progenitor cells // *J. Hepatol*. – 2000. – Vol. 33. – P. 76–84.
- [27] Libbrecht L., Desmet V., Van Damme B., Roskams T. Deep intralobular extension of human hepatic «progenitor cells» correlates with parenchymal inflammation in chronic viral hepatitis: can «progenitor cells» migrate? // *J. Pathol*. – 2000. – Vol. 192. – P. 373–378.
- [28] Watanabe S., Okita K., Harada T., Kodama T., Numa Y., Takemoto T., Takahashi T. Morphologic studies of the liver cell dysplasia // *Cancer*. – 1983. – Vol. 51. – P. 2197–2205.

## Контактная информация

### Authors

**Правдолюбова Ирина Александровна, к.м.н.**  
Ассистент кафедры пропедевтики  
внутренних болезней и дерматовенерологии  
Петрозаводского государственного университета  
185910, Россия, Республика Карелия,  
г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33  
Эл. почта: [pravdolyubova@mail.ru](mailto:pravdolyubova@mail.ru)

**Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., профессор**  
Заведующая кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней и дерматовенерологии  
Петрозаводского государственного университета.  
185910, Россия, Республика Карелия,  
г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33  
Эл. почта: [odudanova@gmail.com](mailto:odudanova@gmail.com)

**Pravdolyubova Irina Alexandrovna MD, Ph.D.**  
Assistant of the Department of  
Propaedeutics of internal diseases and dermatovenerology  
Petrozavodsk State University  
185910, Russia, Karelia Republic, Petrozavodsk, pr. Lenina, 33  
e-mail: [pravdolyubova@mail.ru](mailto:pravdolyubova@mail.ru)

**Prof. Dudanova Olga Petrovna MD, Ph.D.**  
Head of the Department of  
Propaedeutics of internal diseases and dermatovenerology  
Petrozavodsk State University  
185910, Russia, Karelia Republic, Petrozavodsk, pr. Lenina, 33  
e-mail: [odudanova@gmail.com](mailto:odudanova@gmail.com)

## Тезисы X Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика»

### 1. Особенности экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR5 и CCR6 на Т-лимфоцитах периферической крови больных хроническим гепатитом С

Н.А. Арсентьева<sup>1</sup>, Д.С. Елезов<sup>1</sup>, И.В. Кудрявцев<sup>2</sup>, В.В. Басина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ

**Введение.** При хроническом гепатите С (ХГС) печень усиленно продуцирует провоспалительные хемокины, вызывая миграцию лейкоцитов, несущих соответствующие хемокиновые рецепторы, с периферии в печеночную паренхиму. Естественное избавление от вируса гепатита С (ВГС) связывают с адекватным, интенсивным и специфическим Т-клеточным ответом против антигенов ВГС. Определение уровня экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR5 и CCR6 на популяциях Т-лимфоцитов может помочь в понимании иммунопатогенеза ХГС.

**Цель.** Количественное определение CXCR3+, CCR5+ и CCR6+ Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) у больных ХГС.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служила венозная кровь больных ХГС (n=27) и условно-здоровых доноров (n=32). Содержание Т-лимфоцитов, несущих хемокиновые рецепторы CXCR3, CCR5 и CCR6 определяли методом проточной цитофлюориметрии с использованием различных комбинаций моноклональных антител: для оценки Th (CD4/CXCR3/CCR5/CCR6) и CTL (CD3/CD8/CXCR3/CCR5/CCR6). Статистический анализ проводили с применением пакета прикладных программ GraphPad Prizm 6. Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при уровне значимости p<0,05.

**Результаты.** В крови больных ХГС значительно увеличивалось количество Th, несущих хемокиновый рецептор CXCR3 (CXCR3+CD3+CD4+CD8+) по сравнению с условно здоровыми донорами, медиана для больных ХГС составила 43,3%, для контрольной группы — 35,98% (p=0,004). Содержание CXCR3-положительных CTL (CXCR3+CD3+CD8+CD4+) достоверно снижалось у пациентов с ХГС, медиана для больных ХГС составила 61,19%, для контрольной группы — 70,44% (p=0,007). Исследование содержания Th и CTL, несущих рецепторы CCR5 и CCR6, не выявило различий между опытной и контрольной группами. Количественное содержание Th и CTL не отличалось между группой больных ХГС и условно здоровых доноров.

**Выводы.** Увеличение количества CXCR3-положительных клеток среди CD4+ Т-лимфоцитов, может косвенно свидетельствовать об активации этих клеток в периферической крови больных ХГС. Среди CD8+ Т-лимфоцитов снижение содержания клеток, несущих хемокиновый рецептор CXCR3, вероятно, может отражать функциональную анергию цитотоксических Т-клеток в периферической крови пациентов с ХГС.

### 2. Результаты программы внешней оценки качества исследований ЗАО «Вектор-Бест»

Л.В. Безуглова, С.В. Рак, И.В. Шумаков, О.А. Ярославцева, И.А. Костюкова,  
О.Н. Ястребова, И.Г. Нетесова

ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск

В ЗАО «Вектор-Бест» более 10 лет существует Программа «Внешней оценки качества» (ПВОК) результатов выявления серологических маркеров ряда инфекций методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Целью** ПВОК является оказание помощи клинико-диагностическим лабораториям в обеспечении качества выполняемых исследований. В состав ПВОК входят: обращение к участнику Программы;

бланки протоколов для внесения данных; схема проведения ПВОК с учетом задач внутрилабораторного контроля качества (ВКК); тестовое задание; шифрованная панель сывороток крови, содержащих и не содержащих серологический маркер; контрольный набор реагентов, позволяющий сравнить полученные результаты разных лабораторий-участниц.

В 2011–2012 гг. по данным протокола №1 (контрольный набор) были получены следующие результаты: правильно выявили образцы панели сывороток ПВОК 44/56 (79%) ЛПУ в разделе HBsAg, 93/114 (82%) — в разделе анти-ВГС и 31/33 (94%) — в разделе анти-ВИЧ-1,2, р24. От 6% до 21% лабораторий-участниц ПВОК совершали ошибки. Ряд ошибок (многократное использование одноразовых емкостей (ванночек) и одноразовых наконечников для реагентов набора) были выявлены ранее (Нетесова и др., 2005).

На основе полученных данных был разработан алгоритм проведения ПВОК, позволяющий выявить ошибки при проведении анализа, а также решить ряд вопросов ВКК в лаборатории. При анализе результатов из 134 лабораторий-участниц 10 цикла ПВОК-HBsAg (2008-2010 гг.) из 5 регионов России в 77/134 лабораториях (57%) были выявлены ошибки при проведении ИФА. Мы проанализировали 292 протокола с ошибками, вычислив число ошибок на протокол. Число ошибок/протокол варьировало от 0,6 до 0,9 при использовании контрольного набора (невскрытый), работе другого оператора, использовании другой процедуры анализа, дистиллированной воды из аптеки и другой отмывки (ручная). При работе на вскрытом наборе и использовании наконечников многократно было выявлено 1,2 и 1,3 ошибок/протокол соответственно. При проведении подтверждающего теста было установлено 1,5 ошибок на протокол. Наибольшее число ошибок/протокол - 2,3 выявлено при использовании ванночек многократно.

Таким образом, наиболее негативное влияние на результаты ИФА оказало многократное использование ванночек. Другие ошибки лабораторий были связаны с неверным вычислением ОП крит (16% лабораторий), каллиграфическими ошибками при внесении полученных результатов (10% лабораторий). Несоответствие между выданными и полученными результатами отмечено в протоколах из 13% лабораторий, тест не валиден по данным из 5% лабораторий.

С 2008 г. ПВОК предлагается в виде Заочного практикума (ЗП) «Источники ошибок при ИФА HBsAg» в рамках Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК). По результатам исследования лабораторией контрольных панелей сывороток крови с использованием собственного и присланного набора и предоставленным ею сведениям об используемой методике определяются возможные причины ошибок лаборатории в выполнении ИФА. В 2008 г. в ЗП ФСВОК (HBsAg) приняло участие 34 лаборатории, только 6(18%) из них справились с заданием полностью по всем протоколам. В 2009 г. в ЗП ФСВОК приняло участие 27 лабораторий, из них 17(63%) справились с заданием полностью, что достоверно выше ( $p=0,014$ ) в сравнении с предыдущим годом. 10 из этих 17 лабораторий участвовали повторно, причем ранее во всех 10 лабораториях были ошибки при выявлении образцов контрольной панели сывороток крови.

Заключение. Таким образом, отмечен положительный эффект участия в ЗП ФСВОК. Участие лабораторий в ПВОК и ЗП ФСВОК позволяет оценить работу лаборатории в целом, определить причины получения неправильных результатов, устранить их, обучить участников алгоритму поиска ошибок.

### **3. Разные сценарии проведения внутрилабораторного контроля качества неколичественных методов иммуноферментного анализа**

Л.В. Безуглова, О.А. Ярославцева, И.Г. Нетесова

ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск

Внутрилабораторный контроль качества (ВКК) — система процедур с применением контрольных материалов или на основе статистического анализа результатов исследований проб пациентов для оценки характеристик аналитического качества используемых методик исследования с целью удовлетворения требований по качеству и повседневного мониторинга стабильности результатов (ГОСТ Р 531333.3-2008 Контроль качества клинических лабораторных исследований). Появление контрольных материалов, содержащих серологические маркеры инфекций ВГВ (ВЛК-HBsAg), ВГС (ВЛК-анти-ВГС), ВИЧ (ВЛК-анти-ВИЧ-1), сифилиса (ВЛК-антипаллидум), значения оптической плотности (ОП) которых после исследования в иммуноферментном анализе (ИФА) находятся в области прямой пропорциональной зависимости ОП результатов от концентрации маркера, привело к внедрению ВКК

неколичественных методов ИФА. Поскольку вариационный ряд полученных в ИФА значений ОП образцов ВЛК соответствует нормальному распределению, возможно построение контрольной карты и последующий оперативный контроль прецизионности анализа в лаборатории. При этом уже опубликованы первые данные о предельных значениях коэффициента вариации CV для упомянутых серологических маркеров при проведении ИФА (Нетесова с соавт., 2007).

Долгое время оставался нерешенным вопрос об аналоге аттестованного контрольного материала, принятого для ВКК количественных методов. Наконец, в ЗАО «Вектор-Бест» были выпущены контрольные материалы с минимальной концентрацией серологических маркеров (МИНИпол) для контроля чувствительности анализа и контрольный материал, не содержащий маркеров инфекций гепатитов В, С, ВИЧ, сифилиса (отрицательная донорская сыворотка — ОДС) — для контроля специфичности анализа. При построении контрольной карты необходимо проводить ВКК с проверкой чувствительности и специфичности анализа в каждой аналитической серии. При удовлетворительных параметрах чувствительности и специфичности анализа (образец МИНИпол определяется как положительный, образец ОДС определяется как отрицательный), значение ОП ВЛК принимается. При неудовлетворительных результатах (образец МИНИпол не определяется как положительный или образец ОДС не определяется как отрицательный), значение ОП ВЛК не принимается, необходимо найти ошибки, исправить и повторить анализ. При последующем оперативном контроле с помощью контрольной карты возможно использование только одного контрольного материала ВЛК в каждой аналитической серии.

Такой сценарий ВКК подходит для лабораторий, в которых ИФА проводится ежедневно. Если ИФА проводится 2–3 раза в неделю, построение контрольной карты с помощью контрольного материала ВЛК становится практически невозможным. В таком случае для проведения ВКК в каждой аналитической серии используются контрольные материалы для оценки чувствительности и специфичности анализа — МИНИпол и ОДС, в случае удовлетворительных результатов все значения исследуемых образцов принимаются, в случае неудовлетворительных результатов значения исследуемых образцов не принимаются, необходимо найти ошибки и повторить ИФА (см. выше).

В случаях, когда нет контрольных материалов, ВКК неколичественных методов проводится на основе статистического анализа результатов исследований проб пациентов, по частоте обнаружения маркера (ГОСТ Р 53022.2-2008 Требования к качеству клинических лабораторных исследований). При таком сценарии ВКК важным является установление предельных значений частот обнаружения маркера в образцах крови, выход за которые потребует повторных анализов.

**Заключение.** Таким образом, на сегодняшний день существует несколько сценариев для проведения ВКК неколичественных методов ИФА: а) при ежедневных анализах с применением контрольных материалов МИНИпол, ОДС, ВЛК для построения контрольной карты, с последующим оперативным контролем с помощью ВЛК; б) при анализах 2-3 раза в неделю — с применением только МИНИпол и ОДС; в) без контрольных материалов — по контролю выхода полученной частоты обнаружения исследуемого маркера за установленные в лаборатории предельные значения частот обнаружения маркера.

#### 4. Хронический вирусный гепатит В и беременность

М.А. Белопольская<sup>1</sup>, С.Л. Фирсов<sup>1</sup>, А.А. Яковлев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

Проблема хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) остается одной из самых актуальных проблем современной гепатологии. В мире насчитывается около 400 млн. человек инфицированных вирусом гепатита В.

Известно, что уровень HBsAg в сыворотке коррелирует с уровнем ковалентно-замкнутой циркулярной ДНК (cccDNA) вируса в ядрах клеток печени. Определение вирусной нагрузки в настоящее время является частью стандартного обследования больных с ХВГВ. Однако это дорогостоящее исследование редко проводится беременным. Определение количества HBsAg может позволить определить контингент пациенток, которым необходимо исследование уровня вирусной нагрузки.

**Цель работы:** изучить изменения вирусной нагрузки и уровня HBsAg в зависимости от срока беременности, определить возможные прогностические факторы развития обострений ХВГВ в ранний постнатальный период.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 31 беременная женщина с ХВГВ, наблюдавшиеся в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2012 году. Всем женщинам на 30й неделе беременности проводилось количественное определение HBsAg и вирусной нагрузки. Кроме того, в ряде случаев был проведен анализ изменения вирусной нагрузки и HBsAg в первом и третьем триместре беременности.

