

В МИРЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

№ 4 (2013)



**ГЕПАТИТ
INFO**

ИНСТИТУТ ПОЛИОМИЕЛИТА
И ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ
ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РАМН

ISSN 2070-7916

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

В мире вирусных гепатитов

Главный редактор

М.И. Михайлов

Заместители главного редактора

И.А. Морозов
Л.Ю. Ильченко

Издательская группа

С.А. Кичатов
И.В. Гордейчук

Секретарь

М.А. Букина

Редакционная коллегия

Е.В. Винницкая (Москва)
О.О. Знойко (Москва)
А.Н. Каира (Московская область)
А.В. Козлова (Москва)
О.В. Корочкина (Нижний Новгород)
М.К. Мамедов (Азербайджан, Баку)
Г.Г. Мелик-Андреасян (Армения, Ереван)
В.Г. Морозов (Самара)
С.Л. Мукомолов (Санкт-Петербург)
В.И. Покровский (Москва)
В.В. Романенко (Екатеринбург)
Т.А. Семененко (Москва)
Е.В. Эсауленко (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

А.К. Амброзайтис (Литва, Вильнюс)
А.Г. Анджапаридзе (Грузия, Тбилиси)
Н.П. Блохина (Россия, Москва)
Э.Ш. Боцвадзе (Грузия, Тбилиси)
С.О. Вязов (Россия, Германия, Эссен)
Б.А. Герасун (Украина, Львов)
Н.И. Громова (Москва)
Ж.А. Дробенюк (США, Атланта)
С.В. Жаворонок (Республика Беларусь, Гомель)
И.А. Карпов (Республика Беларусь, Минск)
А.А. Ключарева (Республика Беларусь, Минск)
Ю.Ю. Кусов (Германия, Любек)
К.К. Кюрегян (Россия, Москва)
Л. Магниус (Швеция, Стокгольм)
Г. Мироджов (Таджикистан, Душанбе)
Е.Ю. Малинникова (Россия, Москва)
Х. Нордер (Швеция, Стокгольм)
М. Рогендорф (Германия, Эссен)
Д. Шувал (Израиль, Иерусалим)

Содержание

Заметки главного редактора	4
<i>М.И. Михайлов</i>	
<hr/>	
Лекции и обзоры	
Моделирование инфекции вируса гепатита В уток как инструмент оценки эффективности противовирусных препаратов	6
<i>К.К. Кюреган, М.И. Михайлов</i>	
Гепатит С: взгляд на проблему	14
<i>Е.В. Эсауленко</i>	
Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов в Армении	20
<i>Г.Г. Мелик-Андреасян, И.Э. Маркосян, Л.С. Восканян, А.С. Данилов, З.Р. Бегларян</i>	
<hr/>	
Оригинальные исследования	
Оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В на генетическое разнообразие вируса гепатита В	27
<i>В.В. Клушкина, О.В. Исаева, Т.В. Кожанова, П.Г. Дубровина, И.В. Гордейчук, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюреган, М.И. Михайлов</i>	
Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусом гепатита В	35
<i>Г.И. Сторожаков, А.А. Геттуева, Г.Г. Тотолян, С.В. Лепков, Т.Т. Кондратьева</i>	
<hr/>	
Обмен опытом	
Гепатит С у больной с диффузной В-крупноклеточной лимфомой	41
<i>Ю.П. Зубков, Л.И. Мельникова</i>	
<hr/>	
Описание вспышек гепатита Е	46
<i>С.А. Солонин</i>	
<hr/>	
Рефераты статей	49
<i>К.К. Кюреган</i>	
<hr/>	
Информация о предстоящих конференциях	57
<hr/>	

Contents

Notes of the editor-in-chief	4
<i>M.I. Mikhailov</i>	

Lectures and reviews

Experiment model of duck hepatitis B virus infection as a tool for evaluation of new antiviral agents	6
<i>K.K. Kyuregyan, M.I. Mikhailov</i>	
Hepatitis C: a look at the problem	14
<i>E.V. Esaulenko</i>	
Epidemiological characteristics of viral hepatitis in Armenia	20
<i>G.G. Melik-Andreasyan, I.E. Markosyan, L.S. Voskanyan, A.S. Danilov, Z.R. Beglaryan</i>	

Original studies

Estimation of the impact of universal vaccination against hepatitis B and genotypic diversity of hepatitis B virus	27
<i>V.V. Klushkina, O.V. Isaeva, T.V. Kozhanova, P.G. Dubrovina, I.V. Gordeychuk, L.Y. Ilchenko, K.K. Kyuregyan, M.I. Mikhailov</i>	
Diagnostic of hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B virus	35
<i>G.I. Storozhakov, A.A. Gettueva, G.G. Totolyan, S.V. Lepkov, T.T. Kondratieva</i>	

Exchange of experience

Hepatitis C in a patient with diffuse large B-cell lymphoma	41
<i>Y.P. Zubkov, L.I. Melnikova</i>	

Outbreaks of hepatitis E	46
<i>S.A. Solonin</i>	

Abstracts of latest articles	49
<i>K.K. Kyuregyan</i>	

Upcoming events	57
------------------------------	-----------

Заметки главного редактора

Уважаемые читатели!

Перед вами заключительный номер нашего издания в 2013 г. Когда я пишу эти заметки, до Нового года осталось всего 30 дней, и уже сейчас можно подвести некоторые итоги.

17–19 сентября нынешнего года состоялась юбилейная X Российская научно-практическая конференция «Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». На ней выступили российские и зарубежные ученые. Можно с уверенностью утверждать, что сегодня достигнут удивительный прогресс в изучении, лечении и профилактике этой грозной инфекции. Успехи вакцинопрофилактики гепатитов А и В позволяют с оптимизмом смотреть в будущее. Доклады, посвященные разработке новых лекарственных препаратов и специфическому лечению хронического гепатита С, подтверждают впечатление, что мы находимся в преддверии новой эры. Она будет характеризоваться возможностью полного излечения гепатита С. Вместе с тем мы понимаем, что на этом пути нас ожидают препятствия, которые будет необходимо преодолеть. До сих пор не решены некоторые принципиальные вопросы. Например, сегодня мы так же далеки от создания вакцины против гепатита С, как и несколько лет назад. До сих пор в России отсутствует общегосударственная программа по борьбе с вирусными гепатитами.

Во время конференции было проведено первое награждение лауреатов медали «М.С. Балаяна», которая вручается за вклад в изучение гепатита Е. Первые две медали были вручены профессорам А.Г. Анджапаридзе (за вклад в открытие вируса гепатита Е) и Mohammad Sultan Khugoo (Индия) (за первое описание случаев гепатита «ни А ни В»). В будущем году мы продолжим отмечать результаты отечественных и зарубежных ученых, работающих над изучением гепатита Е.

Однако вернемся к материалам 4-го номера журнала «В мире вирусных гепатитов» за 2013 г.

В разделе «Лекции и обзоры» представлена работа, подготовленная К.К. Кюрегяном и М.И. Михайловым — «Моделирование инфек-

ции вируса гепатита В уток как инструмент оценки эффективности противовирусных препаратов» (*Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН*). Очевидно, что наличие доступной биологической модели по воспроизведению инфекционного заболевания часто служит решающим фактором в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов. Наиболее адекватной моделью изучения гепатита В могут служить человекообразные обезьяны. Однако их использование для этих целей невозможно по целому ряду причин, поэтому поиск недорогих суррогатных моделей для экспериментального моделирования гепатита В остается актуальным. В обзоре представлены данные литературы о достижениях в области моделирования инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (HBV), с помощью суррогатной модели — инфекции, вызываемой вирусом гепатита В уток (DHBV). Основное внимание в обзоре уделено достижениям и перспективам испытания новых подходов к терапии хронического гепатита В с помощью моделирования DHBV-инфекции *in vivo* и *in vitro*.

Работа Е.В. Эсауленко (*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет*) — «Гепатит С: взгляд на проблему» посвящена хроническому гепатиту С. В ней представлены данные о вирусе гепатита С, патогенезе и естественном течении инфекции. Обсуждается вопрос об эффективности этиотропной терапии, ее возможностях и ограничениях. Обосновывается необходимость внедрения в клиническую практику принципиально новых препаратов, действие которых направлено на ингибирование специфических ферментов вируса гепатита С-NS3 протеазы и NS5В полимеразы.

Сегодня, когда мы живем в различных государствах, значительный интерес представляет анализ гепатитов на уровне страны. Работа Г.Г. Мелик-Андреасян, И.Э. Маркосян, Л.С. Восканян, А.С. Данилов, З.Р. Бегларян (*Научно-исследовательский институт эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б. Алексаняна Министерства здравоохранения*

Республики Армения, Ереван, Армения) определяет тенденции заболеваемости гепатитами А, В и С, характерные для Армении. Кроме того, представлены результаты серологических исследований среди различных групп населения на маркеры этих инфекций.

Раздел «Оригинальные исследования» включает две статьи: «Оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В на генетическое разнообразие вируса гепатита В» В.В. Клушкиной, О.В. Исаевой, Т.В. Кожановой, П.Г. Дубровиной, И.В. Гордейчука, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегяна, М.И. Михайлова (*Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН*) и «Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусом гепатита В» Г.И. Сторожакова, А.А. Геттуевой, Г.Г. Тотолян, С.В. Лепкова, Т.Т. Кондратьевой (*Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова и Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН*).

В настоящее время в жизни нашего общества существует проблема, которая может быть определена как активизация противовакцинального лобби. В дальнейшем мы обязательно вернемся к этой проблеме. В этом же номере работа В.В. Клушкиной с соавторами убедительно демонстрирует преимущества массовой вакцинации против гепатита В. Из публикации вы узнаете о ее вкладе в снижение заболеваемости ге-

патитом В. Очень важен вывод, что через 10 лет после начала вакцинации против этой инфекции в Российской Федерации не произошло значительного увеличения доли вариантов гепатита В, связанных с «вакцинным бегством».

В статье Г.И. Сторожакова с соавторами представлен алгоритм обследования пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, что чрезвычайно важно для практического здравоохранения.

Представляет несомненный интерес работа раздела «Обмен опытом» — «Гепатит С у больной с диффузной В-крупноклеточной лимфомой», выполненная Ю.П. Зубковым и Л.И. Мельниковой (*Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН и Центральная медико-санитарная часть № 165 ФМБА*). В статье представлено клиническое наблюдение течения гепатита С у больной В-крупноклеточной лимфомой на фоне цитотоксической терапии. Проведение терапии позволило добиться клинической ремиссии, частичного раннего вирусологического ответа.

Традиционные разделы журнала: «Описание вспышек гепатита Е», «Рефераты статей» и «Информация о предстоящих конференциях» позволяют вам оставаться в курсе событий.

В заключение редакционная коллегия журнала «В мире вирусных гепатитов» считает своим приятным долгом поздравить вас с наступающим Новым годом и Рождеством Христовым и пожелать здоровья, успехов и благополучия.

С уважением,
Михаил Михайлов

Моделирование инфекции вируса гепатита В уток как инструмент оценки эффективности противовирусных препаратов

К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов

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

Цель обзора. В обзоре представлены данные литературы о достижениях в области моделирования инфекции вируса гепатита В (HBV) с помощью суррогатной модели — инфекции вируса гепатита В уток (DHBV). Основное внимание в обзоре уделено достижениям и перспективам испытания новых подходов к терапии хронического гепатита В с помощью моделирования DHBV-инфекции *in vivo* и *in vitro*.

Основные положения. Моделирование DHBV-инфекции *in vivo* и *in vitro* является эффективным инструментом для оценки противовирусной активности новых препаратов, действие которых направлено на разные этапы жизненного цикла HBV, включая репликацию вирусной ДНК, формирование кзкДНК и ее трансляцию.

Заключение. Данная модель гепаднавирусной инфекции может служить важнейшим этапом доклинических испытаний новых схем терапии хронического гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, вирус гепатита В уток, противовирусная терапия.