**Результаты и обсуждение.** Было отмечено, что показатели количества HBsAg существенно (более чем на один порядок) не изменялись в начале и в конце беременности, в то время как были отмечены существенные колебания вирусной нагрузки как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. В ряде случаев вирусная нагрузка во время беременности могла изменяться более чем на два порядка.

У большинства пациенток был выявлен низкий уровень вирусной нагрузки. Уровень  $10^8$  и выше встречался крайне редко, также как и HBeAg-положительный вариант ХВГВ. Определение вирусной нагрузки на 30 неделе беременности целесообразно у женщин с ХВГВ для назначения специфической противовирусной терапии, направленной в первую очередь на снижение риска перинатальной передачи. Считается, что назначение противовирусных препаратов в третьем триместре беременности оправдано при вирусной нагрузке у матери больше, чем  $10^7$  МЕ/мл.

**Выводы.** Как показывает проведенное нами исследование, во время беременности у женщин с ХВГВ могут отмечаться значительные колебания вирусной нагрузки, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, в то время как существенные изменения уровня HBsAg отмечаются редко. Соответственно количество HBsAg является более стабильным показателем, чем вирусная нагрузка. Отмечена зависимость частоты возникновения обострений ХВГВ после родов от уровня HBsAg. У женщин с высоким уровнем HBsAg частота обострений ХВГВ после родов была достоверно выше, чем у женщин с низким уровнем HBsAg. В связи с этим высокий уровень HBsAg может служить прогностическим фактором возникновения обострений ХВГВ после родов.

## 5. Персонализированная противовирусная терапия больных хроническими вирусными гепатитами

Н.И. Громова

ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН; ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Москва, Россия

**Введение:** инфекции, обусловленные вирусами гепатитов В и С, имеют широкое распространение в мире. Хроническое течение этих заболеваний характеризуется повышенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Имеющиеся в арсенале врача методы лечения хронических вирусных гепатитов требуют совершенствования в связи с недостаточно высокой эффективностью и выраженностью побочных эффектов противовирусной терапии (ПВТ).

**Цель исследования:** оценка эффективности персонализированной ПВТ больных хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС).

**Материалы и методы.** ПВТ получили 372 обследованных больных ХГВ и ХГС. Анализируемая группа состояла из 64 больных ХГВ и 308 больных ХГС (248 мужчин, 124 женщины). Средний возраст пациентов составил 35,8+11,8 лет, средняя длительность наблюдения за больными – 6,02+5,33 лет, в том числе длительность наблюдения после окончания лечения, в 41% случаев была в 2–6 раз выше нормы, у 11% – в 6 и более раз выше нормы.

ПВТ больных ХГВ включала препараты интерферона-альфа (ИФ- $\alpha$ ) и аналоги нуклеоз(т)идов (АН), больных ХГС – препараты ИФ- $\alpha$  и рибавирина. Лечение проводилось с учетом, как факторов возбудителя заболевания, так и клинико-лабораторных характеристик хронического вирусного гепатита.

Терапия ХГВ считалась эффективной при достижении неопределяемого уровня HBV DNA (чувствительность тест-системы – 10 МЕ/мл) и элиминации HBsAg.

Оценка эффективности лечения ХГС проводилась на основании формирования устойчивого вирусологического ответа (УВО), который подтверждался отсутствием HCV RNA в сыворотке пациента методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с чувствительностью не менее 50 МЕ/мл в течение 24 и более недель после окончания лечения.

**Результаты.** Эффективность лечения больных ХГВ, получавших монотерапию АН, составила лишь 5%; тогда как среди пациентов, получавших сочетание препаратов ИФ- $\alpha$  и АН – 14,8%. В этой группе

лечение было длительным, его продолжительность в среднем составила 84 недели (стандартное отклонение — 65 недель).

Эффективность лечения больных ХГС была выше и различалась в зависимости от применяемых препаратов ИФ (стандартных ИФ- $\alpha$  или ИФ- $\alpha$ -пролонгированного действия), а также от генотипа вируса гепатита С (ВГС).

Так, в группе больных ХГС, получавших стандартные ИФ- $\alpha$  и рибавирин, эффективность лечения составила 54,2% (у больных с 1 генотипом HCV — 30%, у больных со 2 и 3 генотипами возбудителя — 76,6%). В группе пациентов, получавших ИФ- $\alpha$  пролонгированного действия и рибавирин, эффективность лечения была статистически достоверно выше и составила в целом 76,9% (у больных с 1 генотипом ВГС — 63,9%, у больных с 2 и 3 генотипами вируса — 92,2%).

Эффективность ПВТ в наибольшей степени зависела от сроков достижения вирусологического ответа (ВО). Так в группе больных ХГС, у которых авиремия была достигнута на 4 неделе лечения (быстрый вирусологический ответ — БВО), эффективность ПВТ составила 89,5%, тогда как в группе больных с ВО, наступившим от 5 до 12 недели лечения, эффективность ПВТ была 54,3%. В группе больных с ВО после 12 недель лечения эффективность ПВТ составила лишь 5,1%. Сокращение длительности курса ПВТ у больных с ХГС, достигших БВО, не снижало эффективности лечения.

**Заключение:** применение персонифицированной ПВТ у больных хроническими вирусными гепатитами позволяет повысить эффективность лечения и минимизировать объем побочных эффектов терапии за счет использования предикторов УВО и оптимизации сроков ПВТ.

## 6. Полиморфизм гена интерлейкина 28В и его клиническое значение в белорусской популяции

С.В. Жаворонок<sup>1</sup>, В.М. Мицура<sup>2</sup>, Е.В. Воропаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Актуальность.** При хроническом гепатите С (ХГС) активно изучается полиморфизм гена интерлейкина 28В (ИЛ28В). Единичные нуклеотидные замены (SNP, single nucleotide polymorphisms) в гене ИЛ28В коррелируют с ответом на лечение пациентов препаратами интерферона и рибавирина.

**Цель:** определение частоты встречаемости полиморфизмов гена ИЛ28В у пациентов с ХГС и их влияния на эффективность интерферонотерапии.

**Материал и методы.** Обследовано 106 пациентов с ХГС (из них: 67% мужчин; 16% — в стадии цирроза печени; 63% — с генотипом 1 вируса гепатита С — HCV). 72 пациента получали лечение препаратами интерферона (IFN) и рибавирина (RBV). Методом полимеразной цепной реакции определялись SNP гена ИЛ28В 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860).

**Результаты.** Определена частота встречаемости SNP 39743165T>G гена ИЛ28В у 106 пациентов. Генотип ТТ был выявлен у 56 пациентов, что составило 52,8%; генотип TG — у 41 (38,7%), и генотип GG — у 9 (8,5%) пациентов. Анализ SNP 39738787C>T гена ИЛ28В проводился у 104 пациентов (в двух образцах наблюдали ингибирование ПЦР). Генотип СС был выявлен у 38 пациентов, что составило 36,5%; генотип СТ — у 48 (46,2%), и генотип ТТ — у 18 пациентов (17,3%).

Проанализированы генотипы вируса HCV (1 или не 1) у лиц с различными вариантами гена ИЛ28В у 93 пациентов. Выявлено, что у лиц с 1 генотипом HCV по сравнению с лицами, имеющими иные генотипы HCV, несколько чаще встречаются мутантные аллели SNP 39743165T>G (57,6% и 38,2%;  $\chi^2=3,24$ ,  $p=0,07$ ) и значимо чаще — SNP 39738787C>T (75,9% и 30,8%;  $\chi^2=7,84$ ,  $p=0,005$ ).

Сравнивались различные варианты SNP в 2 группах: с прогрессированием ХГС (развитие выраженного фиброза или цирроза) — 22 чел. и отсутствием прогрессирования (при наблюдении свыше 10 лет прогрессии фиброза не отмечено) — 22 чел. Частоты генотипов SNP 39743165T>G и SNP 39738787C>T не различались ( $\chi^2=0,37$ ;  $p=0,54$  и  $\chi^2=0,05$ ;  $p=0,83$  соответственно).

Для исследования роли вариантов SNP гена ИЛ 28В в эффективности противовирусного лечения ХГС обследовано 72 пациента, которые получали препараты IFN и RBV. Из них: генотип 1 HCV имели 47 (65,3%) человек, генотип 2 или 3 — 25 (34,7%). Проанализированы результаты лечения (вирусологический ответ через 24 нед. после курса лечения или стойкий вирусологический ответ, СВО) у 61 пациента с ХГС, остальные продолжают лечение или досрочно прервали курс терапии. На терапию ответили 14 из 44 (31,8%) пациентов, получавших IFN и RBV, и 8 из 17 (47,1%) пациентов, получавших Peg-

IFN/RBV. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах различалась несущественно ( $\chi^2=1,21$ ;  $p=0,27$ ), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализирована частота ответа на противовирусное лечение у 61 пациента с ХГС с различными аллельными вариантами гена ИЛ 28В в общей группе пациентов и у лиц с 1 генотипом HCV. Среди пациентов с генотипом ТТ по SNP 39743165Т>G на терапию ответили 43,3% (27,4–60,8), с генотипом TG — 32,0% (17,1–51,7), с генотипом GG — 16,7% (1,1–58,2). Среди пациентов с 1 генотипом HCV — 29,4% (13,0–53,4), 10,5% (1,7–32,6) и 0% (0–48,9) соответственно. Пациенты с генотипом СС по SNP 39738787С>Т ответили в 61,1% (38,5–79,8) случаев, СТ — в 26,7% (14,0–44,7), ТТ — в 23,1% (7,5–50,9). Для пациентов с 1 генотипом HCV — 50,0% (21,5–78,5), 13,0% (3,7–33,0) и 0% (0–32,1) соответственно. При сравнении частот «благоприятных» гомозиготных носительств ТТ и СС у ответивших и не ответивших на интерферонотерапию выявлено, что частота генотипа ТТ (SNP 39743165Т>G) была несколько выше у ответивших (59,1%), чем у неответивших (43,6%,  $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,24$ ). Частота СС (SNP 39738787С>Т) у ответивших (50,0%) была значительно выше, чем у неответивших (21,9%,  $\chi^2=9,3$ ;  $p=0,002$ ). Ответ на лечение при наличии «неблагоприятных» гомозиготных вариантов GG (SNP 39743165Т>G) или ТТ (SNP 39738787С>Т) был выявлен лишь у лиц со 2 или 3 генотипом HCV.

Рассчитывалось отношение шансов (OR, 95% CI) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом ТТ (SNP 39743165Т>G) по сравнению с генотипами TG или GG, OR = 1,9 (0,7–5,4). Для генотипа СС (SNP 39738787С>Т) по сравнению с генотипами СТ или ТТ, OR = 4,6 (1,4–14,7). Это доказывает более высокую прогностическую ценность определения SNP 39738787С>Т по сравнению с SNP 39743165Т>G.

У лиц с генотипом СС (SNP 39738787С>Т), получающих «стандартные» интерфероны, эффективность интерферонотерапии была 56,3%, что выше, чем у лиц с иными аллельными вариантами (17,9%), OR=5,9 (1,5–23,6).

**Заключение.** Среди пациентов с ХГС, проживающих в Беларуси, распространенность «благоприятных» аллельных вариантов невысока: 52,8% (SNP 39743165Т>G) и 36,5% (SNP 39738787С>Т). Обследование на SNP 39738787С>Т гена ИЛ28В перед началом терапии IFN/RBV следует рекомендовать всем пациентам с генотипом 1 HCV в качестве прогностического фактора ответа на лечение. При выявлении аллельного варианта СС можно ожидать ответ и на «стандартные» интерфероны.

## 7. Энтекавир в лечении больных хроническим гепатитом В

Ю.П. Зубков<sup>1,2</sup>, Л.И. Мельникова<sup>2</sup>, Н.И. Громова<sup>1,3</sup>, К.А. Зарьков<sup>2</sup>,  
Л.Ю. Ильченко<sup>1,2</sup>, М.И. Михайлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН;

<sup>2</sup>ФБГУЗ ЦМСЧ №165 ФМБА России;

<sup>3</sup>ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Москва, Россия

Хронический гепатит В (ХГВ) (распространение 2–5% населения) может приводить к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме. Внедренные в практику лечения ХВГ препараты прямого противовирусного действия — аналоги нуклеоз(т)идов (АН) требуют изучения противовирусного эффекта, влияния на морфологические изменения в печени.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения препарата энтекавир (бараклюд) при ХГВ.

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования. Наблюдались 49 пациентов с ХГВ (28 мужчин и 21 женщина в возрасте от 24 до 80 лет.) Оценивались данные физикального обследования; общеклинические и биохимические показатели крови. Определялись серологические маркеры инфицирования HBV, HDV, HCV (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV, anti-HCV), HBV DNA в полимеразной цепной реакции (ПЦР) и уровень вирусемии. Выполнялось УЗИ печени, селезенки, сосудов портальной системы; всем обследованным проводилась транзитная фиброэластометрия. Критерием назначения энтекавира (бараклюда) являлись клинические, вирусологические (HBV DNA > 10000 копий/мл), биохимические (активность аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) > 1,5–2 норм) показатели, а также выраженность фиброза (F-1 и более). Препарат назначался в дозе 0,5 мг в сутки. Длительность применения энтекавира (бараклюда) составила от 24 нед. до 4 лет

**Результаты.** HBeAg-негативный ХГВ установлен в 47 случаях, хронический HBeAg-позитивный ХГВ был диагностирован у 2 пациентов. Уровень фиброза у 8 из 41 пациента соответствовал 3–4 ст.

Средний уровень HBV DNA составил  $1,36 \times 10^7$  копий/мл. Быстрый вирусологический ответ (БВО) — неопределяемый уровень HBV DNA после 24 нед. лечения получен у 47 (95,9%) из 49 пациентов. Отсутствие БВО к 24 нед. лечения отмечено у 2 больных ХГВ. ВО, сохранявшийся на 48 нед., зарегистрировали у 42 (85,7%) из 49 включенных в исследование (с учетом прекративших лечение на 32–34 нед. по личным причинам) и у 93,35% (42 из 45) — без них. «Вирусологический прорыв» — увеличение на фоне продолжающегося лечения HBV DNA в сыворотке крови более чем на 1 log (в 10 раз) по сравнению с уровнем, зарегистрированным после достижения ВО, наблюдался в одном случае (2%) на 48 нед. при отрицательных тестах определения HBV DNA на 12 и 24 нед. При длительном приеме препарата (23 пациента с ХГВ от 72 нед. до 144 нед. и более) «вирусологического прорыва» отмечено не было.

В случаях HBeAg-положительного ХГВ (2 человека) была получена сероконверсия с появлением антител к HBeAg и неопределяемый уровень HBV DNA к 48 нед. терапии АН. ВО сопровождался улучшением общего самочувствия, уменьшением слабости, исчезновением чувства тяжести в правом подреберье. Отмечалось достоверное снижение биохимической активности и степени выраженности фиброза не менее, чем на 1 балл.

При обследовании пациентов с ХГВ, по личным причинам прекративших лечение на фоне неопределяемого уровня HBV DNA и нормализации активности АЛТ (18 человек), в динамике через 24–48 нед. у всех обследованных вновь стала определяться HBV DNA. Средний уровень HBV DNA составил  $3,2 \times 10^5$  копий/мл. Повышение уровня АЛТ до 2 норм от верхней границы отмечалось у 36% обследованных пациентов.

В единичных наблюдениях при проведении противовирусной терапии были зарегистрированы незначительные побочные эффекты (головная боль, диспепсия), которые не потребовали отмены АН.

Заключение. Препарат энтекавир (бараклюд) после 48 недель применения вызывал ВО у большинства больных ХГВ (85,7%). Развитие вторичной лекарственной резистентности не превышало 2%. Вирусологический эффект сопровождался клиническим улучшением, биохимическим ответом, регрессией фиброза по данным эластометрии. Восстановление репликации вируса после отмены препарата требует оптимизации схем терапии.

## 8. Клиническая характеристика хронической Дельта-инфекции

Л.Ю. Ильченко<sup>1</sup>, Т.В. Кожанова<sup>1</sup>, А.А. Сарыглар<sup>2</sup>, Я.-Н.Д. Сонам-Байыр<sup>2</sup>, О.Н. Сарыг-Хаа<sup>2</sup>,  
О.В. Исаева<sup>1</sup>, К.К. Кюрегян<sup>1</sup>, М.И. Михайлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва;

<sup>2</sup>Гепатологический центр, Кызыл, Республика Тыва, Россия

**Цель исследования:** оценить клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции (ХДИ) у коренного населения Республики Тыва (РТ).

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования. РТ — территория Российской Федерации, с особыми географическими, климатическими и экономическими условиями проживания; относится к эндемичным регионам по дельта-инфекции.

Проведено клинико-вирусологическое обследование 214 (8 детей и 206 взрослых) пациентов с ХДИ. Средний возраст детей составил  $13 \pm 4,6$  лет, взрослых —  $39,4 \pm 10,3$  лет. 48 пациентов наблюдались в течение трех лет (2009–2011 гг.). Определение HDV RNA и генотипа проводили с праймерами к R0 региону, покрывающий 3' конец HD гена (400 п.н.). Секвенирование осуществляли с использованием набора GenomeLab Methods Development kit в анализаторе CEQ 8800 (Beckman Coulter). Полученные последовательности сравнивали с референсными последовательностями HDV генотипов I-VIII, депонированными в базе данных GenBank. Филогенетический анализ последовательностей HDV проводили с помощью программы Mega 4.0.

Результаты. У 78,6% (162/206) пациентов с ХДИ установлен диагноз хронического гепатита (ХГ), у 21,4% (44/206) — цирроз печени (ЦП). При проведении эпидемиологического анализа отягощенный парентеральный анамнез отмечен у 91,3% (188/206). В 97,1% (200/206) случаев инфицирование HDV происходило на фоне хронического гепатита В (ХГВ) — суперинфицирование.

При первом обращении за медицинской помощью диагноз ХГ и ЦП установлен у 53 (32,7%) и у 20 (45,5%) пациентов соответственно. При этом средний возраст больных с впервые установленным ХГД составил  $32,1 \pm 8,1$  лет, ЦПД —  $46,5 \pm 12,6$  лет.



В клинической картине при ХГД преобладали проявления астенического, реже - диспепсического и болевого синдромов. В клинической картине ЦПД преобладали проявления печеночной энцефалопатии, геморрагического и отечно-асцитического синдромов. По классификации Child-Pugh (CP) выраженность печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с ЦПД соответствовала классу А в 22,7% случаях, классу В-С — в 77,3%. Срок формирования декомпенсированного ЦП в среднем составил  $8 \pm 3,4$  года, что значительно короче в сравнении с аналогичным показателем при ЦП другой этиологии.

Средний уровень активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) не превышал  $84 \pm 72,8$  МЕ/л (N — до 40 МЕ/л), общего билирубина —  $25,4 \pm 18,1$  мкмоль/л ( $8,5-20,5$  мкмоль/л). У преобладающего большинства больных с ХГД (40,6%) и ЦПД (38,6%) активность АЛТ регистрировалась в интервале 3–5 норм. HDV RNA была обнаружена в 26,2% (56/214) случаях. Генотипирование и последующий филогенетический анализ изолятов HDV, выделенных из образцов сывороток крови инфицированных лиц, проживающих в РТ, показал принадлежность HDV к генотипу I с различиями между изолятами 3–16%.

При динамическом наблюдении у 31,3% (15/48) пациентов установлено прогрессирование ХГД в ЦПД класс А по CP, у 8,3% (4/48) — декомпенсация ЦПД (класс В-С по CP) и у 4,2% (2/48) — развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Летальность составила 29,2% (14/48), основные причины смерти — печеночная кома, кровотечение из ВРВП.

Среди всех обследованных нами детей диагноз ХГД установлен при первом обращении. При этом 5 детей проживали в семьях, члены которых (мать, отец, бабушка) были так же инфицированы HDV. В клинической картине ХДИ детей преобладали проявления астенического и диспепсического синдромов. Средний период формирования ХГД от момента предполагаемого инфицирования HBV и HDV (острый гепатит в анамнезе) составил 5 лет. Средний уровень активности АЛТ достигал  $128,8 \pm 56,1$  МЕ/л, общего билирубина —  $37,3 \pm 10,1$  мкмоль/л. Активность патологического процесса была выше в сравнении с таковой у взрослых пациентов с ХДИ.

Нами обследованы 27/214 (12,6%) пациентов и их семейное окружение (семейные очаги). Распространение HDV среди членов одной семьи, по-видимому, наблюдается при тесном бытовом контакте через различные микротравмы кожи и слизистых оболочек, возможна так же передача вируса у супругов при половых контактах.

В настоящее время в РТ сохраняется высокий уровень инфицированности HBV и HDV медицинских работников (16,9%; 35/206).

**Заключение.** Гепатит дельта — серьезная проблема здравоохранения Республики Тыва. Распространенность дельта-инфекции, по данным Гепатологического центра г. Кызыла, составляет 27,8% среди HBsAg-позитивных пациентов. ХДИ характеризуется низкой и умеренной степенью активности печеночного процесса с неуклонным прогрессированием в ЦП и быстрой декомпенсацией процесса с высоким уровнем общей летальности (10%). Анализ распространенности дельта-инфекции, комплексная диагностика, а также проведение вакцинации и других профилактических мероприятий против гепатита В позволят улучшить контроль за заболеваемостью гепатитом дельта среди населения РТ, особенно детей, беременных женщин и медицинских работников.

## 9. Изучение диагностической эффективности тест-систем «ДМ-ИФА-АНТИ-HEV-M» и «Вектогеп E-IgM» для выявления антител класса М к вирусу гепатита E

И.Н. Индикова, Л.Г. Карпович, Т.В. Мамонтова, Н.В. Шалунова, Т.Н. Ермолаева

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Заболеваемость гепатитом E (ГЕ) и его доля в структуре острых вирусных гепатитов в России изучена не достаточно. Детальное исследование распространенности ГЕ, его раннее выявление невозможно без лабораторной диагностики. Маркерами ранней стадии этого заболевания являются специфические антитела (АТ) класса М (IgM), для их определения необходимы стандартизованные диагностические тест-системы.

**Целью** данного исследования явилось изучение диагностической эффективности иммуноферментных тест-систем, направленных на выявление АТ IgM, «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» (производство ООО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород) и «Вектогеп E-IgM» (производство ЗАО «Век-

тор-Бест», г. Новосибирск). Апробируемые препараты оценивали по трем параметрам: чувствительность, специфичность и воспроизводимость — в сравнении с аналогичными коммерческими диагностическими системами «HEV-M-ELISA» («MP Diagnostics», Сингапур).

В испытаниях было обследовано 135 образцов сывороток крови: 45 образцов — от больных гепатитом E, 60 образцов — от больных гепатитами другой этиологии, 30 образцов — от здоровых лиц. Исследуемые диагностические системы (по три серий каждой) предварительно были аттестованы по показателям подлинности и специфической активности с использованием международного стандарта ВОЗ 95/584 (anti-hepatitis E serum, human) и СОП предприятия.

Полученные в ходе исследований данные были статистически обработанные с помощью таблицы 4-х полей, результаты продемонстрировали высокие показатели диагностической эффективности испытуемых препаратов по отношению к референтной коммерческой тест-системе. Тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» и «Вектогеп E-IgM» обладали достаточно высокой чувствительностью — 89,3%, 89,3%, и специфичностью — 92,5%, 89,7% соответственно. Многократные исследования 5 положительных (больные HE) и 3 отрицательных сывороток с использованием изучаемых тест-систем показали четкую воспроизводимость результатов анализа.

**Заключение.** Таким образом, была продемонстрирована высокая диагностическая эффективность тест-систем отечественного производства «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» и «Вектогеп E-IgM», с помощью которых возможна ранняя диагностика HE при определении IgM в сыворотках больных HE в первые дни заболевания.

## 10. Эпидемиологические особенности заболеваемости вирусными гепатитами В и С на территории Республики Башкортостан

Л.И. Коробов<sup>1</sup>, Е.В. Рожкова<sup>1,2</sup>, В.Г. Чендулаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», Уфа;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Уфа

Анализ динамики заболеваемости острыми вирусными гепатитами (ОВГ) с парентеральным механизмом передачи в Республике Башкортостан показал, что пик заболеваемости пришелся на 2001 г., когда показатель заболеваемости ОВГВ составлял 30,6 на 100 тыс. населения, ОВГС — 19,4 на 100 тыс. населения. К 2012 г. показатели заболеваемости ОВГВ и ОВГС составляли 1,0 и 1,9 на 100 тыс. населения соответственно, что характеризует снижение заболеваемости ОВГВ в 29 раз, ОВГС — в 10,1 раза. За последние 5 лет заболеваемость регистрируется на относительно низком уровне.

Возрастная характеристика заболеваемости ОВГ с парентеральным механизмом передачи в 2012 г. свидетельствует об активном вовлечении в эпидемический процесс возрастных групп 20–29 и 30–39 лет (48,4% и 32,3% соответственно). Установлено, что преобладающим путем инфицирования ОВГ были сексуальные контакты (61,8%), тогда как через внутривенное употребление наркотиков заразилось 9,8% заболевших. В 21,1% случаях путь передачи при опросе больных установить не удалось. В быту от установленного источника инфекции в семье заразились 1,6% заболевших. В 1,6% случаях заболевания ОВГ приходится на заражение вне медицинских учреждения (татуировки, проколы мочек ушей и др.). Число лиц, заразившихся в лечебно-профилактических учреждениях, составляет 4,0%.

Среди заболевших ОВГВ доля лиц, заразившихся через внутривенное употребление наркотиков, составила 9,0%, среди заболевших ОВГС — 10,0%. Суммарная доля заболевших острыми вирусными гепатитами вследствие внутривенного употребления наркотиков составила 9,6%. Заболеваемость ОВГ с установленным путем передачи инфекции через внутривенное употребление наркотиков, отмечается в 4 административных территориях республики — городах Уфа, Стерлитамак, Салават и в Благовещенском и Иглинском районах.

**Заключение.** Таким образом, на территории Республики Башкортостан на протяжении последних 5 лет заболеваемость ОВГ с парентеральным механизмом передачи характеризуется стабильным низким уровнем; преобладающим путем передачи парентеральных ОВГ в последние годы является половой путь, парентеральное употребление наркотиков остается на втором ранговом месте в структуре причин заболеваемости и не превышает 20% от числа всех заболевших.

## 11. Варианты течения хронического гепатита С у детей

Е.А. Лейбман<sup>1,2</sup>, Г.В. Сапронов<sup>3</sup>, Л.И. Николаева<sup>1</sup>, А.Е. Гришечкин<sup>1</sup>, Е.И. Самохвалов<sup>1</sup>,  
Г.В. Чаплыгина<sup>2</sup>, Л.И. Коновалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» МЗ России;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России;

<sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

**Введение.** Общеизвестно, что дети с хроническим гепатитом С (ХГС) имеют легкое поражение печени первые 20 лет жизни. Лечение часто назначается им по результатам биохимической активности гепатита. В ряде публикаций показано, что у 4–8% детей с ХГС имеется выраженная степень фиброза. Цель данного исследования: рассмотреть варианты течения гепатита С у детей.