Experiment model of duck hepatitis b virus infection as a tool for evaluation of new antiviral agents

К.К. Kyuregyan, M.I. Mikhailov

FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of RAMS, Moscow

Aim. This review summarizes the published data on developments in the modeling of hepatitis B virus infection (HBV) using a surrogate model — duck hepatitis B virus (DHBV). The main focus is on the achievements and prospects of testing of new approaches to treatment of chronic hepatitis B using DHBV *in vivo* and *in vitro* systems.

Original positions. Experimental model of DHBV infection *in vivo* and *in vitro* is an effective tool to evaluate the antiviral activity of new drugs that target different stages of the life cycle of HBV, including replication of viral DNA, formation and translation of cccDNA.

Conclusion: This model of hepadnaviral infection is an important step for pre-clinical trials of new regimens of chronic hepatitis B therapy.

Key words: hepatitis B, duck hepatitis B virus, antiviral therapy.

Несмотря на существование эффективной вакцины против гепатита В (ГВ), хронический гепатит В (ХГВ) остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Эффективность существующих схем лечения ХГВ, основанных на применении интерферона или нуклеозидных/нуклеотидных аналогов, ограничена из-за возникновения резистентных мутантных вариантов вируса гепатита В (HBV) и сохранения в ядре инфицированных гепатоцитов ковалентно замкнутой кольце-

вой ДНК (кзкДНК) вируса, обеспечивающей восстановление вирусной репликации после прекращения терапии. В связи с этим крайне важными являются создание новых противовирусных препаратов и разработка альтернативных схем лечения ХГВ. В свою очередь, эффективность новых химических агентов, обладающих противовирусной активностью в отношении HBV, а также новых стратегий вакцинации должна оцениваться с помощью адекватных моделей HBV-инфекции.

Для HBV отсутствует возможность воспроизведения инфекции на мелких лабораторных животных. Воспроизведение полного жизненного цикла HBV *in vitro*, имитирующее естественную инфекцию, возможно только с помощью первичных гепатоцитов человека. У данного метода несколько недостатков — ограниченная доступность таких клеток, невысокая эффективность их заражения и значительная вариабельность при воспроизведении HBV-инфекции. Огромным прорывом является созданная десять лет назад клеточная линия HeparRG, перmissive для HBV [1]. Также для HBV существуют две животные модели — экспериментальные инфекции HBV сурков (WHBV) и HBV уток (DHBV). Последний относится к роду *Avihepadnavirus* семейства гепаднавирусов наряду с другими гепаднавирусами птиц — цапель, журавлей, аистов [2]. HBV человека и DHBV обладают общими основными биологическими характеристиками. Геном обоих вирусов представлен неполной двухцепочечной ДНК, реплицирующейся через стадию РНК и кодирующей четыре частично перекрывающиеся рамки считывания. Геномная и структурная организация, биологические характеристики, жизненный цикл и особенности репликации у этих двух вирусов также сходны. HBV и DHBV преимущественно инфицируют гепатоциты, основные характеристики гепаднавирусной инфекции (репликация вирусного генома через обратную транскрипцию, формирование и амплификация кзкДНК, детерминанты клеточного тропизма) изначально были описаны с помощью модели DHBV-инфекции и в последующем были подтверждены для HBV [2].

Тем не менее между HBV и DHBV существуют различия. Обычно заражение DHBV происходит трансвариально (от инфицированной утки вирус передается яйцу) и приводит к развитию хронической инфекции. Такая инфекция не приводит к поражению печени, прогрессированию заболевания печени, развитию цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы. В случае заражения взрослой утки инфекция обычно заканчивается элиминацией вируса. Отсутствие персистирующей DHBV-инфекции у взрослых уток не связано с потерей способности гепатоцитов к инфицированию, так как в течение нескольких недель после заражения >95% гепатоцитов инфицируются. Считается, что взрослые утки развивают более эффективный иммунный ответ, со-

провождающийся выработкой нейтрализующих антител и цитотоксических Т-лимфоцитов, что способствует элиминации DHBV-инфекции [3].

В случае передачи HBV от матери новорожденному также зачастую развивается хроническая инфекция, что связывают с неспособностью незрелой иммунной системы развить эффективный иммунный ответ. Инфицирование HBV сопровождается в большинстве случаев поражением печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы или цирроза, то есть иммунологическая толерантность, как в случае персистирующей DHBV-инфекции уток, не наблюдается.

Инфицирование взрослых людей HBV в 5–10% случаев приводит к развитию персистирующей инфекции, что также отличается от сценария DHBV-инфекции у взрослых уток. Для DHBV показана возможность сохранения кзкДНК в гепатоцитах после очевидной элиминации инфекции [3], при этом инфекционные свойства вируса сохраняются — в экспериментах было показано, что гомогенаты печени уток после эрадикации инфекции, не содержащие выявляемое в саузерн-блоте количество кзкДНК, способны вызывать инфекцию у восприимчивых уток [4]. Подобные наблюдения приобретают особую важность в свете накопления данных о скрытой HBV-инфекции.

DHBV-инфекция является, пожалуй, самой удобной и надежной моделью для HBV-инфекции, обладающей рядом преимуществ. Во-первых, доступность уток и утиных первичных гепатоцитов, а также высокая воспроизводимость инфекции в них позволяют проводить исследования *in vitro* и *in vivo* при заданных и контролируемых условиях эксперимента. Во-вторых, в результате трансфекции клеток гепатомы цыплят LMH, клонированной ДНК DHBV, эта клеточная линия производит вирусные частицы, способные инфицировать уток или утиные первичные гепатоциты [2]. Благодаря этой методике возможно создание мутантных вариантов DHBV и продуцирование их в клетках LMH. Такой подход позволяет не только изучать влияние мутаций на инфекционные свойства вируса или его репликацию, но также оценивать активность и токсичность противовирусных препаратов. Кроме того, для воспроизведения на утках DHBV-инфекции *in vivo* не требуются сложные экспериментальные условия, и такие опыты не сопряжены с риском заражения

персонала, так как DHBV не может инфицировать человека.

Инфицированные DHBV утки являются стандартной моделью для испытания новых препаратов, направленных против HBV. Первые исследования были проведены еще в 1990-х годах, когда с помощью утиной модели DHBV-инфекции *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована противовирусная активность пенцикловира и фамцикловира [5].

Позднее в опытах *in vivo* на зараженных DHBV утках была продемонстрирована противовирусная активность энтекавира (ETV), препарата, широко применяемого в настоящее время для лечения ХГВ [6]. Авторы проводили сравнительные испытания энтекавира, используя в качестве препарата сравнения ламивудин (LAM). В эксперименте *in vitro* на первичных утиных гепатоцитах было продемонстрировано, что эффективная концентрация ETV, достаточная для ингибирования DHBV, более чем в 1000 раз меньше по сравнению с ламивудином. В опыте *in vivo* было показано дозозависимое снижение вирусной нагрузки DHBV у уток с персистирующей инфекцией при двадцатидневном курсе энтекавира, при этом на фоне терапии наблюдалось снижение концентрации кзкДНК DHBV в гепатоцитах уток [6].

Кроме того, с помощью утиной модели DHBV-инфекции была продемонстрирована способность энтекавира влиять на исход экспериментальной инфекции, если он применяется непосредственно после заражения. W.K. Foster с соавт. [7] в ходе эксперимента заражали четырнадцатидневных утят разными дозами DHBV (от 10^4 до 5×10^8 вирусных геномов) и затем проводили курс энтекавира. Было установлено, что хотя энтекавир не предотвращал инфицирования, он способствовал уменьшению распространения вируса в гепатоцитах более чем в 1000 раз по сравнению с контрольной группой; при этом такой эффект сохранялся и после прекращения курса препарата. Кроме того, у части уток, получавших энтекавир, произошла в дальнейшем элиминация DHBV, то есть наблюдался эффект предотвращения хронизации инфекции. По мнению авторов, такое краткосрочное подавление репликации DHBV с помощью энтекавира дает иммунной системе возможность контролировать инфекцию и делает энтекавир возможным компонентом постконтактной те-

рапии HBV, направленной на предотвращение развития персистирующей инфекции [7]. Исследования в направлении создания терапии, способной предотвращать персистенцию вируса, были продолжены с добавлением к энтекавиру различных вакцинных препаратов, эти схемы были испытаны с помощью модели DHBV *in vivo*. Первоначально было показано, что применение энтекавира в сочетании с иммунизацией ДНК-вакциной, экспрессирующей капсидный и поверхностный белки вируса, и последующая бустерная иммунизация рекомбинантным штаммом вируса куриной оспы, экспрессирующим те же белки DHBV, обеспечивает предотвращение хронизации инфекции в 100% случаев, несмотря на то что не предотвращает изначальное инфицирование гепатоцитов [8]. В дальнейшем схема такой профилактической терапии была упрощена — утки после заражения получали энтекавир и одну дозу вакцины — ДНК-содержащую или основанную на рекомбинантном штамме вируса куриной оспы. Был получен сходный результат — сочетание противовирусного препарата с иммунизацией обеспечивало защиту от развития персистирующей инфекции DHBV [9].

Противовирусная активность другого препарата, широко используемого в настоящее время для терапии ХГВ, особенно в случае коинфекции ВИЧ/ВГВ — тенофовира (TDF), также была установлена с помощью модели DHBV-инфекции в опытах на первичных утиных гепатоцитах [10]. Позднее активность тенофовира в отношении гепаднавирусов была подтверждена в экспериментах *in vivo* на другой модели — HBV сурков (WHV) [11,12].

Модель DHBV-инфекции позволяет оценивать эффективность противовирусных препаратов не только в отношении вируса дикого типа, но и мутантных форм. Для этой цели несколькими группами исследователей были сконструированы клоны DHBV, несущие мутацию в мотиве YMDD обратной транскриптазы вируса [13,14]. Мутации в YMDD (M204V, M204L) HBV человека отбираются в процессе терапии ламивудином и являются причиной развития лекарственной резистентности. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали сниженную активность вирусной полимеразы DHBV, несущей мутации в YMDD, что приводило к уменьшению репликации такого мутантного вируса от-

носителем дикого типа [14]. В то же время такой мутантный вирус становился резистентным к ламивудину — если вирусная продукция ДНВВ дикого типа снижалась на 92% при концентрации ламивудина 2 мкг/мл в опыте *in vitro*, то для подавления репликации мутантного варианта вируса на 80% требовалась концентрация ламивудина 40 мкг/мл [13]. Такая модель резистентного к ламивудину ДНВВ является удобным инструментом для оценки противовирусной активности новых препаратов, направленных на преодоление лекарственной резистентности НВВ. Так, В. Seignerès с соавт. в эксперименте с резистентным к ламивудину YMDD-вариантом ДНВВ показали его восприимчивость к другому нуклеотидному аналогу — 9-[2-(фосфонометокси)этил]аденину (PMEA) [14].

Поиск новых активных в отношении НВВ химических агентов продолжается, соответственно их активность должна подтверждаться в экспериментальных моделях. Благодаря созданию клеточной линии HepG2.2.15, поддерживающей экспрессию НВсАг, НВсАг, НВеАг, а также синтез вирусной ДНК после трансфекции клонами, несущими полногеномную последовательность НВВ [15], скрининг библиотек химических соединений, активных в отношении НВВ, стал проще и эффективнее. Однако активность таких новых потенциальных терапевтических агентов по-прежнему требует подтверждения в опытах *in vivo* с помощью модели ДНВВ или WHV. Так, новый нуклеозидный аналог а-DDB-FNC (40-азидо-20-дезоксидеокси-20-б-флуоро-30-(4,40-диметокси-20-метоксикарбонил-5,6,50,60-бис(метилendioкси)-1,10-бифенил-2-карбоксил)цитидин) продемонстрировал способность подавлять в культуре клеток HepG2.2.15 секрецию антигенов НВеАг и НВсАг, а также синтез ДНК НВВ, а в опыте на инфицированных ДНВВ утках приводил к снижению концентрации ДНК ДНВВ в сыворотке крови и в печени на 96,8 и 97,2% соответственно через 10 дней терапии в дозе 10 мг/кг/день [16].