**Материалы и методы.** Пациенты — двое детей, с перинатальной ВГС-инфекцией, длительностью 16 лет. Проведены следующие тесты: клинический и биохимический анализы крови, обнаружение РНК ВГС методом ОТ-ПЦР, генотипирования вируса, определение титра антител к отдельным антигенам вируса в тест-системах «РекомбиБест анти-ВГС-IgM» и «Бест анти-ВГС-спектр» (Вектор-Бест, Россия), УЗИ органов брюшной полости, фиброэластография.

**Результаты.** В 2-х приведенных случаях дети имели одинаковую длительность заболевания, путь передачи инфекции, 1-й генотип ВГС, постоянно определяемую вирусную РНК. В первом случае скорость развития фиброза (СРФ) составила 0,144 ед/год; во втором — 0,0062 ед/год. У ребенка с более высокой СРФ, с 1а субтипом ВГС, за последние 9 лет наблюдения максимальная величина АЛТ составила 50 Ед/мл. В основном, трансаминазы были в пределах референсных значений, за исключением последней госпитализации. По УЗИ печени данных за фиброз не обнаружено. У ребенка с низкой скоростью развития фиброза печени, с 1b генотипом ВГС и с синдромом Жильбера, за 15 лет наблюдения отмечались волнообразные подъемы биохимической активности. Величины АЛТ достигали 140 Ед/мл. У ребенка с фиброзом F2–3 по METAVIR были выше показатели: сывороточного железа (27,9 мкмоль/л против 12,2 мкмоль/л),  $\gamma$ -глобулина (20% и 16%), вирусной нагрузки (на 1 порядок), титров анти-НСV IgM (на 2 титра), анти-core IgG (на 1 титр), анти-NS3 IgG (на 5 титров), анти-NS4 IgG (на 1 титр). Анти-NS5 IgG не определялись в обоих случаях. Ребенок с фиброзом F2-3 последние 5 лет не получал противовирусной терапии из-за отсутствия биохимической активности, а пациент без фиброза регулярно получал курсы терапии вифероном и рибавирином.

**Заключение.** Целесообразно включать в обследование детей с ХГС длительностью более 10 лет определение стадии фиброза печени неинвазивными методами.

## 12. О состоянии заболеваемости населения парентеральными гепатитами

И.И. Механтьев, Л.П. Усачева

Управление Роспотребнадзора по Воронежской области

Показатель заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) населения Воронежской области за 2012 г. составляет 1,54 на 100 тыс. населения по сравнению с 1,02 на 100 тыс. — в 2011 г.

Вместе с тем показатель заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В по области за 12 месяцев 2012 г. по сравнению с 2011 г. имеет тенденцию к снижению и составляет соответственно 2,53 и 3,32 на 100 тыс. (59 и 75 случаев). Показатель «носительства» вируса гепатита В (ВГВ) практически стабилен за 2012 г. и 2011 г. и составляет соответственно 22,27 и 22,02 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость острым вирусным гепатитом С (ОГС) по области за 2012 г. имеет тенденцию к снижению и составляет 1,41 на 100 тыс. населения по сравнению с 2,03 на 100 тыс. населения — в 2011 г. (33 и 46 случаев соответственно). Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) в 2012 г. по сравнению с 2011 г. также имеет тенденцию к снижению и составляет 11,62 на 100 тыс. по сравнению с 15,52 на 100 тыс. — в 2011 г. (соответственно 271 и 351 случаев).

Вследствие проведенной широкомасштабной вакцинации населения в рамках реализации приоритетного национального проекта по дополнительной иммунизации населения против ГВ и проведения активных неспецифических мер профилактики (внедрение одноразовых изделий медицинского назначения, новых медицинских технологий, аппаратных методов обеззараживания медицинских отходов, использование индивидуальных средств защиты медработников в ЛПУ, карантинизирова-

ния плазмы и т.д.) отмечено значительное снижение заболеваемости острыми вирусными гепатитами: по ГВ за период 2007-2012 гг. в 1,87 раза (показатель — 1,54 на 100 тыс. населения в 2012 г., число заболевших в 2007 г. — 67, в 2012 г. — 36); по ГС — в 1,76 раза, показатель — 1,41 на 100 тыс. населения в 2012 г. (число заболевших в 2007 г. — 58, в 2012 г. — 33).

Вместе с тем, следует отметить, что в результате высокой заболеваемости ОГВ и ОГС в предшествующие годы отмечается относительно высокий уровень заболеваемости ХГВ и ХГС. Соотношение острых и хронических форм по ГВ за 2012 г. составляет 1:16,11, по ГС — 1:8,25.

С учетом социальной значимости парентеральных гепатитов, высокой вероятности перехода острых форм в хронические, формирования цирроза и первичного рака печени особенно актуальными остаются мероприятия по своевременной диагностике и лечению выявленных больных. Для этих целей приказом главного управления здравоохранения Воронежской области от 22.07.2003 г. № 403 был создан областной центр по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов на базе Воронежской областной клинической инфекционной больницы (БУЗ ВО ВОКИБ) со штатом 7 врачей (инфекционистов, врачей ультразвуковой диагностики, эндоскопистов, патологоанатома, невролога). В Центре осуществляются клинические, биохимические, иммунологические методы исследования, ПЦР-диагностика. Для определения степени фиброза печени с 2007 г. проводится эластометрия на аппарате FibroScan. Центр располагает дневным стационаром на 20 коек. Сотрудники Центра осуществляют и методическую работу среди врачей общей лечебной сети г. Воронежа и районов области.

Регистр больных хроническими гепатитами ведется с 2005 г. С 2007 г. в Центре наблюдалось 4546 больных, в т.ч. ГС — 3537, ГВ — 981, гепатитом дельта — 28. Территориально больные распределялись: по г. Воронежу — 2269 человек, по районам области — 1268. Кроме этого проведено 9599 консультаций больным острыми и хроническими гепатитами. Для определения степени фиброза печени в 2012 г. проведено 999 фиброэластометрий и 94 пункционных биопсий печени, стадия фиброза установлена у 933 больных).

Из 29 пациентов с ХГВ, которым проводилась комбинированная противовирусная терапия в 2012 г., 11 завершили курс лечения. 231 пациенту с ХГС проводилась комбинированная противовирусная терапия в 2012 г; из них 143 завершили курс лечения.

Всем больным ХГС, которым назначена комбинированная противовирусная терапия, в Центре проведено определение генотипа вируса.

Ежемесячно из территориальных поликлиник города и области передается информация в Центр о количестве больных, вновь взятых на диспансерный учет и нуждающихся в противовирусной терапии.

С целью учета больных детей и подростков ХГВ и ХГС на базе консультативной поликлиники БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница № 2» (ОДКБ № 2) ведется специализированный прием врача-гепатолога с 2000 г. На диспансерном учете состоят 62 больных ХГС (29 жители города, 33 - жители области), 41 человек — ХГВ (22 — жители города, 19 — жители области), 4 человека с хроническим гепатитом дельта (3 — жители города, 1 — житель области). Дети направляются на консультативный прием участковыми педиатрами, при необходимости госпитализируются. Диагностика заболевания осуществляется методом ИФА, ПЦР с генотипированием и определением вирусной нагрузки. Пациенты с хроническими вирусными гепатитами обследуются методом УЗИ с периодичностью 1 раз в 6–9 месяцев. При выявлении диффузных изменений с учетом возраста проводится эластография на базе БУЗ ВО «ВОКИБ» или пункционная биопсия печени. Стадия фиброза установлена у 6 пациентов. За 2010–2012 гг. пролечено 8 пациентов с ХГС, на 2013 г. запланировано лечение 8 пациентов.

### **13. Проблемы диагностики мультивирусной инфекции при хронических гепатитах**

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

ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва, Россия

В конце прошлого и начале нынешнего века было обнаружено сразу несколько гепатотропных вирусов парентерального заражения. В 2012 г. установлена гепатотропность ещё одного вируса рода *Anneloviridae* (TTV и др.) — TT-like mini virus (TTMV). С позиций доказательной медицины считается, что вызывать хроническое поражение печени способны лишь вирусы В, С, D. В силу этого, эпидемиологический контроль и официальная регистрация заболеваемости касается только HBV и HCV. Вместе с

тем, до сих пор не регистрируется HDV-инфекция, развивающаяся только при наличии HBsAg — основного маркера гепатита В. Такое положение объясняется перспективной возможностью контроля за HDV-инфекцией с помощью внедряемой повсеместно вакцинации против гепатита В лиц из групп риска и детей. В отличие от вирусологов большинство гастроэнтерологов безразлично относятся к HGV, TTV и другим недавно открытым лимфотропным и гепатотропным вирусам, что обосновывается ими отсутствием выраженного прогрессирования патологии печени, вызванной этими вирусами при моноинфекции и специфического этиотропного лечения.

В последние шесть лет нами с помощью молекулярно-биологических и иммуноморфологических исследований установлено, что отсутствие мониторинга всего спектра парентеральных гепатотропных вирусов привело к стремительному росту сочетанных и мультивирусных хронических гепатитов, а моновирусные поражения печени стали большой редкостью. В этот процессы, несомненно, вовлекаются и не гепатотропные вирусы, в частности герпетическая группа. Такое положение существенно усложняет диагностические проблемы, поскольку имеющиеся у больного вирусы взаимодействуют не только с иммунной системой, но и на клеточном уровне непосредственно в печени. В связи с этим возникает много вопросов, на которые в настоящее время нет определённого ответа. Во-первых, невозможно определить вирус-лидер, который первым начал оказывать патогенное воздействие на печень. Во-вторых, абсолютно неизвестно, в какой степени коинфицирующие вирусы влияют на репликацию основных наиболее патогенных вирусов (HBV, HCV, HDV). Исходя из того, что при мультивирусной инфекции наблюдается увеличение количества случаев скрытой HBV-инфекции, а также появление скрытых форм инфекции HDV и HCV, можно только предположить об угнетающем репликацию взаимодействии нескольких вирусов. Однако это требует специального исследования на большем клиническом материале.

#### **14. Организация наблюдения и лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С в Воронежской области**

Т.А. Муха, И.И. Кукота, В.И. Никадимова

БУЗ ВО «Воронежский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Хронические вирусные гепатиты — одна из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. Экономический ущерб от всех форм вирусных гепатитов составляет 65% в структуре суммарного ущерба от наиболее распространенных инфекционных болезней (25 нозологических форм без гриппа и ОРЗ).

В Воронежской области большое внимание уделяется вопросам проведения противовирусной терапии (ПВТ) больным хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС). Финансирование на эти цели поступает из федерального и областного бюджетов по Национальному проекту «Здоровье», из пенсионного Фонда пациентам-инвалидам, по областным целевым программам «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера» и «Социальная реабилитация и адаптация лиц, освобожденных из мест лишения свободы», а в 2011–2012 гг. — дополнительно по программе «Модернизация здравоохранения Воронежской области».

Обследование и лечение больных с ХГВ и ХГС осуществляется на всех уровнях оказания медицинской помощи — от первичной медико-санитарной помощи в поликлиниках г. Воронежа и ЦРБ (32 района) до специализированной медицинской помощи в БУЗ ВО «Воронежский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр). До 2013 г. гепатологический центр функционировал на базе БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница».

Во всех лечебных учреждениях Воронежской области проводится скрининговое обследование на anti-HCV и HBsAg доноров, больных, контактных, пациентов из групп риска и в ходе диспансеризации тех или иных контингентов граждан.

Полученные положительные результаты обследования на гепатиты В (ГВ) и С (ГС) из всех ЛПУ передаются в территориальные поликлиники (кабинеты инфекционных заболеваний или участковым терапевтам). На данном этапе проводится первичное дообследование, формулировка предварительного диагноза, организация диспансерного наблюдения и создание по месту жительства регистра пациентов, инфицированных вирусами ГВ и ГС, с последующим направлением на консультацию в Центр.

В Центре врачами-инфекционистами осуществляется консультация и, при необходимости, бесплатное углубленное обследование пациентов, постановка окончательного диагноза, определение тактики ведения и лечения.

На данном этапе ведутся регистры льготных групп пациентов, нуждающихся в специфической противовирусной терапии (на 01.05.2013 г. — 487 человек). Назначение препаратов осуществляется коллегиально на врачебной комиссии (ВК). Заключение ВК передаются в поликлиники по месту жительства, где лечащие врачи осуществляют выписку рецептов на получение препаратов, контроль за их отпуском в прикрепленных аптеках и за введением лекарственных средств.

Пациент, получающий ПВТ, имеет право проводить необходимые во время лечения обследования (биохимический и клинический анализы крови, ПЦР, вирусная нагрузка и т.д.) как в поликлинике по месту жительства, так и в Центре с последующим оформлением заключения врача, осуществившего контрольный осмотр и обследование. Консультации в Центре на время проведения ПВТ должны осуществляться не реже 1 раза в месяц.

В течение 2007–2012 гг. в Воронежской области бесплатное лечение ХГВ и ХГС проведено 1 266 пациентам с генотипами 1b и 3a. В 2012 г. бесплатная терапия ХГВ и ХГС была проведена 251 пациенту, из них: 25 человек — с ГВ и 226 — с ГС. Практически поровну были представлены пациенты с ХГС, имеющие генотип 1b (111 человек) и генотипы 2 и 3a (115 человек).

Лечение назначено в соответствии с утвержденными стандартами: при генотипе 1b и генотипах 2 и 3a с прогрессирующим фиброзом (F3–4) — комбинированная терапия пегилированными интерферонами (пегасис, пегинтрон) в сочетании с рибавирином, при генотипах 2 и 3a без фиброза или начинающимся фиброзом (F1–2) — короткими интерферонами альфа-2в (альтевир, интрон-А) в сочетании с рибавирином. Так как аналоги нуклеозидов (бараклюд и себиво) в настоящее время недоступны в Воронежской области для бесплатного лечения, лишь 11 человек получали терапию данными препаратами за счет средств, выделенных для стационарного лечения (софинансирование с пациентом).

Мониторинг эффективности ПВТ проводился в соответствии с утвержденными стандартами (через 4, 12, 24 недели). Отсутствие ответа или ранние рецидивы заболевания (42%) были отмечены в большинстве случаев у пациентов с продвинутым фиброзом или циррозом печени, при наличии серьезной сопутствующей патологии.

## 15. Оценка эффективности терапии хронического гепатита С

Л.И. Николаева<sup>1</sup>, Г.В. Сапронов<sup>2</sup>, В.В. Макашова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» МЗ России;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»;

<sup>3</sup>ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

**Введение.** Вирус гепатита С (ВГС) — этиологический агент гепатита С (ГС), маркеры которого определяются почти у 3% населения Российской Федерации. Подавляющее большинство пациентов с впервые диагностированным вирусным ГС имеют хроническую форму инфекции. В связи с этим врачам приходится решать сложные задачи: определить степень поражения печени, оценить необходимость проведения противовирусной терапии (ПВТ), выбрать схему лечения и установить вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Цель данного сообщения — рассмотреть факторы пациента, которые еще до начала терапии, позволяют определить вероятность большого хроническим ГС (ХГС) завершить терапию с УВО.

**Материалы и методы.** Анализировали параметры 106 пациентов с ХГС, которые прошли терапию пегилированным интерфероном-α и рибавирином. Вирусную РНК в сыворотке крови определяли методом ОТ-ПЦР (чувствительность 15 МЕ/мл). Полиморфизм локуса rs12979860 гена IL28B выявляли набором «Иммуногенетика IL28B» («ДНК-технология», РФ). Стадию фиброза печени устанавливали с помощью фиброэластографии («Echosense», Франция) и биохимических маркеров фиброза («BioProductive», Франция). Титры антител к отдельным антигенам вируса определяли в тест-системах «РекомбиБест анти-ВГС-IgM» и «Бест анти-ВГС-спектр» (Вектор-Бест, Россия). Клинический и биохимический анализы крови выполняли по стандартным методам.

**Результаты.** Установлены следующие ведущие прогностические признаки: стадия фиброза печени, аллельный вариант локуса rs12979860 гена IL28B, количество тромбоцитов, уровень анти-ВГС IgM,

соотношение титров анти-NS4 IgG к анти-NS3 IgG, наличие анти-NS5a IgG. Вероятность завершить терапию эффективно с достижением УВО значительно выше, если лечение начато в течение первых 10 лет после острой фазе инфекции, когда степень поражения печени существенно меньше. Однако, пациенты с неблагоприятным генотипом Т/Т по локусу rs12979860 гена IL28B никогда не достигали УВО в нашем исследовании. Параметры гуморального ответа на ВГС являются важным предсказательным признаком.

**Заключение.** Установлены прогностические факторы пациента, как генетически предопределенные, так и сформировавшиеся в ответ на инфекцию, включая степень поражения печени. Эти факторы позволяют определить вероятность достижения УВО при терапии пегилированным интерфероном-α и рибавирином еще до начала лечения.

## 16. О возможных причинах снижения заболеваемости гепатитом А

Л.В. Рубис

ГБУЗ «Городская поликлиника №4», Петрозаводск

В последнее десятилетие заболеваемость гепатитом А (ГА) — в прошлом веке одной из серьезных эпидемиологических проблем России, снизилась до беспрецедентно низкого уровня и, несмотря на отдельные вспышки, характеризуется устойчиво низкой интенсивностью. Актуальной задачей сегодняшнего дня является определение причин, произошедших изменений и оценка их устойчивости.

В Государственных докладах о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ разных лет отмечалось, что снижению заболеваемости ГА способствовало сокращение посещаемости детских дошкольных учреждений и проведение вакцинации (в 2011 г. в стране привито более 300 тыс. человек). В ряде публикаций высказывалось несколько гипотез причин снижения заболеваемости ГА: сокращение неиммунной прослойки среди населения вследствие снижения рождаемости (Миндлина А.Я., 2010), подавление вакцинным штаммом вируса полиомиелита вируса гепатита А (ВГА), активизировавшееся с середины 90-х годов прошлого века на фоне увеличения объемов иммунизации против полиомиелита (Ларин Ф.И. и др., 2012). Не оспаривая высказанные предположения, заметим лишь, что наши наблюдения не выявили связи между уровнем рождаемости и интенсивностью эпидемического процесса ГА на разных территориях Северо-Западного региона в период 1990-2003 гг. (Рубис Л.В., 2005) и позволим выдвинуть еще одну гипотезу.

Снижение активности эпидемического процесса ГА — инфекции с преимущественно водным путем передачи возбудителя произошло практически повсеместно на фоне отсутствия радикальных положительных изменений в организации водоснабжения. Однако, в последнее десятилетие существенно вырос объем применения средств бытовой химии населением и дезинфектантов в лечебных и других учреждениях. Причем, увеличение в сточных водах концентрации и спектра дезинфицирующих средств является современной особенностью водоотведения, характерной для разных регионов страны. ВГА, относящийся к безоболочечным вирусам, традиционно считается одним из наиболее устойчивых к воздействию химических веществ микроорганизмам. Однако, методики обнаружения вирусного загрязнения воды, основанные на выявлении частицы оболочки или РНК вируса, на самом деле, могут свидетельствовать только о попадании вируса в воду, но не о сохранении его жизнеспособности. В результате увеличения содержания дезинфектантов в сточных водах значительная часть попадающих в них вирусов стала терять свою инфекционность. В пользу данного предположения свидетельствует значительно более редкое выделение в сточных водах энтеровирусов и ротавирусов вирусологическим методом по сравнению с выявлением там их РНК (Клиндухов В.П. и др., 2012; Лесникова Т.Н. и др. 2012; Зарубинский В.Я., 2012). Закономерно возникает вопрос: если находящиеся в сточных водах вирусы в одинаковой мере подвергаются воздействию химических веществ, то почему снижение интенсивности эпидемического процесса ГА происходит на фоне высокой заболеваемости ротавирусной инфекцией. На наш взгляд, это объясняется большим эпидемиологическим потенциалом ротавируса по сравнению с ВГА, в связи с тем, что последний вызывает заболевание с более длительным инкубационным периодом с развитием стойкого пожизненного иммунитета.

Таким образом, можно предположить, что увеличение поступления в канализационные сети химических веществ, что привело к сокращению циркуляции во внешней среде и в популяции людей ВГА и это изменение носит устойчивый характер. Еще раз повторим, что нами высказано лишь предположение, для подтверждения или опровержения которого необходимы дополнительные исследования.

## 17. Оценка распространенности маркеров парентеральных вирусных гепатитов среди потребителей инъекционных наркотиков в Воронежской области

Т.Н. Ситник, Э.Ю. Китанина, Т.М. Ускова, Э.А. Мацаева

БУЗ ВО «Воронежский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

С учетом путей инфицирования парентеральными гепатитами потребители инъекционных наркотиков (ПИН) входят в группу повышенного риска инфицирования. Обследование на маркеры гепатитов ПИН регламентированы СП 3.1.958-99 «Профилактика вирусных гепатитов. Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами» и СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». Однако под обследование попадают только лица-ПИН, обратившиеся за медицинской помощью, а распространенность маркеров гепатитов в скрытой популяции, употребляющих наркотики инъекционно, не изучается. При этом проводимые в рамках профилактических программ по ВИЧ-инфекции сероэпидемиологические исследования среди «уязвимых» групп, включая ПИН, предполагают также тестирование на маркеры гепатитов В (ГВ) и С (ГС), что позволяет оценить истинный уровень инфицирования.

**Целью** исследования является оценка распространенности маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV) среди ПИН в Воронежской области по данным различных исследований.

**Обсуждение и результаты.** По данным отчетов учреждений здравоохранения Воронежской области, при скрининговых обследованиях групп риска выявляются от 1,2% до 2,85% положительных результатов на HBsAg, с тенденцией к убыванию показателя в динамике и 11,2-21,8% — на anti-HCV. Однако объединение подлежащих обследованию, согласно СП 3.1.1.2341-08, «пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая дерматомикозы и чесотку» несколько нивелирует показатели выявления маркеров ГВ и ГС у группы ПИН. При выборке только по учреждениям (отделениям) наркологического профиля положительные результаты на HBsAg отмечены в 2,1-13,6% случаев, а на anti-HCV значительно выше — 38,4-55,6%.

По данным отчетов по форме №11 Росстата обследованием на маркеры вирусных гепатитов охвачены лишь 9,5-14% пациентов, состоящих на учете в наркологических учреждениях. При их тестировании выявляются 62-72% положительных результатов на маркеры вирусных ГВ и ГС суммарно, прежде всего — за счет ГС.

Среди состоящих на диспансерном учете ВИЧ-инфицированных по области 39,6% имели вирусные гепатиты на момент взятия на диспансерный учет, в том числе вирусный ГС — 38,6%, вирусный ГВ — 0,8%, включая микст-инфекцию. Из них все лица, имевшие в анамнезе употребление наркотиков или являющиеся активными ПИН, имели сопутствующее заболевание ГС либо на момент выявления, либо приобретали эту инфекцию в ближайшие сроки при продолжении рискованных практик. Среди них доля состоящих на учете в наркологической службе крайне низка и обследованиями на гепатиты они ранее не были охвачены.

Проводимые интегрированные поведенческие и сероэпидемиологические исследования по ВИЧ-инфекции среди ПИН на территории г. Воронежа (2007, 2008, 2011, 2012 годы) включали исследование образцов сыворотки в диагностической лаборатории БУЗ ВО ВОЦПБСИЗ на следующие маркеры: антитела к ВИЧ, к вирусу ГС и к возбудителю сифилиса. Для лабораторных исследований использовались разрешенные в РФ диагностические наборы, исследования проводились методом ИФА в соответствии с инструкцией к соответствующим тестам. Скрининговые исследования проводились на вирусный ГС с использованием тест-системы «Монолиза ВГС-АГ/АТ Ультра», производитель Био-Рад, подтверждающие тесты — «ДС-ИФА-анти HCV-спектр GM», производитель НПО «Диагностические системы». На вирусный ГВ соответственно использовались тест-системы «ДС-ИФА-HBsAg-0,01» кат.В-1252 и ДС-ИФА-HBsAg-0,01» кат. В-1256, производитель НПО «Диагностические системы».

Положительные результаты на ГВ получены: в 2007 г. у 2,0% обследованных, в 2008 г. — 1,9%, 2011 г. — 5,8%, 2012 г. — 0,8%. При исследовании на ГС в 2007 г. 54,9% обследованных ПИН имели anti-HCV, в 2008 году — 71,8%, в 2011 году — 91,0%, в 2012 г. — 82,4%.

При оценке уровня знаний 99,4-100% опрошенных ПИН слышали о вирусных ГВ и ГС и сопряженных с ними рисках инфицирования. На вопрос «Был ли респонденту поставлен диагноз вирусный ГВ в течение последних 12-и месяцев» ответили 2,6-14,5% интервьюированных. На аналогичный вопрос по ГС 11,0-77,7% ПИН ответили положительно.



**Заключение.** В Воронежской области при всех проводимых исследованиях среди ПИН выявляется высокий уровень инфицирования парентеральными вирусными гепатитами. Уровень инфицирования ПИН ГВ статистически не отличается при различных исследованиях. Показатели выявления маркеров ГС значительно выше, чем ГВ. Отмечены более высокие показатели распространённости ГС при дозорных исследованиях (в скрытой популяции ПИН, не обращающейся за медицинской помощью), чем при рутинных скрининговых исследованиях.

## 18. Анализ эпидемиологических характеристик пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени

А.А. Сухорук<sup>1</sup>, О.А. Герасимова<sup>2</sup>, А.С. Любимов<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов — одна из ведущих причин выполнения трансплантации печени в России и мире. Так, по данным Европейского регистра трансплантации печени (ELTR) цирроз печени вирусной этиологии диагностирован у 39% реципиентов печени. В США в регистре UNOS доля цирроза в исходе хронического гепатита С (ХГС) составила 30,1% среди пациентов, находящихся в листе ожидания и 23,5% — среди реципиентов печени.

В России нет объединенного регистра по трансплантации печени, статистика ведется в каждом центре отдельно, и поэтому доля циррозов вирусной этиологии колеблется от 28,6% (ФНЦТИО им. В.И. Шумакова) до 52,8% (НИИ СП им. Н.В. Склифосовского). По данным Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) у 42% потенциальных реципиентов причиной цирроза печени являлись хронические вирусные гепатиты (хронический гепатит С — у 28,5%).

**Целью** настоящего исследования является эпидемиологическая характеристика потенциальных реципиентов печени, страдающих ХГС.

**Пациенты и методы.** В исследование было включено 49 пациентов с диагнозом ХГС, цирротическая стадия, находившихся в листе ожидания на трансплантацию печени в РНЦРХТ в 2006–2012 гг. Трансплантация печени была выполнена 23 пациентам. Диагноз хронического заболевания печени подтверждали с помощью клинично-anamnestических данных, рутинных лабораторно-инструментальных методов. Для определения генотипа вируса ГС (ВГС) использовали молекулярно-генетические методы.

**Результаты исследования.** При анализе возрастной и гендерной структур установлено, что средний возраст пациентов составил  $44,0 \pm 8,4$  г. (мин. — 31 г., макс. — 61 г.), женщины незначительно преобладали над мужчинами (53,1% и 46,9% соответственно).

Большинство потенциальных реципиентов проживают в Санкт-Петербурге (58,3%) и Ленинградской области (20,8%), что, вероятнее всего, связано с большей информированностью врачей-инфекционистов о возможности выполнения трансплантации печени и критериях включения пациентов в лист ожидания.

Социальный статус характеризуется наличием высшего или средне-специального образования у 84% пациентов; группа инвалидности установлена у 93,5% при сохраненной трудоспособности у 50%.