Сходная эффективность была показана на утиной модели ДНВВ и для другого нового нуклеозидного аналога а-DDB-DU, его десятидневный курс в дозе 20 мг/кг/день приводил к снижению концентрации ДНК ДНВВ в сыворотке крови и печени у уток с персистирующей инфекцией на 93,75 и 89,43% соответственно [17].

Также в параллельных опытах на клетках HepG2.2.15 и на утках с персистирующей

ДНВВ-инфекцией была показана противовирусная активность рекомбинантного фьюжн-белка, представляющего собой соединение сывороточного альбумина человека и интерферона — α -2b (rHSA-IFN α -2b) [18]. Авторами наблюдалось дозозависимое снижение секреции НВсАг, НВеАг и ДНК НВВ клетками HepG2.2.15, а также снижение уровней асминотрансфераз, общего билирубина и ДНК ДНВВ у уток с персистирующей ДНВВ-инфекцией.

С помощью утиной модели ДНВВ-инфекции была продемонстрирована противовирусная активность препаратов других классов, не относящихся к нуклеозидным аналогам. Так, F. Abdul с соавт. показали в опытах на первичных утиных гепатоцитах и на трансфецированных клетках линии LMH, что модифицированные катионные транспортные пептиды (особенно один, катионный липопептид *Deca-(Arg)₈*, способны ингибировать секрецию вирусных частиц ДНВВ из инфицированной клетки без выраженной цитотоксичности, что приводит к подавлению репликации ДНВВ [19]. Данное наблюдение позволяет использовать еще один механизм воздействия на жизненный цикл гепаднавирусов, помимо применяемого в современной терапии подавления активности вирусной полимеразы — ингибировать поздние стадии морфогенеза вириона и его секрецию.

Эффективность другого подхода, а именно подавления ранних этапов ДНВВ-инфекции с помощью полимеров нуклеиновых кислот (NAP) длиной 40 нуклеотидов и более, была продемонстрирована в культуре первичных утиных гепатоцитов. Добавление NAP в культуру клеток в концентрации 0,01–10 мкМ одновременно с заражением ДНВВ или через 12 часов после заражения предотвращало развитие инфекции и не сопровождалось цитотоксическим действием [20].

В Китае для терапии ХГВ широко используются препараты на основе трав, входящих в фармакопею традиционной китайской медицины, при этом противовирусное действие многих препаратов было подтверждено в экспериментах на утиной модели ДНВВ-инфекции. Выполненный Y. Chen и J. Zhu аналитический обзор публикаций, выпущенных в 1995–2012 гг. и посвященных терапии ХГВ с использованием препаратов традиционной китайской медицины, продемонстрировал, что 13 компонентов и 9 экс-

трактов, выделенных из 18 китайских трав, обладают выраженным ингибирующим действием на уровни ДНК HBV, HBeAg или HBsAg в культуре клеток HepG2.2.15 при отсутствии значимой цитотоксичности. Соединения, выделенные из 12 китайских трав, были способны значительно снижать вирусную нагрузку DHBV более чем у 50% инфицированных DHBV уток, участвовавших в опытах [21].

Таким образом, прямое противовирусное действие некоторых препаратов на основе трав, подтвержденное в опытах *in vivo* и *in vitro*, в том числе в модели DHBV-инфекции, свидетельствует в пользу разработки новых подходов к терапии ХГВ, включающих химические соединения из трав китайской традиционной медицины.

Применяемые для терапии ХГВ препараты, а именно нуклеозидные аналоги, снижают продукцию HBV, подавляя работу вирусной полимеразы, однако такая терапия не приводит к полному излечению, то есть элиминации инфекции. ДНК HBV сохраняется в ядре гепатоцита в виде кзкДНК, обеспечивающей транскрипцию вирусного генома и продукцию новых вирусных частиц. Поскольку кзкДНК не является непосредственной мишенью нуклеозидных аналогов, она сохраняется в гепатоцитах при терапии и обеспечивает восстановление вирусной популяции после прекращения терапии.

В ядре гепатоцита кзкДНК гепаднавирусов присутствует форма эписомальной мини-хромосомы, в состав которой входят ядерные белки клетки, и служит матрицей для транскрипции вирусных РНК. В процессе репликации часть вирусной ДНК возвращается из цитоплазмы в ядро гепатоцита и формируют новые копии кзкДНК, поддерживая тем самым в клетке пул таких мини-хромосом. Обычно в инфицированном гепатоците присутствует 5–50 молекул кзкДНК. Персистирующая инфекция гепаднавирусов основывается на поддержании и функционировании такого пула кзкДНК, служащего источником синтеза вирусных РНК и соответственно экспрессии вирусных белков и образования новых вирусных частиц [22].

На фоне подавления синтеза вирусной ДНК нуклеозидными аналогами кзкДНК становится основной формой ДНК HBV в организме. Элиминация кзкДНК и/или прекращение ее трансляционной активности является необходимым условием полного излечения ХГВ, редко дости-

гаемого при терапии высокоактивными ингибиторами вирусной полимеразы. С другой стороны, терапия пегилированными интерферонами-альфа (pegIFN-альфа) приводит к устойчивому вирусологическому ответу (определяемому как сероконверсия по HBeAg и/или ДНК HBV < 20000 копий/мл через 6 месяцев после прекращения терапии) у 30% пациентов с HBeAg-положительным ХГВ и 40% пациентов с HBeAg-негативным ХГВ и даже обеспечивает исчезновение или сероконверсию HBsAg у части пациентов [23]. По-видимому, успех терапии в таких случаях связан с воздействием воспалительных цитокинов (в том числе интерферона-альфа) на метаболизм кзкДНК и регуляцию ее транскрипции. Клинические исследования показали, что транскрипционная активность кзкДНК примерно в 10 раз ниже у HBeAg-негативных пациентов по сравнению с HBeAg-положительными, что указывает на роль иммунопатологических факторов организма в регуляции транскрипционной активности кзкДНК *in vivo* [22].

Таким образом, понимание молекулярных механизмов метаболизма кзкДНК HBV и регуляции ее транскрипционной активности воспалительными цитокинами является ключевым моментом в понимании патогенеза вируса и разработке методов лечения ХГВ. Однако при отсутствии клеточных систем, поддерживающих эффективную инфекцию HBV, регуляция транскрипции гепаднавирусов преимущественно изучается на гепатомных клетках, трансфицированных репортерными плазмидами, несущими последовательности HBV, а также на трансгенных мышах, в хромосомы которых интегрирована ДНК HBV [22]. Очевидно, что механизмы, лежащие в основе амплификации и трансляции кзкДНК, невозможно изучить с помощью таких суррогатных моделей.

Поскольку жизненный цикл DHBV, как и любого другого гепаднавируса, включает в себя образование кзкДНК в виде мини-хромосомы в ядре гепатоцита, ее трансляцию и амплификацию для поддержания пула кзкДНК, DHBV-инфекция служит важной моделью для изучения механизмов персистенции гепаднавирусной инфекции и оценки эффективности новых терапевтических подходов, направленных на подавление амплификации и/или трансляции кзкДНК. Эксперименты *in vivo* на утках показали, что, как и в случае HBV, после прекращения

острой DHBV-инфекции и исчезновения серологических маркеров инфекции в гепатоцитах может сохраняться вирусная ДНК. При этом в случае DHBV ~80% остаточной ДНК DHBV в печени представлены кзкДНК, что указывает на подавление синтеза вирусной ДНК [24].

В дальнейших опытах было продемонстрировано, что присутствующая в гепатоцитах уток кзкДНК DHBV очень стабильна и сохраняется, даже если синтез вирусной ДНК подавляется в условиях эксперимента с помощью энтекавира, то есть сохранение кзкДНК DHBV в гепатоцитах не зависит от продолжающейся репликации вирусной ДНК. Полученные данные свидетельствуют о том, что, как и при хронической HBV-инфекции, сохраняющаяся кзкДНК DHBV очень стабильна и для ее элиминации, по-видимому, необходима иммуноопосредованная гибель инфицированных гепатоцитов [25].

Изучение кзкДНК DHBV в строго контролируемых условиях возможно как *in vivo*, в гепатоцитах уток с персистирующей инфекцией, так и *in vitro*, в культуре первичных утиных гепатоцитов или клеточной линии куриной гепатомы. Последняя была разработана J.T. Guo с соавт. на основе клеточной линии гепатомы кур, несущей интегрированный трансген прегеномной РНК (пгРНК) DHBV, индуцируемый тетрациклином. При удалении тетрациклина из культуральной среды пгРНК транскрибируется с вирусного трансгена, интегрированного в клеточную хромосому, что приводит последовательно к трансляции вирусных белков, сборке нуклеокапсида, синтезу ДНК и образованию кзкДНК [26].

Благодаря созданию такой клеточной системы появилась возможность проводить эксперименты в условиях, когда транскрипция вирусной пгРНК и репликация ДНК определяются исключительно кзкДНК, то есть имитировать условия естественной гепаднавирусной инфекции. В отличие от трансфицированных клеток, где кзкДНК образуется из попадающей в клетку линейной ДНК, в такой клеточной линии возможно изучение метаболизма и регуляции транскрипции кзкДНК, синтезированной на основе ее аутентичного предшественника, кольцевой ДНК из нуклеокапсидов, находящихся в цитоплазме клетки. Данная клеточная линия позволила F. Liu с соавт. установить, что для транскрипции кзкДНК DHBV необходима активность клеточного фермента гистон деацетилазы, при этом

IFN-альфа вызывал выраженное и длительное подавление транскрипции кзкДНК, обусловленное снижением содержания ацетилированного лизина 9 и 27 в гистоне H3 в мини-хромосоме кзкДНК. При этом действие IFN-альфа вызывало отложенный ответ, приводивший к ускорению распада кзкДНК [22].

Таким образом, авторам удалось установить, каким образом лежащий IFN-альфа осуществляет нецитототический контроль над гепаднавирусной инфекцией.

Другой подход для подавления транскрипции кзкДНК DHBV был апробирован K. Zimmerman с соавт. [27]. Суть метода заключается в использовании специфичных ДНК DHBV белков — цинковых пальцев (ZFP), способных связываться с ДНК-мишенью с высокой специфичностью и аффинностью. Авторами было получено 6 разных ZFP, способных связываться с последовательностями ДНК участка энхансера DHBV, находящегося в кзкДНК вируса. Последовательности ZFP клонировали в эукариотный экспрессионный вектор и контрансфицировали клетки куриной гепатомы (LMH) вместе с плазмидой pDHBV1.3, обеспечивающей воспроизведение жизненного цикла DHBV в культуре клеток. В присутствии ZFP количество вирусной РНК значительно уменьшалось, что в результате приводило к снижению экспрессии вирусных белков и образования вирусных частиц [27].

С помощью DHBV-инфекции на первичных утиных гепатоцитах была подтверждена способность новых химических соединений, двузамещенных сульфонамидов (DSS), ингибировать продукцию кзкДНК [28]. Впервые этот эффект наблюдался авторами в гепатомных клетках HepDE19, в которых продукция репортерного маркера HBeAg определялась исключительно кзкДНК HBV. Данные препараты оказались способны снижать содержание кзкДНК гепаднавирусов, не влияя напрямую на репликацию вирусной ДНК. По-видимому, возможный механизм действия этих препаратов основан на ингибировании депротенинизации релаксированной кольцевой ДНК, предшественника кзкДНК [28].

Таким образом, моделирование DHBV-инфекции *in vivo* и *in vitro* является эффективным инструментом для оценки противовирусной активности новых препаратов, действие которых направлено на разные этапы жизненного цикла

HBV, включая репликацию вирусной ДНК, формирование кзкДНК и ее трансляцию. Такая модель гепаднавирусной инфекции может служить важнейшим этапом доклинических испытаний новых схем терапии ХГВ.