Среди исследуемой группы преобладали лица с А (II) и О (I) группами крови (44,4% и 33,3% соответственно), что отличается от среднепопуляционной распространённости этих групп (35,9 и 35,6% соответственно).

При анализе возможных путей передачи установлено, что у большинства пациентов (56,1%) в анамнезе есть указания на факторы риска заражения. Так, в 24,5% случаев выполнялись оперативные вмешательства и переливания крови, роды и аборт — в 14,6%, употребление внутривенных наркотиков — в 14,6%, половой партнер, страдающий ХГС — в 2,4%. 43,9% пациентов не смогли указать на вероятные факторы передачи инфекции, что может свидетельствовать о том, что заражение связано с незначительными медицинскими манипуляциями (лечение у стоматолога, инъекции, забор анализов крови и т.п.) или с половыми контактами.

Определение генотипа вируса проводили у 21 пациента. Генотипическая структура характеризовалась значительным преобладанием (66,7%) 1b генотипа ВГС над другими генотипами; 2 генотип встречался исключительно редко (4,8%).

**Выводы.** Потенциальный кандидат на трансплантацию печени — это социально-адаптированный пациент трудоспособного возраста, имеющий в анамнезе указания на факторы риска инфицирования, с 1b генотипом ВГС.

## 19. Оценка частоты выявления маркеров гемоконтактных вирусных инфекций у потенциальных доноров крови и органов

М.Ш. Хубутя<sup>1</sup>, М.А. Годков<sup>1</sup>, С.А. Солонин<sup>1</sup>, Е.Н. Кобзева<sup>1</sup>, М.Г. Минина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, г. Москва,

<sup>2</sup>Московский координационный центр органного донорства ДЗМ, г. Москва

Ключевой проблемой в трансфузиологии и трансплантологии является дефицит донорских кадров. В условиях ежегодного роста оказываемой трансплантологической и трансфузиологической помощи населению России их объёмы по-прежнему недостаточны. Рост потребности в донорских органах, крови и её компонентах сопровождается сокращением донорских контингентов. Это обусловлено многими причинами, главные из которых связаны с недостаточной пропагандой донорства и высокой кумулятивной поражённостью населения РФ гемоконтактными вирусными инфекциями (ГВИ). Лабораторное обследование потенциальных доноров на наличие ГВИ направлено на предотвращение инфицирования реципиента через кровь и её компоненты и инфицированный орган. Совершенствование методов тестирования донорской крови на маркёры ГВИ (ВИЧ-инфекция, гепатит В, гепатит С), внедрение карантинизации и вирусинактивации компонентов крови позволило уменьшить вероятность инфицирования реципиента ГВИ при гемотрансфузиях. Вместе с тем существует риск передачи ГВИ от потенциального донора органов (ПДО) реципиенту с инфицированным органом. Это связано с невозможностью стерилизации донорского органа или его карантинизации из-за короткого срока функционирования после изъятия. Использование высокочувствительных серологических методов диагностики обеспечивает достаточно высокий уровень безопасности донорской крови и органов. В то же время описаны случаи передачи ГВИ от ПДО и доноров крови (ДК) с отрицательными результатами серологических тестов из-за наличия периода «серологического окна», что делает практически невозможным полное исключение риска передачи ГВИ при трансплантации и трансфузиях компонентов крови. В отечественной литературе недостаточно полно освещены в динамике эпидемиологические особенности распространения ГВИ у донорских контингентов. Изучение подобных тенденций позволит определить медико-социальные особенности распространения ГВИ у ПДО и ДК, а также повысить инфекционную безопасность в трансфузиологии и трансплантологии.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку частоты выявления маркёров ГВИ у потенциальных доноров крови и органов.

**Материалы и методы.** С целью обеспечения инфекционной безопасности донорства органов, крови и её компонентов в отделе лабораторной диагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП) протестированы на наличие маркёров ГВИ образцы сывороток крови, полученные от ПДО и ДК. В соответствии с действующими нормативными актами РФ, методом иммуноферментного анализа кровь от ПДО тестировалась в течение 6 часов (экспресс-скрининг) с момента поступления в лабораторию, от ДК — не ранее 18 часов после взятия крови, и включала в себя определение маркёров ВИЧ-инфекции (Аг/Ат ВИЧ 1/2), гепатита В (HBsAg), гепатита С (анти-ВГС), сифилиса (РМП+РПГА). Результаты выявления ГВИ анализировали ретроспективно за период с января 2008 г. по декабрь 2012 г. Выявляемость моно- и микст форм ГВИ у ПДО и ДК оценивали по абсолютному количеству выявленных случаев инфекции, показателю выявляемости (F, %) в динамике и показателю суммарной выявляемости F<sub>сум</sub> (F ВИЧ + F гепВ + F геп С). Выявляемость (F) инфекции определяли как число выявленных позитивных по данной инфекции лиц, отнесённое к 100 обследуемым.

**Результаты.** Всего за исследуемый период протестировано 2516 образцов сывороток крови от ПДО. Выявлено 57 (2,3%) образцов с наличием маркёров ВИЧ-инфекции, 330 (13%) — гепатита С, 86 (3,4%) — гепатита В. За период с 2008 по 2012 гг. количество образцов с выявленными маркёрами гепатита С у ПДО возросло на 22%, с ВИЧ-инфекцией и гепатитом В — осталось практически без изменений. У ПДО частота встречаемости маркёров гепатита С была в 5,8 и 3,8 раза ( $p < 0,01$ ) выше при сравнении с ВИЧ- и ГВ-инфекцией, соответственно, и имела тенденцию к росту. Количество образцов с выявленными маркёрами микст-инфекции ГВИ у ПДО увеличилось в 2012 г. (при сравнении с показателями 2008 г.) на 14,3%. Суммарная выявляемость по трём ГВИ у ПДО в 2008 году составила 17, 2009 — 17,4, 2010 — 17,6, 2011 — 21,2, 2012 — 21%. За аналогичный период обследовано 48659 образцов сы-

вороток крови ДК. Среди них выявлено 42 (0,09%) образца с маркерами ВИЧ-инфекции, 242 (0,5%) — гепатита С, 98 (0,02%) — гепатита В. Количество образцов с выявленными маркерами ВИЧ-инфекции у ДК за пятилетний период наблюдений увеличилось на 33,3%, гепатита В и гепатита С снизилось на 84 и 47,7%, соответственно. За пять лет частота встречаемости маркеров гепатита С у ДК снизилась в 1,9 раза, гепатита В — в 6,2 раза, соответственно. Суммарная выявляемость по трём ГВИ у ДК составила в 2008 г. — 1,8, 2009 — 1,1, 2010 — 0,7, 2011 — 0,6, 2012 — 0,35%. Анализ динамики встречаемости маркеров ГВИ у ПДО и ДК выявил две разнонаправленные тенденции: увеличение числа лиц с выявленными маркерами ГВИ у ПДО и снижение — у ДК.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой распространённости ГВИ у ПДО, включая микст-формы. Следствием этого является высокий риск передачи ГВИ от ПДО реципиенту, причем этот риск многократно выше, чем в донорстве крови. Столь существенная разница в результатах выявления ГВИ у ДК и ПДО, возможно, обусловлена различиями в контингентах населения, становящихся ДК или ПДО.

## 20. Гепатита А у вакцинированных детей: Особенности эпидемиологии и клиники

З.А. Хохлова<sup>1</sup>, А.А. Сарыглар<sup>2</sup>, Я.Н. Сонам-Баир<sup>2</sup>, А.Б. Ооржак<sup>2</sup>, М.К. Монгуш<sup>2</sup>, М.И. Михайлов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУЗ Республики Тыва «Инфекционная больница», Кызыл;

<sup>3</sup>ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва

Республика Тыва (РТ) относится к регионам с низким уровнем социально-экономического развития; уровень заболеваемости гепатитом А (ГА) стабильно превышает средний показатель по России (в 2010 г. — в 32 раза) и Сибирскому Федеральному округу. Показатель заболеваемости ГА по РТ в 2010 г. достигал 452,8:100000 (или 4,52:1000). Более 90% заболевших составляют дети. Вместе с тем, до 2013 г. вакцинация против этой инфекции проводилась только по эпидемическим показаниям.

Цель настоящего исследования: изучить частоту развития и клинические проявления гепатита А (ГА) у детей, вакцинированных против ГА и заболевших в поствакцинальном периоде.

**Пациенты и методы.** Из 2538 вакцинированных детей заболели ГА 23 человека, что составило 0,9% (9,06 на 1000 вакцинированных). В этой группе преобладали дети в возрасте 7–14 лет — 15 (65,2%) пациентов, дошкольников было 6 (26,1%), подростков 15–17 лет — 2 (8,7%). Диагноз верифицирован на основании данных эпиданамнеза, клинической картины, результатов лабораторных исследований и обязательного обнаружения в сыворотке крови анти-ВГА IgM методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов «Векторгеп А-IgM-стрип». Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с оценкой достоверности сравниваемых количественных показателей при помощи критерия Стьюдента, качественных признаков — с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** У всех пациентов установлены контакты с больными ГА в школе, детском саду или в семье. В течение 1 месяца после прививки (0-30-й день) были госпитализированы 20 детей, причем два ребенка — на 6-й и 10-й дни после вакцинации; у остальных ГА диагностирован на 16-30-й дни после прививки. Заболевание протекало в 1,4 раза чаще в легкой желтушной форме и в 2,2 раза реже в среднетяжелой желтушной форме, чем у не вакцинированных детей.

Трое из 23 детей поступили в стационар в более поздние сроки: на 43-й, 46-й и 85-й дни от вакцинации. В сроки инкубации ГА (15–45–50 суток) укладывается случай заболевания, возникший на 43-й день после вакцинации.

Ребенок 6 лет, заболевший на 85-й день, во время вакцинации против ГА находился в стационаре и получал специфическую терапию по поводу туберкулеза. С учетом продолжительности инкубационного периода ГА и анамнеза (контакт с больным ГА), инфицирование ребенка ВГА произошло в постпрививочном периоде на фоне проводимой специфической противотуберкулезной терапии, обладающей иммуносупрессивным и гепатотоксическим эффектами. ГА у данного больного протекал в легкой безжелтушной форме и закончился выздоровлением.

У пациента 16 лет, проживающего в отдаленном районе, ГА диагностирован на 46-й день от вакцинации при выборочном обследовании по контакту в период подъема заболевания (обнаружены анти-ВГА IgM), жалобы и клинические симптомы болезни отсутствовали. При исследовании печеночных

проб выявлено лишь повышение уровня билирубина до 31 мкмоль/л (в 1,5 раза), преимущественно за счет прямой фракции (22 мкмоль/л) при нормальных показателях активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и тимоловой пробы. В инфекционном отделении пациент провел 3 койко-дня. За это время показатель общего билирубина снизился до 25,37 мкмоль/л. Вероятно, подросток был госпитализирован уже в периоде ранней реконвалесценции, и, следовательно, вакцинирован в периоде инкубации ГА.

Таким образом, введение вакцины против ГА детям, находившимся в инкубационном периоде этой инфекции, не влияло на течение ГА

**Заключение.** Вакцинация против ГА в период подъема заболеваемости этой инфекцией является целесообразной, эффективной, экономически обоснованной и безопасной мерой профилактики распространения инфекции в РТ. Максимальное сокращение сроков проведения вакцинации против ГА у детей с наличием коморбидных и иммуносупрессивных состояний, контактировавших с больными, позволит снизить заболеваемость ГА.. Более легкое течение ГА приводит к уменьшению периода пребывания больных детей в стационаре, что способствует снижению финансовых затрат на лечение.

## 21. Современная молекулярно-генетическая характеристика гепатита С на территории Северо-Западного региона Украины

И.С. Хоронжевская<sup>1</sup>, Г.А. Мартынюк<sup>2</sup>, Г.Н. Шевченко<sup>1</sup>, А.П. Резников<sup>1</sup>, Л.А. Семенова<sup>3</sup>, Я.А. Витренко<sup>1</sup>, И.В. Шахгильдян<sup>4</sup>, П.Г. Дерябин<sup>4</sup>, М.И. Михайлов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Ровенская областная санитарно-эпидемиологическая станция», Ровно, Украина;

<sup>2</sup>КУ «Ровенская городская клиническая больница», Ровно, Украина;

<sup>3</sup>КУ «Ровенская областная станция переливания крови», Ровно, Украина;

<sup>4</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт вирусологии имени Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва;

<sup>5</sup>ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Москва, Россия

За последние 15 лет среди населения Ровенской области Северо-Западного региона Украины структура генотипов вируса гепатита С (ВГС) претерпела определенные изменения — уменьшился удельный вес субтипа 1b ВГС с 85±8,19% до 56,12±4,21% ( $p<0,05$ ) и увеличился удельный вес субтипа 3a ВГС с 10,0±6,88% до 19,43±3,36%.

Однако изучение структуры генотипов ВГС в отдельных группах инфицированных лиц (в 2007–2010 гг.) показало, что среди 52 инфицированных ВГС медицинских работников (у которых не отмечалось употребление наркотических вещества внутривенно) субтип 1b ВГС был определен у 41 (78,85±5,66%), субтип 3a ВГС — у 4 человек (7,69±3,69%), генотип 2 — у 2-х (3,85±2,67%), субтип 1a ВГС — у 1 (1,92±1,9%), одновременно субтип 1b и генотип 2 ВГС обнаружены у 1 (1,92±1,9%) медработника; еще у 3 (5,77±3,23%) определить генотип не удалось. Подобная ситуация наблюдалась также среди безвозмездных доноров крови: у 19 безвозмездных доноров крови (у которых в крови была выявлена РНК ВГС) субтип 1b ВГС был доминирующим, он определен у 14 (73,69±10,38%) человек, а субтип 3a — у 3 (15,79±8,59%), субтип 1a ВГС — у одного (5,26±5,26%); не удалось определить генотип ВГС еще у одного (5,26±5,26%).

В то же время у 68 других пациентов, лечившихся амбулаторно (среди которых преобладали лица, употребляющие наркотические вещества внутривенно), субтип 1b ВГС был выявлен реже (у 32 человек — 47,06±6,05%), а субтип 3a ВГС — у 18 (26,47±5,35%), генотип 2 — у 6 человек (8,83±3,44%), субтип 1a ВГС — у 3 (4,41±2,49%), у одного пациента (1,47±1,46%) были выявлены совмещенные субтипы 1b и 3a ВГС, еще у 2 пациентов — субтипы 1b и генотип 2 (2,94±2,05%); у 6 лиц (8,82 ± 3,44%) типировать генотипы ВГС не удалось. Также у 19 ВИЧ-инфицированных пациентов (среди которых преобладали лица употребляющие наркотические вещества внутривенно) субтип 1b ВГС был обнаружен у 5 человек (26,32±10,38%), субтип 3a — у 5 (26,32±10,38%), генотип 2 — у 2 человек (10,52±7,23%), субтип 1a ВГС — у одного (5,26±5,26%); еще у 6 больных (31,58±10,96%) типировать генотип ВГС не удалось.

Таким образом среди групп населения, где не было отмечено внутривенное введение наркотических препаратов, удельный вес субтипа 1b ВГС был значительный: у медицинских работников Ровенской области удельный вес субтипа 1b ВГС был достоверно выше, чем у других пациентов, которые, в основном, были представлены лицами, принимавшими наркотические препараты внутривенно, (78,85±5,66% и 47,06±6,05% соответственно) ( $p<0,05$ ), а удельный вес субтипа 3a ВГС был в 4,4 раза ниже — 7,69±3,69% и 26,47±5,35% соответственно ( $p<0,05$ ).

У безвозмездных доноров также доминировал субтип 1b ВГС (73,69±10,38%), а субтип 3a ВГС был выявлен у 15,79±8,59% человек.

Исследования показали, что на территории Ровенской области Северо-Западного региона Украины циркулируют варианты ВГС, генотипировать которые не удаётся коммерческими тест-системами торговой марки «Ампли Сенс» и лабораторно-исследовательской системой по методу Ohno с соавт.. Такая ситуация может быть связана с природной изменчивостью ВГС. Секвенирование нетипируемых вариантов генома ВГС в core регионе (на участке, что соответствует размеру ампликона 322 п.о.) позволило впервые на территории Северо-Западного региона Украины определить субтип 1b ВГС у 3 больных ХГС, что составило 3,7±2,09% от всех больных ХГС (81 человек), у которых был выявлен этот субтип.

Квалифицированная диагностика ВГС-вирусной инфекции и максимально полное выявление лиц, инфицированных ВГС (при отсутствии вакцин против этой инфекции) — важные мероприятия в системе эпиднадзора за ГС, которые обеспечивают проведение комплекса мер в отношении источника инфекции. Своевременный охват больных и контактных лиц лечебными и профилактическими мероприятиями повлечет за собой уменьшение числа потенциальных источников ВГС и ограничит распространение этой инфекции в регионе. Необходимо совершенствовать систему эпидемиологического надзора за ГС путем расширения эпидемиологического мониторинга за проявлениями эпидемического процесса ГС, а также проводить молекулярно-эпидемиологический мониторинг за циркуляцией генотипов и субтипов ВГС. Подлежит дальнейшему совершенствованию и развитию лабораторная диагностика ГС при использовании методов ИФА, ОТ-ПЦР, секвенирования. Целесообразно рекомендовать исследование нетипируемых образцов ВГС методом секвенирования для определения генотипа вируса.

## 22. Основные этапы развития эпидемического процесса гепатита С на территории Северо-Западного региона Украины

И.С. Хоронжевская<sup>1</sup>, Г.А. Мартынюк<sup>2</sup>, Г.Н. Шевченко<sup>1</sup>, А.П. Резников<sup>1</sup>, И.В. Шахгильдян<sup>3</sup>,  
М.И. Михайлов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Ровенская областная санитарно-эпидемиологическая станция», г.Ровно, Украина;

<sup>2</sup>КУ «Ровенская городская клиническая больница», г.Ровно, Украина;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт вирусологии имени Д.И. Иванковского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Москва, Россия

На территории Ровенской области Северо-Западного региона Украины в 1990–2010 гг. было установлено три этапа развития эпидемического процесса гепатита С (ГС).

Первый этап до тестирования донорской крови на наличие анти-ВГС (до 1994 г.) характеризовался тем, что среди первичных доноров у 3,17±2,2% были выявлены анти-ВГС, а среди кадровых доноров — у 6,58±2,84%, вследствие чего донорская кровь и препараты крови в этот период были ведущими факторами передачи вируса ГС (ВГС) в регионе, что привело к возникновению значительного внутрибольничного распространения ВГС-вирусной инфекции среди доноров двойного плазмафереза в 1993 г.

На территории Ровенской области в 1990–1993 гг. нами был проведен сероэпидемиологический мониторинг ГС (до тестирования донорской крови на анти-ВГС). Исследования были выполнены в НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского РАМН. Из 1426 обследованных здоровых лиц анти-ВГС были выявлены у 18 человек (1,26±0,29%), при этом среди 521 детей в возрасте до 14 лет анти-ВГС были обнаружены лишь у 3 человек (0,57±0,32%). У 436 воспитанников детских интернатных учреждений анти-ВГС были тестированы у 6 (1,38±0,56%). В эти годы у 206 обследованных лиц 15–40 лет анти-ВГС были определены у 3 (1,46±0,83%). В то же время среди лиц в возрасте 15–19 лет их обнаружить не удалось. При обследовании 66 беременных женщин анти-ВГС были выявлены в одном случае (1,51±1,51%). У первичных доноров крови — в двух (3,17±2,2%) из 63 случаев. Среди кадровых доноров частота обнаружения анти-ВГС была значительно выше — 6,58 ±2,84% (5 из 76).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о чрезвычайной актуальности скрининга донорской крови на маркеры ГС с целью профилактики посттрансфузионного гепатита. С началом внедрения тестирования донорской крови на наличие анти-ВГС методом ИФА в регионе (1994 г.) и отстранения от кровосдачи лиц с этими антителами в крови внутрибольничных вспышек ГС, а также случаев этой инфекции, связанных с переливанием крови и/или ее препаратов, на данной территории зарегистрировано не было. При обследовании 100 кадровых доноров в 2007–2010 гг. ни у одного

не было выявлено анти-ВГС в сыворотке крови, у безвозмездных доноров анти-ВГС обнаружены в 2,5% образцах сывороток крови.

Второй этап с 1994 г. по 2003 г. был характерен тем, что основным регулятором механизма развития эпидемического процесса ГС в регионе было широкое распространение наркоманий. Увеличение удельного веса безработных лиц в г. Ровно с  $2,31 \pm 0,03\%$  в 1994 г. до  $9,54 \pm 0,06\%$  — в 2001 г. привело к постепенному увеличению заболеваемости наркоманиями (с 20,8 случаев на 100 тыс. населения в 1994 г. до 32,13 — в 2001 г.), параллельно увеличились показатели заболеваемости острым ГС (ОГС) с 1,6 в 1994 г. до 8,5 — в 2001 г. Установлена высокая прямая зависимость показателей заболеваемости ОГС от таких социальных факторов как уровень безработицы и заболеваемости наркоманиями в этот период ( $r=0,82$ ,  $r=0,64-0,71$  соответственно).

Третий этап эпидемического процесса ГС — со времени начала официальной регистрации ОГС в Украине (с 2003 г.). В этот период в регионе произошли определенные изменения в этиологической структуре острых вирусных гепатитов, в структуре путей передачи вируса ГС и в возрастном составе заболевших.

В возрастной структуре больных ОГС в 2003–2010 гг. преобладали лица 20–29 лет и не было зарегистрировано случаев этой инфекции среди детей до 14 лет. Вместе с тем в 2007–2010 гг. по сравнению с 2003–2006 гг. в 4,1 раза уменьшился удельный вес заболевших в возрасте 15–19 лет.

Анализ путей передачи ГС показал, что число лиц с ОГС, которые имели в анамнезе указания на введение наркотических препаратов, уменьшилось с  $36,8 \pm 6,89\%$  в 2003–2006 гг. до  $18,0 \pm 5,43\%$  в 2007–2010 гг. За этот период почти в 2,5 раза вырос удельный вес больных, у которых имели место половой путь заражения и внутрибольничное инфицирование этим вирусом при отсутствии случаев посттрансфузионного ГС. У 4,5% больных ОГС заражение было связано с нанесением татуировок и пирсинга, а у 24,0–40,8% заболевших в разные годы не были установлены пути инфицирования.

В регионе одним из ведущих путей передачи и факторов инфицирования вируса ГС остается инъекционное введение наркотических препаратов. Наиболее высокие показатели обнаружения анти-ВГС получены при обследовании ВИЧ-инфицированных лиц и потребителей инъекционных наркотиков, причем у наркозависимых лиц, которые при этом были инфицированы ВИЧ, частота выявления специфических маркеров ГС была максимальной ( $80,23 \pm 2,48\%$  —  $80,41 \pm 2,85\%$ ). Широкое распространение ГС в среде потребителей инъекционных наркотиков способствует эпидемиологической значимости и других путей передачи возбудителя (перинатального и полового).

### 23. Энтеральные гепатиты в Воронежской области

Л.В. Штейнке<sup>1</sup>, Т.Н. Ситник<sup>1</sup>, О.Г. Дудникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>БУЗ Воронежской области «Воронежский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; <sup>2</sup>Департамент здравоохранения Воронежской области

В структуре острых вирусных гепатитов на долю гепатита А (ГА) в области в последние годы приходится от 29% до 63% заболеваемости, а среди детей этот уровень составляет 96–100%. В области наблюдается стабильное снижение уровня заболеваемости ГА со 113,1 на 100 тыс. населения в 1993 г. до 5,4 — в 2012, т.е. в 21 раз, оставаясь последние 12 лет ниже показателей в целом по стране, приближаясь к ним лишь в годы периодических подъемов заболеваемости. С 2006 г. заболеваемость регистрируется на уровне sporadic, с незначительным ростом заболеваемости в 2008 г. и 2012 г. Периодические подъемы заболеваемости регистрируются с интервалом 3–5 лет, с их последовательным укорочением и сохранением общей тенденции снижения уровней заболеваемости каждого последующего эпидподъема. Характерной эпидемиологической чертой, наряду с цикличностью, является и осенне-зимняя сезонность, сохраняющаяся в годы эпидподъема и не выраженная в годы благополучия.

На фоне снижения заболеваемости отмечаются отдельные групповые заболевания (чаще в годы подъема и более широкой циркуляции вируса), обусловленные неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями в отдельных населенных пунктах или учреждениях. Однако интенсивность процесса при групповых заболеваниях незначительна и эффективно купируется вакцинацией контактных в очагах. За последние 5 лет групповая заболеваемость регистрировалась в 2008 г. (в 15 населенных пунктах 4 районов области было зарегистрировано более 50% годовой заболеваемости) и в 2013 г. — в 3-х населенных пунктах разных районов.

В эпидпроцессе ГА в области помимо снижения интенсивности инфекции прослеживается и смещение заболеваемости на старшие возрастные группы. В последние годы доля детей постепенно снижается, концентрируясь при этом в школьных возрастах. Так, на детей до 14 лет приходится лишь

8-28% от общей заболеваемости, из них 54–83% приходится на школьников. Показатели заболеваемости детей в последние 10 лет практически в 2 раза ниже среднефедеральных показателей.

В комплексе профилактических и противоэпидемических мероприятий по борьбе с ГА на территории области наибольшее внимание уделяется плановой иммунизации детей организованных коллективов и профессиональных групп населения. С целью купирования групповой заболеваемости эффективно проводится иммунизация по эпидпоказаниям в очагах.

Проведение плановых прививок начато с 2001 г. школьникам, учащимся средних специальных учебных заведений, воспитанникам домов ребенка, учащимся школ-интернатов за счет закупок вакцин по местным бюджетам и внебюджетным источникам. В последние годы в рамках областной программы «Вакцинопрофилактика» обеспечение проводится в основном за счет средств областного бюджета: в 2006 г. было привито 857 человек, в 2007 г. — 3348, 2008 г. — 5451, в последующие годы — около 3 тысяч человек ежегодно, из них более 50% — дети.

Проведенные в 2002-2003 гг. по ряду территорий и ЛПУ (буфетчицы и работники пищеблоков) обследования на IgG anti-HAV с целью отбора на вакцинацию взрослых из групп риска выявили наличие активного иммунитета у всех подлежащих прививкам. Аналогичная работа была проведена в Бобровском специализированном школе-интернате в 2002 г. — из 180 обследованных в прививках нуждались только 33.

Однако за период низкой заболеваемости выросло целое поколение не иммунных к ВГА лиц, и накопление не «проэпидемического» населения в последние годы может привести к возникновению вспышечной заболеваемости при завозе с высокоэндемичных территорий. С учетом высокого уровня трудовой миграции в Воронежской области, неблагоприятных санитарно-бытовых условий их размещения, имеющих еще недостатков в водоснабжении и канализовании вероятно появление массовых вспышек от завозных случаев ГА, а также вирусного гепатита E (ГЕ) с аналогичным путем инфицирования.