Литература

- Gripon P., Rumin S., Urban S., Le Seyec J., Glaise D., Cannie I., Guyomard C., Lucas J., Trepo C., Guguen-Guillouzo C. Infection of a human hepatoma cell line by hepatitis B virus // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 99. – P. 15655–15660.
- Funk A., Mhamdi M., Will H., Sirma H. Avian hepatitis B viruses: Molecular and cellular biology, phylogenesis, and host tropism // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 91–103.
- Jilbert A.R. Recent advances in the duck hepatitis B virus model. In: von Weizsacker F., Roggendorf M. (eds): *Models of Viral Hepatitis. Monogr. Virol. Basel, Karger, 2005.* – Vol. 25. – P. 42–55.
- Saade F., Buronfosse T., Guerret S., Pradat P., Chevallier M., Zoulim F., Jamard C., Cova L. In vivo infectivity of liver extracts after resolution of hepadnaviral infection following therapy associating DNA vaccine and cytokine gene // *J. Viral. Hepat.* – 2013. – Vol. 20. – P. 56–65.
- Offensperger W.B., Offensperger S., Keppler-Hafkemeyer A., Hafkemeyer P., Blum H.E. Antiviral activities of penciclovir and famciclovir on duck hepatitis B virus in vitro and in vivo // *Antivir. Ther.* – 1996. – Vol. 1. – P. 141–146.
- Marion P.L., Salazar F.H., Winters M.A., Colonna R.J. Potent efficacy of entecavir (BMS-200475) in a duck model of hepatitis B virus replication // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46. – P. 82–88.
- Foster W.K., Miller D.S., Scougall C.A., Kotlarski I., Colonna R.J., Jilbert A.R. Effect of antiviral treatment with entecavir on age- and dose-related outcomes of duck hepatitis B virus infection // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 5819–5832.
- Miller D.S., Boyle D., Feng F., Reaiche G.Y., Kotlarski I., Colonna R., Jilbert A.R. Antiviral therapy with entecavir combined with post-exposure "prime-boost" vaccination eliminates duck hepatitis B virus-infected hepatocytes and prevents the development of persistent infection // *Virology.* – 2008. – Vol. 73. – P. 329–341.
- Feng F., Teoh C.Q., Qiao Q., Boyle D., Jilbert A.R. The development of persistent duck hepatitis B virus infection can be prevented using antiviral therapy combined with DNA or recombinant fowlpoxvirus vaccines // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28. – P. 7436–7443.
- Yokota T., Konno K., Chonan E., Mochizuki S., Kojima K., Shigeta S., de Clercq E. Comparative activities of several nucleoside analogs against duck hepatitis B virus in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1990. – Vol. 34. – P. 1326–1330.
- Menne S., Cote P.J., Korba B.E., Butler S.D., George A.L., Tochkov I.A., Delaney W.E. 4th, Xiong S., Gerin J.L., Tennant B.C. Antiviral effect of oral administration of tenofovir disoproxil fumarate in woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – P. 2720–2728.
- Menne S., Butler S.D., George A.L., Tochkov I.A., Zhu Y., Xiong S., Gerin J.L., Cote P.J., Tennant B.C. Antiviral effects of lamivudine, emtricitabine, adefovir dipivoxil, and tenofovir disoproxil fumarate administered orally alone and in combination to woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 3617–3632.
- Fischer K.P., Tyrrell D.L. Generation of duck hepatitis B virus polymerase mutants through site-directed mutagenesis which demonstrate resistance to lamivudine [(–)-beta-L-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine] in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40. – P. 1957–1960.
- Seignères B., Aguesse-Germon S., Pichoud C., Vuillermoz I., Jamard C., Trépo C., Zoulim F. Duck hepatitis B virus polymerase gene mutants associated with resistance to lamivudine have a decreased replication capacity in vitro and in vivo // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34. – P. 114–122.
- Xie H.Y., Xia W.L., Zhang C.C., Wu L.M., Ji H.F., Cheng Y., Zheng S.S. Evaluation of hepatitis B virus replication and proteomic analysis of HepG2.2.15 cell line after cyclosporine A treatment // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2007. – Vol. 28. – P. 975–984.
- Yang Q., Zhao X., Zang L., Fang X., Zhao J., Yang X., Wang Q., Zheng L., Chang J. Anti-hepatitis B virus activities of α -DDB-FNC, a novel nucleoside-biphenyldicarboxylate compound in cells and ducks, and its anti-immunological liver injury effect in mice // *Antiviral. Res.* – 2012. – Vol. 96. – P. 333–339.
- Zheng L.Y., Zang L.M., Yang Q.H., Yu W.Q., Fang X.Z., Zhang Y.H., Zhao X.J., Wan N., Zhang Y.T., Wang Q.D., Chang J.B. Anti-hepatitis B virus activity of α -DDB-DU, a novel nucleoside analogue, in vitro and in vivo // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 702. – P. 258–263.
- Bingfa X., Qinglin F., Hui H., Canjun W., Wei W., Lihua S. Anti-hepatitis B virus activity and mechanisms of recombinant human serum albumin-interferon- α 2b fusion protein in vitro and in vivo // *Pharmacol.* – 2009. – Vol. 83. – P. 323–332.
- Abdul F., Ndeboko B., Buronfosse T., Zoulim F., Kann M., Nielsen P.E., Cova L. Potent inhibition of late stages of hepadnavirus replication by a modified cell penetrating peptide // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – e48721.
- Noordeen F., Vaillant A., Jilbert A.R. Nucleic acid polymers inhibit duck hepatitis B virus infection in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57. – P. 5291–5298.
- Chen Y., Zhu J. Anti-HBV effect of individual traditional Chinese herbal medicine in vitro and in vivo: an analytic review // *J. Viral. Hepat.* – 2013. – Vol. 20. – P. 445–452.
- Liu F., Campagna M., Qi Y., Zhao X., Guo F., Xu C., Li S., Li W., Block T.M., Chang J., Guo J.T. Alpha-Interferon suppresses hepadnavirus transcription by altering epigenetic modification of cccDNA minichromosomes // *PLoS. Pathog.* – 2013. – Vol. 9. – e1003613.
- Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49: 103–111.
- Le Mire M.F., Miller D.S., Foster W.K., Burrell C.J., Jilbert A.R. Covalently closed circular DNA is the predominant form of duck hepatitis B virus DNA that persists following transient infection // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 12242–12252.
- Reaiche G.Y., Le Mire M.F., Mason W.S., Jilbert A.R. The persistence in the liver of residual duck hepatitis B virus covalently closed circular DNA is not dependent upon new viral DNA synthesis // *Virology.* – 2010. – Vol. 406. – P. 286–292.
- Guo J.T., Pryce M., Wang X., Barrasa M.J., Hu J., Seeger C. Conditional replication of duck hepatitis B virus in hepatoma cells // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 1885–1893.
- Zimmerman K.A., Fischer K.P., Joyce M.A., Tyrrell D.L. Zinc finger proteins designed to specifically target duck hepatitis B virus covalently closed circular DNA inhibit viral transcription in tissue culture // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82. – P. 8013–8021.
- Cai D., Mills C., Yu W., Yan R., Aldrich C.E., Saputelli J.R., Mason W.S., Xu X., Guo J.T., Block T.M., Cuconati A., Guo H. Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 4277–4288.

Контактная информация

Кюрегян Карен Каренович — доктор биологических наук, руководитель лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: karen-kyuregyan@yandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Михайлов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: michmich2@yandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Kyuregyan Karen Karenovich — MD, chief of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: karen-kyuregyan@yandex.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Mikhailov Mikhail Ivanovich — corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, MD, PhD, professor, director of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: michmich2@yandex.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Гепатит С: взгляд на проблему

Е.В. Эсауленко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»,
Санкт-Петербург

Краткий обзор. Хронический гепатит С внесен в список социально значимых инфекционных заболеваний России, так как доминирует в структуре хронических гепатитов, прогрессирование которого приводит к развитию цирроза и гепатокарциномы. Вирус гепатита С (ВГС), вызывающий заболевание, идентифицирован 25 лет назад. В данном обзоре представлены сведения о самом вирусе, патогенезе и естественном течении заболевания. Кроме того, обсуждается вопрос об эффективности этиотропной терапии, ее возможностях и ограничениях. Обосновывается необходимость внедрения в клиническую практику принципиально новых препаратов, действие которых направлено на ингибирование ВГС-специфических ферментов — NS3 протеазы и NS5B полимеразы.

Ключевые слова: хронический гепатит С, диагностика, терапия, препараты с прямым противовирусным действием.

Hepatitis C: a look at the problem

E.V. Esaulenko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Abstract. Chronic hepatitis C is added to the list of socially important infectious diseases of Russia, dominating in the structure of chronic hepatitis, which leads to the progression of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatitis C virus (HCV) causing disease was identified 25 years ago. This review presents data about the virus pathogenesis and natural history of the disease. It also discusses the effectiveness of causal treatment, its possibilities and limitations. The necessity of introduction of innovative drugs into clinical practice aimed at inhibition of HCV — specific enzymes, NS3 protease and NS5B polymerase, is discussed.

Keyword: chronic hepatitis C diagnosis, therapy, drugs with a direct antiviral effect.

Геном вируса гепатита С (ВГС) был идентифицирован методом клонирования ДНК-копии вируса в 1988 г. группой американских исследователей под руководством М. Houghtona и Q. Choo [1]. Это первый случай в истории вирусологии, когда открытие нового вируса было сделано на основании расшифровки последовательности нуклеотидов задолго до его электронно-микроскопической визуализации. Таксономически ВГС отнесен к семейству *Flaviviridae* и выделен в отдельный род *Hepacivirus*. С этого момента ГС (острый и хронический) обрел свою нозологическую самостоятельность, окончательно выйдя из группы «ни А, ни В» гепатитов.

Широкомасштабная диагностика данного заболевания стала возможной с 1989 г., когда группа исследователей фирмы «CHIRON Corporation» разработала первые тест-системы для определения антител к ВГС (анти-ВГС) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Частота их выявления среди населения различных стран мира позволила судить о широте распространения ГС и отнести данную проблему к глобальным. Число людей в мире с наличием анти-ВГС в сыворотке крови постоянно увеличивается: с 2,3% (1990 г.) до 2,8% (2005 г.) — со 122 млн до 185 млн соответственно [2].

В России официальная регистрация данной нозологической формы была начата в 1994 г. В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации (РФ) от 01.12.2004 г. № 715 [3] ГС включен в перечень социально значимых заболеваний.

В настоящее время отмечается рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами. По данным официальной регистрации, эта тенденция обусловлена увеличением числа инфицированных пациентов именно за счет ВГС [4]. За тринадцатилетний период наблюдения выявлено почти трехкратное увеличение уровня заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС): с 12,9 (в 1999 г.) до 36,1 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). По результатам мониторинга за 2012 г. наибольшие показатели заболеваемости ХГС регистрировались в возрастных группах 30–39 лет (92,6 на 100 тыс. населения) и 20–29 лет (64 на 100 тыс. населения). В старших возрастных группах данный показатель хотя и был несколько ниже, но оставался значимым: в группе 40–49 лет заболеваемость составила 44,9 на 100 тыс., а в группе 50–59 лет — 34,8 на 100 тыс. населения.

Следующим шагом в изучении ГС считается внедрение в диагностическую практику метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), который впервые был предложен К.Б. Мюллисом еще в 1983 г. В настоящее время определение РНК ВГС в плазме крови позволяет выявлять пациентов с репликативной фазой вируса (виремией).

Первый стандартизированный набор для определения РНК ВГС (Amplior™ HCV, Roche Diagnostic Systems) для клинической практики изготовлен в 1993 г. Исследования РНК ВГС методом ПЦР в образцах крови, полученных от лиц с наличием анти-ВГС, показали, что позитивный результат регистрируется в 75–80% случаев независимо от региона проживания [5].

Нами проведено качественное определение РНК ВГС у 1404 пациентов с ХГС методом ПЦР на тест-системах «Амплисенс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва, Россия). Выявлено, что практически у 68% пациентов вирус находится в репликативной фазе.

Существенные усовершенствования данной технологии произошли очень быстро, и оценка степени выраженности виремии по количеству плазменной РНК ВГС стала возможной и доступной в реальной клинической практике.

В большинстве диагностических лабораторий на территории РФ количественная оценка РНК вируса в крови проводится с учетом результата в режиме *real time* тест-системами «Амплисенс HCV FRT» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия) с порогом чувствительности 500 МЕ/мл. Уровень виремии обычно не зависит от генотипа вируса.

По нашим данным, высокая вирусная нагрузка регистрировалась с одинаковой частотой при 1 или 3а генотипах и составила 50%.

Важные данные о распространении ГС получены при изучении молекулярно-биологической характеристики вируса, то есть его генотипов. На основании различий в нуклеотидных последовательностях в 30% случаев и более выделяют генотипы ВГС, которые, в свою очередь, включают множество субтипов, отличающихся друг от друга по последовательности нуклеотидов на 20–30%. Идентифицировано 6 генотипов [6] и более 90 субтипов вируса. В настоящее время показано, что в то время как одни генотипы вируса распространены по всему миру, другие ограничены определенными географическими областями. Генотипы 1, 2 и 3 наиболее часто встречаются во всех странах мира [7]. Однако при изучении распределения субтипов (в рамках этих генотипов) обнаруживаются значительные различия. Данные по генотипической структуре ВГС в различных странах мира в целом достаточно стабильны и воспроизводимы, но миграция населения и другие факторы могут значительно поменять генотипическую структуру в том или ином регионе. Изучение генотипов ВГС имеет большое эпидемиологическое значение, позволяя с высокой точностью верифицировать источник инфекции, доказать внутрисемейную передачу вируса, определить региональные особенности распространения отдельных генотипов [8].

В реальной клинической практике знание генотипа вируса необходимо при решении вопроса о длительности и прогнозе эффективности терапии, а следовательно — при выборе адекватных препаратов. Несмотря на то что в оценке влияния генотипа ВГС на течение и исход вирусного ГС консенсуса пока не достигнуто, все исследователи сходятся во мнении о значительной роли генотипа вируса как независимо-го прогностического критерия эффективности противовирусной терапии (ПВТ). В ряде иссле-

дований, опубликованных на рубеже столетий, показано, что генотип 1b сочетается с более высоким уровнем виремии, а главное — более низким ответом на ПВТ [9–16].

В Постановлении Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 г. № 9 «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации» [4] отмечено:

1. По результатам молекулярно-генетических исследований, проводимых в России с участием Федерального референс-центра по мониторингу за гепатитами, установлено, что на территории РФ циркулируют четыре субтипа ВГС (1a, 1b, 2 и 3a);
2. Наиболее распространенным субтипом ВГС является субтип 1b (как в Европе), выявляющийся примерно в половине случаев. Вторым по частоте субтипом ВГС (30–40% случаев) является субтип 3a.

Нами исследовалась генетическая структура ВГС у 1202 взрослых пациентов обоего пола — жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области с ХГС, обратившихся в специализированную клинику НИИ гриппа в 2008–2012 гг. [17]. Генотипирование ВГС проведено на тест-системах «Амплиценс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва, Россия) с электрофоретической детекцией 1a, 1b, 2 и 3a генотипов. Как показало настоящее исследование, среди пациентов с ХГС циркулируют 1, 2 и 3 генотипы возбудителя, но преобладают генотипы 1 (46%) и 3 (40%). 2 генотип ВГС встречался крайне редко (6,5%). Микст-генотипы ВГС выявлены лишь у 2% пациентов.

Данные по генотипической структуре ВГС в различных странах мира в целом достаточно стабильны и воспроизводимы, однако миграция населения и другие факторы могут значительно поменять генотипическую структуру в том или ином регионе. Так, в начале столетия опубликованы данные о произошедших изменениях генотипической структуры в Европе (увеличение доли 1a и особенно 3a генотипов при снижении доли 1b и 2a/c — у молодых пациентов), что свидетельствует, по-видимому, об особой эпидемиологической роли внутривенных потребителей наркотиков, среди которых особенно распространены 1a и 3a субтипы [18–21].

В ходе исследования, проведенного нами на территории Санкт-Петербурга в предыдущие

годы (2004–2005 гг.) было получено следующее распределение по субтипам ВГС: 1a — 20%, 1b — 32%, 2a — 3%, 3a — 41%, микст-субтипы — 5% [22]. Данные, полученные в ходе исследования, не согласовались как с результатами S. Viazov и соавт. (1997 г.), обнаруживших значительное преобладание генотипа 1b (82%) на территории России и других стран СНГ [23], так и с более поздними данными профессора К.В. Жданова (2000 г.), отметившего в Санкт-Петербурге преобладание генотипа 3a (свыше 70%) над всеми остальными генотипами [24].

Таким образом, к настоящему времени диагностика ХГС невозможна без характеристики вирусологической составляющей.

Терапевтическая тактика определяется уровнем вирусной нагрузки, генотипом вируса и стадией фиброза.

Все терапевтические стандарты ХГС базируются на использовании препаратов интерферона альфа-2, эффективность которых в монотерапии низкая и достигает устойчивого вирусологического ответа (УВО) только в 15% случаев. Присоединение препаратов рибавирина позволяет повысить эффективность терапии до 45% [25, 26]. Дальнейший прогресс терапии обусловлен появлением интерферонов пролонгированного действия (пегилированные интерфероны альфа-2). При введении их в организм пациента концентрация в крови быстро достигает максимальных величин, сохраняясь на данном уровне в течение недели, что приводит к повышению эффективности терапии.

Однако комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) не обладает стопроцентной эффективностью. Известно, что пациенты с ХГС, инфицированные 1b генотипом вируса, не всегда отвечают на терапию (40–60%) и часто развивают рецидив после ее окончания [27–29]. Длительность курса составляет 48 недель, в течение которых могут отмечаться различные нежелательные явления, требующие снижения дозы препаратов, а в ряде случаев их отмены, что приводит к снижению эффективности лечения [30]. В настоящее время комбинированная ПВТ прочно вошла в реальную клиническую практику врачей во всем мире, включая и Россию [31, 32].

Пять лет назад в литературе широко обсуждался вопрос о возможностях и необходимости назначения повторных курсов ПВТ пациентам, не ответившим на терапию или развившим

рецидив после ее окончания [33]. Клиницисты взвешивали все «за» и «против».

Сегодня появились принципиально новые терапевтические возможности, позволяющие значительно повысить эффективность ПВТ при ХГС. В мае 2011 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*The Food and Drug Administration*) зарегистрировало два новых препарата прямого противовирусного действия (ПППД), которые являются ингибиторами сериновой NS3/4A протеазы: телапревир и боцепревир. Данные препараты зарегистрированы на территории РФ в 2013 г. и разрешены к использованию у пациентов ХГС с 1 генотипом вируса как ранее не получавших терапию, так и развивших рецидив по ее окончании (телапревир — инсиво и боцепревир — виктрелис).

В проведенных ранее клинических исследованиях показана более высокая эффективность терапии у «наивных» пациентов:

1. При использовании телапревира — 74–77% (исследования «*Advance*» и «*Illuminate*») [33];
2. При использовании боцепревира — 64–67% (исследование «*Sprint-2*») [34].

У пациентов, ответивших на терапию через 4 недели, УВО составляет 97–98% случаев. Большим достижением ПВТ с использованием трех препаратов можно считать снижение частоты развития рецидивов с включением в схему лечения как препарата боцепревир, так и телапревир (исследования «*Realise*» и «*Respond-2*») [35].

Терапия циррозов печени (ЦП), этиологически связанных с ВГС, считается одной из наиболее тяжелых проблем. По данным мировой литературы эффективность комбинированной терапии (пегелированный интерферон + рибавирин) в среднем составляет 10–25%, не превышая 43% [36].

Анализ результатов собственных наблюдений показал, что из 17 пациентов на терапию ответили лишь четверо [28]. Поэтому лечащий врач нередко задает себе вопрос: лечить или не лечить пациента с ХГС в стадии ЦП?

Хорошо известно, что отказ от проведения ПВТ данной особой группы пациентов может привести к прогрессированию патологического процесса с развитием печеночной недостаточности и декомпенсации. Кроме того, велик риск малигнизации. В том и другом случае прогноз неблагоприятный.

С другой стороны, на фоне ПВТ возможны осложнения, требующие проведения немедленных терапевтических вмешательств и трансплантации печени. Доля пациентов с 1 генотипом ВГС, по нашим наблюдениям, среди ЦП в исходе ХГС составляет практически половину с возрастной медианой, равной 50 годам. Не вызывает сомнения, что данная категория пациентов крайне нуждается в использовании препаратов, увеличивающих эффективность ПВТ.

Препараты группы ингибиторов сериновой NS3/4A протеазы позволяют значительно повысить терапевтическую эффективность. В клиническом исследовании *Sprint-2* эффективность терапии в течение 48 недель с включением препарата боцепревир составила 42%. Ранние рецидивы развились только в 17% случаев [34]. У пациентов с ЦП, ранее не ответивших на ПВТ, по данным исследования «*Respond-2*», частота УВО была высокой — 77% [36].

В настоящее время новые препараты внесены в клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ХГС, включая цирротическую стадию, во многих странах мира [37, 38]. Российские ученые уже определили фармакоэкономическое преимущество включения ПППД в ПВТ, особенно с выраженным фиброзом на примере препарата телапревир [39].

В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются в клиническую практику препараты, действие которых направлено на ингибирование ВГС-специфических ферментов, NS3-протеазу и NS5B-полимеразу. В нашей стране планируются к регистрации пять новых ПППД: **семипревир** (ингибитор протеазы NS3/4A), **софосбувир** (аналог нуклеотида, ингибирующего вирусную полимеразу), **даклатасвир** (ингибитор NS5A), **ледипасвир** (ингибитор NS5A), **фалдапревир** (ингибитор протеазы NS3/4A).

Нас ожидает принципиально новая стратегия терапии, позволяющая повысить эффективность, сократить сроки, принимать препараты перорально и использовать в особых группах пациентов. Интенсивно разрабатываются схемы терапии, основанные на комбинации нескольких ПППД с использованием интерферона-альфа-2 и без него. Наиболее заманчива ПВТ без использования интерферона, но возможна ли она?