В 2013 г. в области на базе областной инфекционной больницы внедрена лабораторная диагностика ГЕ и впервые было зарегистрировано 6 случаев (4 не связанных друг с другом случая в г. Воронеж и 2 — в одной семье в Новоусманском районе). Эпидемиологической связи с выездом в эндемичные регионы ни у одного заболевшего ГЕ не выявлено. Это свидетельствует о том, что на территории области идет скрытый эпидемический процесс ГЕ, требующий изучения и разработки системы эпиднадзора за этой инфекцией, прежде всего улучшения диагностики, изучения распространенности ее маркеров в популяции и отдельных группах населения, объектах окружающей среды и проведения комплекса профилактических мероприятий. Особую актуальность эта инфекция имеет в связи с сообщениями из других регионов страны (включая сопредельную Белгородскую область) о достаточно высокой тяжести заболевания, а также развитием хронических гепатитов и цирроза печени у лиц с иммунодефицитами и больных ВИЧ-инфекцией.

В этих условиях приоритетным является расширение программы вакцинопрофилактики ГА и дальнейшее совершенствование комплекса мер по улучшению санитарно-гигиенических условий жизни населения в целях профилактики энтеральных ГА и ГЕ.

## **24. Итоги вакцинопрофилактики вирусного гепатита «В» в рамках реализации национального проекта «Здоровье» в Воронежской области**

Л.В. Штейнке<sup>1</sup>, Т.Н. Ситник<sup>1</sup>, Т.П. Селиванова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>БУЗ Воронежской области «Воронежский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; <sup>2</sup>Департамент здравоохранения Воронежской области

Прививки против гепатита В (ГВ) в области начали проводиться с 1997 г. за счет местных бюджетов и ТФОМС с охватом небольших групп медицинских работников и детей из групп риска. С 2001 г. в рамках национального календаря профилактических прививок году начались поставки вакцины за счет федерального уровня, а также начала проводиться закупка вакцины за счет областного бюджета согласно программе «Вакцинопрофилактика» на 1999–2000 гг. и период до 2005 г.

До начала массовой иммунизации ситуация в Воронежской области по общей инфицированности ГВ (острый гепатит В (ОГВ), хронический гепатит В (ХГВ) и «носительство» HBsAg) была неблагоприятной: отмечалась тенденция роста ее общего уровня с 113,5 на 100 тысяч населения в 1995 г. до 135,7 — в 2000 г. С 2001 г. отмечается последовательное снижение показателя до 49,8 в 2006 г. и до 26,2 — в 2012 г.

Существенный вклад в иммунопрофилактику ГВ в период 2002–2004 гг. внесла благотворительная помощь Фонда «Вишневской-Ростроповича»: проведена вакцинация подростков и медработников

(110 тысяч человек), существенно оснащена «холодовая цепь» на этапах транспортировки и хранения вакцин. С учетом проводимых прививок иммунная прослойка всего населения по области к ГВ увеличилась с 2,27% на конец 2002 г. до 11,9% — на 31.12.2005 г.; из них были охвачены прививками дети до 18 лет на 56,2%, в том числе привито 89,4% подростков. Но лица старше 18 лет были охвачены только на 2,3%.

С 2006 г. в области началась реализация национального приоритетного проекта в области здравоохранения по компоненту «Дополнительная иммунизация населения», включающая последовательную массовую иммунизацию против ГВ детей и взрослых в возрасте от 1 года до 55 лет.

За семь лет реализации проекта в область поступило 472,7 тыс. доз вакцины против ГВ для иммунизации детей и 2 445,9 доз — для иммунизации взрослых. В связи с несвоевременной поставкой вакцины, в годовой динамике охвата прививками отмечается переход части плановых прививок на последующий год с завершением их в первом полугодии последующего года. На 01.01.2013 г. в рамках проекта было привито 140 090 детей с 1 года до 17 лет и 852 467 взрослых. Благодаря проводимой иммунизации в достаточно короткий срок было достигнуто существенное увеличение иммунной прослойки населения к ГВ, что оказало влияние на эпидемиологическую ситуацию по этой нозологии.

Реализация нацпроекта по компоненту «Дополнительная иммунизация населения» позволила к концу 2012 г. увеличить иммунную прослойку среди населения области до 67,4%, охват среди взрослых вырос — до 61,8%. При этом лица 18-35 лет охвачены законченным курсом вакцинации против ГВ на 94,8% (54,9% — в 2007 г., 70% — в 2008 г., 81% — в 2009 г., 89,1% — в 2010 г. и 91,5% — в 2011 г.). Заметно выросла иммунная прослойка в возрасте 36-59 лет — 77,5% (2,4% — в 2007 г., 25,5% — в 2008 г., 38,3% — в 2009 г., 51,5% — в 2010 г., 58,3% — в 2011 г.).

С целью анализа фактического состояния иммунизации взрослого населения и наблюдения за эффективностью иммунизации в рамках областной подпрограммы «Вакцинопрофилактика» в 2008 г. департаментом здравоохранения области было организовано проведение исследований напряженности иммунитета в индикаторных группах населения. Одновременно решались вопросы необходимости проведения ревакцинации (введения бустер дозы) медработникам групп риска, привитым 10 лет назад. Проведены исследования у 1740 человек, привитых с 1997 г. по 2007 г. разными видами вакцин. Доказана иммунологическая эффективность вакцинации, безопасность и слабая реактогенность применявшихся вакцин Энджерикс В, Комбиотех, HB-Vax, Шанвак. Выявленным медработникам с угасшим иммунитетом (титр антител к HBsAg менее 10 мЕ/мл) введена бустер доза вакцины.

Работа по специфической профилактике привела к снижению заболеваемости острыми формами ГВ. В сравнении с 1997 г. заболеваемость уменьшилась в 25 раз, с начала реализации национального проекта — в 2,5 раза, с 3,9 на 100 тыс. населения на начало 2006 г. до 1,5 — по итогам 2012 г.

Снизилось и количество впервые выявленных хронических форм заболевания, в 3 раза с 1997 г. и на 26% — за период 2006–2012 гг., соответственно более чем в 2 раза снизился за указанные периоды и показатель «носительства» HBsAg.

На сегодня в области достигнуты индикаторные целевые показатели, определенные изначально национальным проектом и приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

## **25. Современная характеристика эпидпроцесса гепатита В, оценка эффективности широкомасштабной программы вакцинопрофилактики этой инфекции в Москве**

Н.И. Шулакова<sup>1</sup>, И.Н. Лыткина<sup>1</sup>, О.Н. Ершова<sup>2</sup>, И.В. Шахгильдян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Управление Роспотребнадзора по городу Москве

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России

Гепатит В (ГВ) остается одной из актуальных проблем современной медицины. Наиболее эффективной и социально оправданной стратегией регуляции эпидемического процесса HB — вирусной инфекции является реализация широкомасштабных программ вакцинопрофилактики против этой инфекции. Реализация массовой программы вакцинопрофилактики ГВ оказала существенное влияние на активность эпидемического процесса ГВ в Москве. В целом в городе в результате проведения вакцинопрофилактики населения против ГВ показатели заболеваемости острым ГВ уменьшились в 2012г. по сравнению с 1998 годом в 23,5 раза (с 65,0‰ до 2,76‰). За период реализации в городе Национального проекта «Здоровье» (2006–2012г.г.) эти показатели сократились в 2,5 раза (в 2005 г. — 6,8‰, до 2,76‰ в 2012г.). Наибольшее снижение уровня заболеваемости острым ГВ произошло в возраст-



ных группах 15–19 лет (359,0‰ в 1998г. и 2,0‰ в 2012г.) и 20–29 лет (в те же годы с 245,0 до 7,6‰) в 5 и 2,1 раза соответственно. В этих возрастных группах было привито более 87,0–95,0% лиц. Одновременно отмечено двукратное уменьшение ежегодно выявляемого уровня носительства HBsAg (с 98,1‰ в 1998г. до 50,03‰ в 2012г.). Установлено заметное влияние широты охвата профилактическими прививками на уровень заболеваемости острым ГВ (коэффициент корреляции составил 0,6).

Массовая иммунизация населения против ГВ, осуществляемая в Москве как в рамках приоритетного проекта в сфере здравоохранения так и согласно Национальному календарю профилактических прививок продемонстрировали свою эпидемиологическую эффективность. Вместе с тем, с целью управления эпидемическим процессом HB-вирусной инфекции необходимо углубленное изучение иммунологической эффективности.

## Список авторов

- Арсентьева Н.А. 1  
Басина В.В. 1  
Безуглова Л.В. 2, 3  
Белопольская М.А. 4  
Витренко Я.А. 20  
Воропаев Е.В. 6  
Герасимова О.А. 18  
Годков М.А. 19  
Гордейчук И.В. 13  
Гришечкин А.Е. 11  
Громова Н.И. 5, 7  
Дерябин П.Г. 21  
Дудникова О.Г. 23  
Елезов Д.С. 1  
Ермолаева Т.Н. 9  
Ершова О.Н. 25  
Жаворонок С.В. 6  
Зарьков К.А. 7  
Зверкова Е.А. 13  
Зубков Ю.П. 7  
Ильченко Л.Ю. 7, 8, 13  
Индилова И.Н. 9  
Исаева О.В. 8  
Карпович Л.Г. 9  
Китанина Э.Ю. 17  
Кожанова Т.В. 8  
Кобзева Е.Н. 19  
Коновалова Л.И. 11  
Коробов Л.И. 10  
Костюкова И.А. 2  
Кудрявцев И.В. 1  
Кукота И.И. 13  
Кюрегян К.К. 8  
Лейбман Е.А. 11  
Лыткина И.Н. 25  
Любимов А.С. 18  
Макашова В.В. 15  
Мамонтова Т.В. 9  
Мартынюк Г.А. 21, 22  
Мацаева Э.А. 17  
Мельникова Л.И. 7  
Механтьев И.И. 12  
Минина М.Г. 19  
Михайлов М.И. 7, 8, 20, 21, 22  
Мицура В.М. 6  
Монгуш М.К. 20  
Морозов И.А. 13  
Муха Т.А. 13  
Нетесова И.Г. 2, 3  
Никадимова В.И. 14  
Николаева Л.И. 11, 15  
Ооржак А.Б. 20  
Рак С.В. 2  
Резников А.П. 22  
Рожкова Е.В. 10  
Романенко В.В. 22  
Рубис Л.В. 16  
Самохвалов Е.И. 11  
Сапронов Г.В. 11, 15  
Сарыглар А.А. 8, 20  
Сарыг-Хаа О.Н. 8  
Селиванова Т. П. 24  
Семенова Л.А. 21  
Ситник Т.Н. 17, 23, 24  
Сухорук А.А. 18  
Солонин С.А. 19  
Сонам-Байыр Я-Н.Д. 8, 20  
Усачева Л.П. 12  
Ускова Т.М. 17  
Фирсов С.Л. 4  
Хасанова В.А. 22  
Хохлова З.А. 20  
Хоронжевская И.С. 21, 22  
Хубутя М.Ш. 19  
Чаплыгина Г.В. 11  
Чендулаева В.Г. 10  
Шалунова Н.В. 9  
Шахгильдян И.В. 21, 22, 25  
Штейнке Л.В. 23, 24  
Шулакова Н.И. 25  
Шевченко Г.Н. 21, 22  
Шумаков И.В. 2  
Эсауленко Е.В. 18  
Юровских А.И. 22  
Яковлев А.А. 4  
Ярославцева О.А. 2, 3  
Ястребова О.Н. 2



**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. Описание методов должно обеспечивать возможность воспроизведения экспериментов. Необходимо указывать источник штаммов, клеточных линий и т.п. Все описываемые в работе нуклеотидные последовательности должны быть депонированы в международные базы данных.

**В редакцию направляют:**

- a) текст статьи в печатном виде набранный в MS Word версии 2003 и выше; параметры страницы: формат А4; поля: сверху — 2 см, снизу — 2 см, слева — 2 см, справа — 1,5 см; гарнитура — Times New Roman; 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;
  - b) электронную версию статьи в формате .doc или .docx, оформленную в соответствии с указанными требованиями;
  - c) резюме (абстракт) на русском и английском языках (английская версия также должна содержать название статьи, транскрипции фамилий авторов и название представляемого учреждения на английском языке) объемом не более 100 слов, содержащий «ключевые слова» (2–5 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, затрагиваемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MedicalSubjectHeadings);
  - d) сведения об авторах с указанием Ф.И.О., степени и звания, места работы и должности, а также контактной информации (адрес электронной почты, адрес учреждения с почтовым индексом) на русском и английском языках; отдельно помечается контактная информация представляющего автора;
2. Данные 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 TIFF с разрешением не менее 300 точек на дюйм, графики, схемы, карты и др. в формате .ppt или TIFF с разрешением не менее 600 dpi) вставляются в конце статьи. Подписанные подписи с указанием номеров рисунков и таблиц и расшифровкой условных обозначений предоставляются на отдельном листе. При представлении микрофотографий и электронограмм должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения. Если оригинальные изображения были модифицированы, необходимо указать все выполненные модификации. Кроме основного файла, необходимо предоставить изображения в виде отдельных файлов.
  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 оригинальном написании с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).
  7. Список цитированной литературы должен быть напечатан через полуторный интервал, на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все статьи, которые приводятся в тексте под номерами 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, издательство, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, том, номер и страницы (от — до).

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

**Пример:**

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

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).

8. Не подлежат представлению в редакцию уже опубликованные статьи, или направленные для опубликования в другие журналы.
9. Редакция оставляет за собой правотехнической правки статьи без согласования с автором. Непосредственно перед публикацией авторам представляется окончательный текст статьи для согласования. В случае, если автор не предоставляет исправлений в течение 72 часов, редакция считает окончательный текст статьи одобренным.
10. При невыполнении указанных правил статьи к рассмотрению не принимаются.
11. Для оперативной связи редакции с авторами статьи будет использован адрес электронной почты, указанный представляющим автором. Кроме того, рекомендуется указать номер мобильного телефона представляющего автора.

**Статьи направляются по адресу:**

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

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

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

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного оригинал-макета в

ООО «Издательско-полиграфической компании Информкнига»

141231, Московская обл., Пушкинский район,

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