Литература

- Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science*. — 1989. — Vol. 244. — P. 359–362.
- Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57. — P. 1333–1342.
- Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». URL: news-city.info/akt/legalsystem...tekst...rossiya.htm (Дата обращения: 07.09.2013).
- Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 № 9, г. Москва «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации». URL: rpdon.ru/index.php?option...view=article...2906...9...113 (Дата обращения: 07.09.2013).
- Armstrong G.L., Wasley A., Simard E.P., McQuillan G.M., Kuhnert W.L., Alter M.J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002 // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144. — P. 705–714.
- Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 54–60.
- McOmish F., Yap P.L., Dow B.C., Follett E.A., Seed C., Keller A.J., Cobain T.J., Krusius T., Kolho E., Naukkarinen R. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey // *J. Clin. Microbiol.* — 1994. — Vol. 32. — P. 884–892.
- Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). Москва, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003 г. — 384 с.
- Chemello L., Cavalletto L., Donada C., Bonetti P., Casarin P., Urban F., Bernardinello E., Pontisso P., Alberti A. Efficacy of a second cycle of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 113. — P. 1654–1659.
- Brouwer J.T., Nevens E., Kleter B., Elewaut A., Adler M., Brenard R., Chamuleau P.A., Michielsen P.P., Pirotte J., Hautekeete M.L., Weber J., Bourgeois N., Hansen B.E., Bronkhorst C.M., ten Kate F.J., Heijntink R.A., Fevery J., Schalm S.W. Efficacy of interferon dose and prediction of response in chronic hepatitis C: Benelux study in 336 patients // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 951–959.
- Farrell G.C., Bacon B.R., Goldin R.D. Lymphoblastoid interferon alpha-n 1 improves the long-term response to a 6-month course of treatment in chronic hepatitis C compared with recombinant interferon alpha-2b: results of an international randomized controlled trial: Clinical Advisory Group for the Hepatitis C Comparative Study // *HepatoL.* — 1998. — Vol. 27. — P. 1121–1127.
- Pawlotsky J.M., Germanidis G., Neumann A.U., Pellerin M., Frainais P.O., Dhumeaux D. Interferon resistance of hepatitis C virus genotype 1b: relationship to nonstructural 5A gene quasi-species mutations // *J. Virol.* — 1998. — Vol. 72. — P. 2795–2805.
- Poynard T., Marcellin P., Lee S.S., Niederau C., Minuk G.S., Ideo G., Bain V., Heathcote J., Zeuzem S., Trepo C., Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus: International Hepatitis Interventional Therapy Group // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1426–1432.
- Reichard O., Norkrans G., Fryden A., Braconier J.H., Sönnnerborg A., Weiland O. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C: The Swedish Study Group // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 83–87.
- Nakano I., Fukuda Y., Katano Y., Toyoda H., Hayashi K., Hayakawa T., Kumada T., Nakano S. Interferon responsiveness in patients infected with hepatitis C virus 1b differs depending on viral subtype // *Gut*. — 2001. — Vol. 49. — P. 263–267.
- Saracco G., Ciancio A., Olivero A., Smedile A., Roffi L., Croce G., Colletta C., Cariti G., Andreoni M., Bigliano A., Calleri G., Maggi G., Tappero G.F., Orsi P.G., Terreni N., Macor A., Di Napoli A., Rinaldi E., Ciccone G., Rizzetto M. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone // *HepatoL.* — 2001. — Vol. 34. — P. 133–138.
- Nikitina O.E., Peradze Kh., Esaulenko E.V. Prevalence of genotypes of hepatitis C virus in Saint-Petersburg and Leningrad region / Abstracts and articles International Simposiums 2nd Italian-Russian Congress of Surgery and Gynecology "Umbria Region of Science between East and West", 2–3 may 2011. — Vol. 1. — P. 99–100.
- Бобкова М.Р., Самохвалов Е.И., Кравченко А.В., Саламов Г.Г., Зверев С.Я., Покровский В.В., Львов Д.К. Генетические варианты вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных наркоманов // *Вопр. вирусол.* — 2002. — № 3. — С. 15–20.
- Shev S., Widell A., Foberg U., Hermodsson S., Lindh G., Lindholm A., Mansson S., Weiland O., Norkrans G. HCV genotypes in Swedish blood donors as correlated to epidemiology, liver disease and hepatitis C virus antibody profile // *Infection*. — 1995. — Vol. 23. — P. 253–257.
- Vitale F., Villafraate M.R., Viviano E., Perna A.M., Bonura F., Di Benedetto M.A., Mazzola G., Colletti P., Prestileo T., Romano N. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users. A ten-year study in Palermo, Sicily // *New Microbiol.* — 1998. — Vol. 21. — P. 335–342.
- Bourliere M., Barberin J.M., Rotily M., Guagliardo V., Portal I., Lecomte L., Benali S., Boustière C., Perrier H., Jullien M., Lambot G., Loyer R., LeBars O., Daniel R., Khiri H., Halfon P. Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users // *J. Viral. Hepat.* — 2002. — Vol. 9. — P. 62–70.
- Эсауленко Е.В., Ветров Т.А., Дунаева Н.В. Генотипическая структура вируса гепатита С в Санкт-Петербурге // Информационный бюллетень «Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы». — 2005. — № 3. — С. 7–11.
- Viazov S., Kuzin S., Paladi N., Tchernovetsky M., Isaeva E., Mazhul L., Vasychova F., Widell A., Roggendorf M. Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan) // *J. Med. Virol.* — 1997. — Vol. 53. — P. 36–40.
- Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста. — Автореф. д-ра мед. наук. — СПб., 2000. — 44 с.
- Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects // *Antiviral J. Infect. Chemother.* — 2006. — Vol. 12. — P. 227–232.
- Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R., Goodman Z.D., Koury K., Ling M., Albrecht J.K. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
- Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *HepatoL.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1335–1374.

28. Jacobson I.M. Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 921–930.
29. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е. Обоснование необходимости тройной терапии хронического гепатита С // *Инфекционные болезни.* – 2013. – № 2. – С. 69–72.
30. Smith S.R., Wahed A.S., Kelley S.S., Conjeevaram H.S., Robuck P.R., Fried M.W., Virahep-C Study Group. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment // *Ann. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 41. – P. 1116–1123.
31. Никитина О.Е., Высочинская В.В., Эсауленко Е.В. Эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, 1b генотипом с различной степенью выраженности фиброза / *Мат. второго конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням* // *Инфектология.* – 2012. – № 3. – Прилож. – С. 75.
32. Di Marco V., Almasio P., Vaccaro A., Ferraro D., Parisi P., Cataldo M.G., Di Stefano R., Craxi A. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose alpha2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 456–462.
33. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., Nelson D.R., Sulkowski M.S., Everson G.T., Fried M.W., Adler M., Reesink H.W., Martin M., Sankoh A.J., Adda N., Kauffman R.S., George S., Wright C.I., Poordad F.; ILLUMINATE study team. Response-Guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1014–1024.
34. Poordad F., McCone JJr., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K.R., Goodman Z.D., Voparai N., DiNubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P.; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1195–1206.
35. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., Marcellin P., Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F., Goodman Z.D., Sings H.L., Voparai N., Burroughs M., Brass C.A., Albrecht J.K., Esteban R.; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1207–1217.
36. Jacobellis A., Ippolito A., Andriulli A. Antiviral therapy in hepatitis C virus cirrhotic patients in compensated and decompensated condition // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 6467–6472.
37. Ющук Н.Д., Ивашкин В.Т., Жданов К.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Кожевникова Г.М., Лобзин Ю.В., Маевская М.В., Маев И.В., Малышев Н.А., Михайлов М.И., Никитин И.Г., Петер Я.Г., Рахманова А.Г., Чесноков Е.В., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Буеверов О.А., Блохина Н.П., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Мойсюк Я.Г. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // *РЖГГК.* – 2013. – № 2. – С. 41–70.
38. Craxi A., Pawlotsky J-M., Wedemeyer H., Bjoro K., Flisiak R., Forns X., Mondelli M., Peck-Radosavljevic M., Rosenberg W., Sarrazin C. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
39. Якушечкина Н.А., Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Сафиуллина Н.Х., Белый П.А., Луговских Е.А. Фармакоэкономическое обоснование применения телапревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом / *Лечащий врач.* – 2013. – № 5. – С. 97-103.

Контактная информация

Эсауленко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: esaulenko@influenza.spb.ru; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Esaulenko Elena Vladimirovna — MD, PhD, professor, chief of the Adults infectious disease department and Epidemiology of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Contact information: esaulenko@influenza.spb.ru; 194100 Saint-Petersburg, Litovskaya street, 2.

Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов в Армении

Г.Г. Мелик-Андреасян, И.Э. Маркосян, Л.С. Восканян, А.С. Данилов, З.Р. Бегларян

*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б. Алексаняна
Министерства здравоохранения Республики Армения,
Ереван, Армения*

Цель исследования. Изучить тенденции заболеваемости гепатитами А, В, С (ГА, ГВ, ГС) и оценить результаты серологических исследований среди различных групп населения на маркеры этих инфекций.

Результаты и заключение. В многолетней (1993–2012 гг.) динамике заболеваемости острыми вирусными гепатитами прослеживается выраженная тенденция снижения. Показатель заболеваемости ГА снизился со 100,4‰ до 3,2‰, а ГВ — с 14,5‰ до 2,1‰. Наблюдается отчетливое сокращение удельного веса детей до 14 лет среди случаев ГА и ГВ. Выявлено значительное уменьшение доли ГА в этиологической структуре острых вирусных гепатитов. Согласно результатам серологического скрининга установлено, что только около четверти детей к 14 годам приобретают иммунитет к вирусу ГА. В среднем 30% подростков и 40% молодых людей (20–39 лет) вовлечены в эпидемический процесс этой инфекции. Уровень серопревалентности маркеров парентеральных гепатитов, составляя в среднем около 2% среди здорового населения, в некоторых группах риска в среднем достигал 70%. Определено значение групп риска в поддержании эпидемического процесса ГВ и ГС.

Ключевые слова: гепатит А, гепатит В, гепатит С, заболеваемость, серологические маркеры.

Epidemiological characteristics of viral hepatitis in Armenia

G.G. Melik-Andreasyan, I.E. Markosyan, L.S. Voskanyan, A.S. Danilov, Z.R. Beglaryan
The Research Institute of Epidemiology, Virology and Medical Parasitology after A.B. Alexanian MOH RA, Yerevan, Armenia

Aim. To study morbidity trends of hepatitis A, B, C (HA, HB, HC) and to evaluate the results of serologic surveys for markers of these infections among different groups of population.

Results and conclusion. The multi-year (1993 to 2012) dynamics of the incidence of acute hepatitis showed sharp declining trend. The incidence of HA decreased from 100,4‰ to 3,2‰, and HB from 14,5‰ to 2,1‰. Among the cases of HA and HB, there has been a clear reduction in the proportion of children under 14 years. There was a significant decrease in the proportion of HA in the etiological structure of acute viral hepatitis. According to the results of serological screening only about a quarter of the children are getting immunity to the virus HA by the age of 14. On average, 30% of teens and 40% of young people (20–39 years) are involved in the epidemic process of HA infection. The average level of seroprevalence of parenteral hepatitis markers is about 2% of the healthy population, reaching 70% in certain risk groups. The weight of different risk group in the maintenance of the epidemic process of HC and HB was determined.

Key words: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, morbidity, serological markers.

Введение

Вирусные гепатиты по-прежнему занимают ведущие позиции в системе контроля за инфекциями. Глобальность распространения и высокий эпидемический потенциал этой полиэтиологической группы заболеваний сохраняет их социальную и экономическую значимость [1–6]. Новые сведения об этиологических агентах, источниках, резервуарах и механизмах передачи возбудителей, изменениях характера распространения и тенденций заболеваемости энтеральных и парентеральных гепатитов определяют необходимость и важность систематического изучения эпидемиологических закономерностей, в том числе и региональных [1, 2, 4, 7, 8]. Актуальность проблемы вирусных гепатитов для здравоохранения Армении обусловлена их повсеместным распространением на территории республики, наличием различных нозологических форм, широким вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение проявления и развития эпидемического процесса гепатитов А, В, С (ГА, ГВ, ГС) в Армении, тенденций заболеваемости и оценка результатов серологических исследований среди различных групп населения республики на маркеры этих инфекций.

Материалы и методы исследования

Источником оценки состояния заболеваемости вирусными гепатитами на территории Армении служили официальные статистические отчетные формы о регистрируемых случаях инфекционных болезней за последние 20 лет. В соответствии со сведениями об острых вирусных гепатитах проведен ретроспективный анализ заболеваемости за период 1993–2012 гг. Изучены данные о заболеваемости по совокупному населению, а также в отдельности среди детей до 14 лет и взрослых.

Скрининговые серологические исследования были направлены на изучение иммунологической структуры населения республики к вирусу ГА (ВГА), а также частоты специфических маркеров инфекций ГВ и ГС в популяции.

Материалом для исследования служили образцы сывороток крови. На наличие специфических маркеров ранее перенесенной инфекции ГА (антитела к ВГА — анти-ВГА сумм. или анти-

ВГА IgG) обследовано здоровое население обо-го пола - дети и взрослые (n = 4150). HBsAg и антитела к вирусу ГС (анти-ВГС) определяли среди здоровых лиц: доноров (n = 2300), беременных (n = 1100), практически здоровых лиц (n = 4660). В исследованиях групп риска инфицирования вирусами парентеральных гепатитов были охвачены медицинские работники (n = 1538); больные инфекциями, передаваемыми половым путем — ИППП (n = 256); онкологические больные (n = 12457); больные туберкулезом (n = 500); пациенты отделений программного гемодиализа (n = 320); потребители инъекционных наркотиков (n = 125); контингент пенитенциарных учреждений — заключенные (n = 290).

Изучаемые маркеры определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) диагностическими препаратами компаний «Hoffman La Roche», «Orgenics», «Диагностические препараты», «Вектор-Бест».

Результаты и обсуждение

Оценка многолетней динамики заболеваемости ГА за изучаемый промежуток времени (1993–2012 гг.) выявила тенденцию к снижению с отсутствием выраженной цикличности, отчетливой периодичности подъемов и спадов, наблюдаемых в предшествующие годы [9, 10]. Отмечено значительное (более чем в 30 раз) сокращение уровня заболеваемости за двадцатилетний период: показатель на 100 тыс. населения снизился со 100,4 (1993 г.) до 3,2 (2012 г.). Между тем были установлены определенные различия в характере и интенсивности изменения показателей в отдельные временные интервалы. В течение 1993 г. наблюдалось выраженное снижение заболеваемости: в 1994 г., 1995 г., 1996 г. показатели составили 74,7‰, 76,7‰, 89,9‰ соответственно. Существенное уменьшение случаев ГА было отмечено с 1996 г. по 2001 г., с наибольшей интенсивностью снижения (в 1,5–2 раза) в последние три года данного промежутка времени. Динамика показателей заболеваемости в указанные годы выглядела следующим образом: 89,9‰, 86,9‰, 79,1‰, 68,3‰, 43,7‰, 22,8‰. В период 2001–2004 гг. имела место некоторая стабилизация регистрации ГА на среднегодовом уровне 24,0‰ с колебаниями в пределах 22,8–25,3‰. Далее, незначительно уменьшившись в 2005 г. до 18,1‰, заболеваемость за 2006–2008 гг. в среднем соста-

вила $25,9\text{‰}$ ($25,2\text{--}26,7\text{‰}$). Начиная с 2009 г. вновь наблюдается период сокращения случаев, представленный следующими показателями на 100 тыс. населения: $25,7\text{‰}$ (2008 г.), $19,2\text{‰}$ (2009 г.), $11,6\text{‰}$ (2010 г.), $4,4\text{‰}$ (2011 г.), $3,2\text{‰}$ (2012 г.). Следует отметить, что среди мероприятий, направленных на снижение заболеваемости ГА, имеет немаловажную роль вакцинация населения в некоторых населенных пунктах, проводимая в последние годы для предотвращения распространения инфекции.

Сравнительное изучение динамики заболеваемости ГА по возрастным группам показало, что снижение заболеваемости значительно активнее реализуется среди детей. Интенсивные показатели на 100 тыс. населения в группе детей до 14 лет находятся в пределах $221,6\text{--}4,6\text{‰}$, а взрослых — $48,9\text{--}2,9\text{‰}$. За двадцатилетний период наблюдения отмечается почти пятидесятикратное уменьшение заболеваемости среди детей и двадцатикратное — среди взрослых. Данная тенденция к снижению прослеживается также и в последние годы: с 2008 по 2012 г. уровень заболеваемости в группе детей уменьшился в 15,5 раз ($71,7\text{--}4,6\text{‰}$), а у лиц старше 14 лет — в 5 раз ($14,6\text{--}2,9\text{‰}$).

В Армении в возрастной структуре больных ГА наблюдается явное сокращение удельного веса детей до 14 лет и смещение заболеваемости на старший возраст. Если в первые 15 лет (1993–2007 гг.) анализируемого периода доля детей до 14 лет, имея колебания в пределах $51,3\text{--}71,4\%$, в среднем составляла $59,2\%$, то в течение 2008–2012 гг. этот показатель, имея тенденцию к уменьшению, был равен $54,1, 53,4, 44,9, 37,1, 26,5\%$ соответственно. Следовательно, на современном этапе лишь треть больных ГА составляют дети.

Заболеваемость острым ГВ (ОГВ) в Армении на протяжении 1993–2012 гг. претерпела значительные изменения. Тенденция к снижению показателей с $11,5\text{‰}$ (1993 г.) до $3,3\text{‰}$ (2000 г.) была наиболее существенной в периоды 1993–1997 гг. ($14,5\text{‰}$; $12,6\text{‰}$; $9,7\text{‰}$; $8,8\text{‰}$; $6,7\text{‰}$ соответственно) и 1999–2000 гг. ($6,2\text{‰}$ и $3,3\text{‰}$ соответственно), в течение которых отмечено двукратное уменьшение регистрируемых случаев. Уровень заболеваемости ОГВ в 2001–2009 гг., не имея значительных колебаний, в среднем был равен $3,1\text{‰}$, а в последующие три года составил $2,3\text{‰}$, $2,2\text{‰}$, $2,1\text{‰}$ соответственно.

В результате отдельного анализа показателей заболеваемости среди детей до 14 лет и взрослых было установлено, что до 2000 г. характер колебания показателей в указанных группах не имел особого различия и соответствовал динамике по населению в целом. Так, в период 1993–2000 гг. заболеваемость в группе детей до 14 лет снизилась в 4 раза ($12,4\text{--}3,2\text{‰}$), а среди взрослых — в 4,5 раза ($15,0\text{--}3,3\text{‰}$). Однако в течение последующих лет (2001–2012 гг.), если среди лиц старше 14 лет уровень заболеваемости уменьшился в 1,5 раза ($4,1\text{--}2,7\text{‰}$), то среди детей до 14 лет — в 15 раз ($3,1\text{--}0,2\text{‰}$). Подобная динамика детской заболеваемости является результатом внедрения в 1999 г. вакцинации против ГВ в национальный календарь прививок. Выраженное сокращение случаев ОГВ среди детей объяснимо значительным уменьшением доли детей до 14 лет в возрастной структуре ОГВ. Удельный вес данной возрастной группы, составляя в 1999 г. среди случаев ОГВ $39,3\%$, снизился к 2012 г. — до $1,6\%$.

Согласно статистическим данным о зарегистрированных случаях, динамика заболеваемости острым ГС (ОГС) за 2003–2012 гг. имеет картину волны. Возрастая на протяжении первых пяти лет с $0,6\text{‰}$ до $3,4\text{‰}$, показатель заболеваемости понижается к 2012 г. до $1,0\text{‰}$. Данное обстоятельство не отражает эпидемической ситуации ГС, а, возможно, является следствием улучшения дифференциации острой и хронической инфекции ГС.

За последние годы в Армении значительно изменилась этиологическая структура острых вирусных гепатитов. Анализ удельного веса отдельных нозологических единиц среди случаев, зарегистрированных за 2003–2012 гг. показал, что в первые пять лет указанного промежутка доли ГА и ГВ, не имея особых колебаний, в среднем составили $82,1$ и $10,4\%$ соответственно. Далее (2008–2012 гг.) наблюдается тенденция к уменьшению удельного веса ГА ($79,4, 75,5, 69,2, 48,5, 43,2\%$) и соответствующего роста ГВ ($10,6, 10,9, 13,5, 24,7, 27,8\%$ соответственно). Укажем, что в 2011 и 2012 гг. ГА, доминируя в этиологической структуре над ГВ в среднем в 2 раза, по заболеваемости среди населения в целом также превышал ГВ всего в 2 и 1,5 раза соответственно. Доля ОГС с 2003 по 2007 г., повысившись с $2,3$ до $10,4\%$, в последующие годы была равна $9,5, 12,2, 13,1, 22,4, 14,0\%$ соответственно.

Во все годы наблюдения имеются статистические данные об остром вирусном гепатите без этиологической верификации. Удельный вес недифференцированного гепатита в 2003–2009 гг. колебался в пределах 0,6–1,4%. В последующие два года этот показатель увеличился до 4,2 и 4,4%, а в 2012 г. составил 15,0%. Вполне вероятно, что в составе данной группы могут быть учтены некоторые случаи ГС, а также гепатит Е (ГЕ), единичные местные случаи которого были диагностированы в последнее время. Вместе с тем наличие и определенный рост числа больных, у которых этиология вирусных гепатитов не была расшифрована, дает основание полагать возможность циркуляции на территории Армении вирусов различных других гепатитов. Тем не менее изменения, наблюдаемые в этиологической структуре острых вирусных гепатитов, указывают на неблагоприятную тенденцию смещения в сторону парентеральных гепатитов.

Как известно, оценка уровней определения специфических серологических маркеров вирусных гепатитов среди различных популяционных групп является одним из важнейших подходов к изучению закономерностей распространения этих инфекций [1, 4, 11]. Иммуноструктура населения служит надежным индикатором проявлений эпидемического процесса ГА. Осуществление расширенного серологического мониторинга среди жителей Армении позволило получить объективную информацию о том, с какой интенсивностью отдельные возрастные группы детей и взрослых вовлечены в циркуляцию ВГА.

Наличие анти-ВГА определяли у здорового населения ($n = 4315$), распределенного по возрасту следующим образом: до 1 года ($n = 241$); 1–3 года ($n = 305$); 4–6 лет ($n = 246$); 7–10 лет ($n = 320$); 11–14 лет ($n = 460$); 15–19 лет ($n = 387$); 20–29 лет ($n = 612$); 30–39 лет ($n = 825$); 40 лет и старше ($n = 919$).

Наличие антител, перешедших от матери, обусловило 39,0±3,1% выявляемости анти-ВГА у детей первого года жизни. Среди 1331 ребенка от года до 14 лет антитела были обнаружены в 240 (18,0±1,1%) случаях. Средний уровень серопревалентности среди лиц старше 14 лет ($n = 2743$) был равен 44,2±0,9% ($n = 1213$). Согласно результатам наших исследований удельный вес иммунных к ВГА лиц повышался с возрастом, составляя 9,2±1,7; 16,3±2,4; 19,1±2,2% со-

ответственно в наблюдаемых группах (1–3 лет, 4–6 лет, 7–10 лет). Около четверти детей к четырнадцатилетнему возрасту приобретают иммунитет, показатель распространенности антител в группе 11–14 лет был равен 24,1±2,0%. Частота анти-ВГА в группах 15–19, 20–29, 30–39 лет составила 31,5±4,2, 38,4±3,2, 44,3±2,2% соответственно. В среднем около трети молодого населения имеют встречу с ВГА. Указанная выше тенденция так называемого старения ГА может быть прослежена на территории республики исходя и из возрастного иммунного статуса населения. Обнаружение анти-ВГА лишь у половины (56,6±3,9%) здорового населения старше 40 лет предопределяет восприимчивость достаточно большой части взрослого населения к инфекции ГА.

Касательно результатов серомониторинга энтеральных вирусных гепатитов в Армении уместно также отметить, что, по данным ранее проведенных нами исследований [12], частота выявления антител к вирусу ГЕ (анти-ВГЕ) среди взрослого населения в целом составила 2,5%, среди детей подобные антитела не были обнаружены.

Интенсивность циркуляции вирусов парентеральных ГВ и ГС в здоровой популяции республики определяли в соответствии с распространенностью маркеров у доноров, беременных, практически здоровых лиц. Частота выявления HBsAg и анти-ВГС среди 2300 доноров была равна 1,4% ($n = 32$) и 1,5% ($n = 25$), а среди 1100 беременных — 1,5% ($n = 17$) и 0,5% ($n = 6$) соответственно. Определен более высокий показатель, в частности по анти-ВГС, в группе 4660 практически здоровых лиц, составивший 1,9% ($n = 88$) и 2,9% ($n = 135$) соответственно.

Группы, подверженные риску заражения парентеральными гепатитами, общеизвестны [1]. Между тем систематический анализ уровней распространенности маркеров этих инфекций в данных группах весьма важен, так как позволяет оценивать роль различных контингентов в поддержании эпидемического процесса парентеральных гепатитов в регионе. Принимая во внимание высокий риск инфицирования медицинских работников вирусами парентеральных гепатитов при выполнении своей трудовой деятельности, вполне обоснованно ГВ и ГС рассматриваются как профессиональные заболевания медиков.

Нами было обследовано 1538 лиц медицинского персонала, работающих в отделениях различного профиля, в том числе врачи ($n = 605$), средний персонал ($n = 848$), младший персонал ($n = 85$). По профилю деятельности обследованные были распределены следующим образом: персонал родильных домов ($n = 276$; 17,9%), лабораторий ($n = 270$; 17,6%), стоматологических учреждений ($n = 266$; 17,3%), хирургических ($n = 264$; 17,1%), терапевтических ($n = 242$; 15,7%), реанимационных ($n = 136$; 8,8%), гемодиализных ($n = 264$; 17,1%) отделений. Результаты серологического скрининга показали, что средние уровни инфицированности медицинских работников вирусами ГВ и ГС достоверно ($p < 0,05$) в среднем более чем в 5 раз превышали фоновые территориальные показатели, определяемые в группах доноров и беременных. Так, частота обнаружения HBsAg и анти-ВГС, варьируя в пределах 13,6–3,0% и 9,5–3,3%, в среднем составила $7,3 \pm 0,7\%$ и $6,8 \pm 0,6\%$ соответственно. Установлены отличия в уровнях инфицированности сотрудников в зависимости от профиля медицинской деятельности и интенсивности «кровяных контактов» при выполнении профессиональных обязанностей. Наибольшая частота выявляемости HBsAg была отмечена среди персонала хирургических отделений ($13,6 \pm 0,6\%$), затем следовали работники родильных домов ($9,0 \pm 1,7\%$), сотрудники отделений программного гемодиализа ($8,3 \pm 3,0\%$), реанимации ($8,1 \pm 2,3\%$), лабораторий ($6,0 \pm 0,6\%$), стоматологических учреждений ($4,1 \pm 1,2\%$). Вместе с тем этот маркер определяли только у $3,0 \pm 1,1\%$ сотрудников терапевтических отделений.

Картина серопревалентности в отношении ГС среди представителей разных медицинских специальностей выглядела следующим образом: анти-ВГС выявлялись у $9,5 \pm 3,2\%$ сотрудников отделений программного гемодиализа, у $8,7 \pm 1,7\%$ — персонала хирургических отделений, у $8,5 \pm 1,7\%$ — лабораторий, у $7,6 \pm 1,6\%$ — родильных домов, реанимационных отделений, у $4,1 \pm 1,2\%$ — стоматологических учреждений, у $3,3 \pm 1,1\%$ — терапевтических отделений.

Анализ данных о наличии маркеров ГВ и ГС среди различных категорий медицинских работников показал, что доля врачей, среднего и младшего медицинского персонала среди лиц,

инфицированных ГВ, составила 42,1, 50,9, 6,9%, а ГС — 55,1, 40,8, 4,1% соответственно. Следовательно, врачи и средний персонал более подвержены риску заражения, что приводит к их активному вовлечению в эпидемический процесс парентеральных гепатитов.

Определение частоты выявления HBsAg и анти-ВГС в группе больных с онкологической патологией включало обследование 11457 лиц с солидными опухолями и 1000 онкогематологических пациентов. Имело место различие в пораженности указанных групп, представленное большим уровнем превалентности среди онкогематологических больных. Так, HBsAg и анти-ВГС у больных с солидными опухолями были обнаружены в 222 ($1,9 \pm 0,9\%$) и 359 ($3,1 \pm 0,9\%$), а у онкогематологических — в 37 ($3,7 \pm 0,3\%$) и 63 ($6,3 \pm 3,0\%$) случаях соответственно.

Путем сравнительной оценки результатов исследования сывороток крови лиц, относящихся к некоторым группам высокого риска инфицирования вирусами парентеральных гепатитов, была установлена существенная разница в выявляемости HBsAg и анти-ВГС между отдельными контингентами. Нарастание уровней обнаружения HBsAg представлено следующим образом: больные туберкулезом (2%), заключенные (4,3%), больные отделений гемодиализа (6,6%), потребители инъекционных наркотиков (8,8%), больные ИППП (16,0%). Исходя из частоты определения анти-ВГС, наибольшая инфицированность вирусом ГС имела место среди потребителей инъекционных наркотиков (64,0%), далее следовали больные отделений гемодиализа (42,6%), заключенные (39,3%), больные ИППП (10,2%), больные туберкулезом (9%). Картина серопревалентности маркеров свидетельствует о том, что в каждой из указанных групп, за исключением больных ИППП, циркуляция вируса ГС происходит значительно активнее, чем ГВ.

Заключение

Заболееваемость ГА в Армении за последние 20 лет (1993–2012 гг.) существенно снизилась с 100,4 до 3,2 на 100 тыс. населения. Тенденция к снижению была значительно выражена (более чем в 2 раза) в группе детей до 14 лет в отличие от взрослой популяции. Регистрация низких показателей заболеваемости сочетается с отчет-

ливым сокращением доли детей до 14 лет среди случаев заболеваемости ГА в среднем с 70% до 30% к настоящему времени. Реальная возможность смещения заболеваемости ГА на более старшие возрастные группы подтверждается картиной иммуноструктуры здорового населения. Лишь около четверти детей к 14 годам приобретают иммунитет по отношению к ГА, а около половины населения старше 40 лет, являясь серонегативными в отношении ВГА, могут быть подвержены риску заражения.

За двадцатилетний промежуток времени отмечаются позитивные тенденции также и в динамике заболеваемости ОГВ со снижением показателей с 14,5‰ до 2,1‰. Интеграция в 1999 г. иммунизации новорожденных против ГВ в календарь профилактических прививок позволила существенно сократить детскую заболеваемость. В последние годы среди детей до 14 лет регистрируются единичные случаи ОГВ. Как и при ГА, отмечается резкое снижение удельного веса детей до 14 лет среди случаев заболеваемости ОГВ с 39,3 до 1,6%.

На фоне представленного снижения заболеваемости острыми вирусными гепатитами отмечается неблагоприятная тенденция отчетливого увеличения доли парентеральных нозологических форм. Результаты серологического скрининга населения, в частности лиц, наиболее подверженных возможности заражения гемоконтактными инфекциями, также указывают на активность циркуляции вирусов ГВ и ГС на территории республики. Установлено, что между группами риска наблюдается значительная разница в частоте выявляемости маркеров инфекций, что предопределяет степень их участия в обеспечении циркуляции вирусов ГВ и ГС и в поддержании интенсивности эпидемического процесса. Постоянный мониторинг уровней инфицированности вирусами парентераль-

ных гепатитов контингентов высокого риска, установление превалентных групп необходимо для определения особенностей распространения вирусов и целенаправленного осуществления противоэпидемических мероприятий.

Литература

1. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ «МЗ РФ», 2003. – 384 с.
2. Van Dame P, Van Herck K. Effect of hepatitis B vaccination programmes // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 246–248.
3. European Centre for Diseases Control and Prevention (ECDC) // Ann. Epidemiol. Report on Communicable diseases in Europe. – 2007. – p. 301.
4. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздзрва», 2007. – 352 с.
5. Rantala M., Van de Laar M.J.W. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe // Epiorh. – 2008. – Vol. 9. – P. 42–56.
6. Wieresma S. The global burden of disease of viral hepatitis // Viral Hepatitis. – 2011. – Vol. 19. – P. 9–10.
7. Xu B., Zhi N., Hu, G., Wan Z., Zheng X., Liu X., Wong S., Kajigaya S., Zhao K., Mao Q., Young N.S. Hybrid DNA virus in Chinese patients with seronegative hepatitis discovered by deep sequencing // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110. – P. 10264–10269.
8. Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. Гепатит Е (история изучения). // В мире вирусных гепатитов – 2013. – № 2. – С. 6–12.
9. Мелик-Андреасян Г.Г. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов В и С в Армении. Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Ереван, 2004. – 50 с.
10. Восканян Л.С. Мониторинг иммунологических маркеров энтеральных и парентеральных вирусных гепатитов в изучении эпидемиологических закономерностей этих инфекций в Армении. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ереван, 2008. – 23с.
11. Jacobsen K.H., Wiersma S.T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 // Vaccine. – 2010. – Vol. 28. – P. 6653–6657.
12. Асратян А.А., Мелик-Андреасян Г.Г., Мхитарян А.Л., Алексанян Ю.Т., Шмавонян М.В., Казарян С.М., Мхитарян Р.Г., Кожевникова Л.К. Сероэпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов в Республике Армения // Журн. микробиол. – 2005. – № 5. – С. 91–96.

Контактная информация

Мелик-Андреасян Гаянэ Гургеновна — доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией вирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии имени А.Б. Алексаняна Министерства здравоохранения Республики Армения. Контактная информация: melikandreasyan@mail.ru; 0060, Ереван, ул. Худякова, д. 1.

Melik-Andreasyan Gayane Gurgenovna — MD, PhD, director, head of laboratory of viral infections of The Research Institute of Epidemiology, Virology and Medical Parasitology after A.B. Alexanian MOH RA. Contact information: melikandreasyan@mail.ru; 0060, Yerevan, Khudyakov street, 1.

Маркосян Ирина Эдуардовна — младший научный сотрудник лаборатории вирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии имени А.Б. Алексаняна Министерства здравоохранения Республики Армения. Контактная информация: iramar@piset.net; 0060, Ереван, ул. Худякова, д. 1.

Восканян Лусинэ Сашаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии имени А.Б. Алексаняна Министерства здравоохранения Республики Армения. Контактная информация: lusinevoskanyan@mail.ru; 0060, Ереван, ул. Худякова, д. 1.

Данилов Альберт Савадович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии имени А.Б. Алексаняна Министерства здравоохранения Республики Армения. Контактная информация: melikandreasyan@mail.ru; 0060, Ереван, ул. Худякова, д. 1.

Бегларян Заруи Размиковна — младший научный сотрудник лаборатории вирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии имени А.Б. Алексаняна Министерства здравоохранения Республики Армения. Контактная информация: iramar@piset.net 0060, Ереван, ул. Худякова, д. 1.

Markosyan Irina Eduardovna — junior researcher of laboratory of viral infections of The Research Institute of Epidemiology, Virology and Medical Parasitology after A.B. Alexanian MOH RA. Contact information: iramar@piset.net; 0060, Yerevan, Khudyakov street, 1.

Voskanyan Lusine Sashaevna — PhD, senior researcher of laboratory of viral infections of The Research Institute of Epidemiology, Virology and Medical Parasitology after A.B. Alexanian MOH RA. Contact information: lusinevoskanyan@mail.ru; 0060, Yerevan, Khudyakov street, 1.

Danilov Albert Savadovich — PhD, senior researcher of laboratory of viral infections of The Research Institute of Epidemiology, Virology and Medical Parasitology after A.B. Alexanian MOH RA. Contact information: melikandreasyan@mail.ru; 0060, Yerevan, Khudyakov street, 1.

Beglaryan Zarui Razmikovna — junior researcher of laboratory of viral infections of The Research Institute of Epidemiology, Virology and Medical Parasitology after A.B. Alexanian MOH RA. Contact information: z.beglaryan@gmail.com; 0060, Yerevan, Khudyakov street, 1.

Оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В на генетическое разнообразие вируса гепатита В

В.В. Клущкина, О.В. Исаева, Т.В. Кожанова, П.Г. Дубровина, И.В. Гордейчук, Л.Ю. Ильченко,
К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов

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

Цель исследования: дать характеристику генетического разнообразия вируса гепатита В (ВГВ) в условиях проведения массовой вакцинации против ГВ и оценить распространенность мутаций в геноме ВГВ, связанных с «вакцинным бегством».

Материалы и методы: серологические маркеры ВГВ (HBsAg, анти-HBc, HBeAg, анти-HBe) определяли в 6211 образцах сывороток крови условно здорового населения шести регионов Российской Федерации — Московской, Ростовской, Свердловской областей, Республики Тыва, Республики Саха (Якутия), Хабаровского края методом иммуноферментного анализа. Определение и генотипирование ДНК ВГВ проводили в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием амплифицированного фрагмента.

Результаты. Генотип D ВГВ был выявлен в 84% (52/63) образцов, генотип А — в 14% (9/63), генотип С — в 2% (1/63). В Московской и Ростовской областях выявлялся только генотип D, генотип С обнаружен только в Хабаровском крае, в Республике Саха (Якутия) преобладал генотип А. Генотип D был представлен четырьмя субгенотипами: D1, D2, D3, D4, генотип А — только субгенотипом А2, а генотип С — субгенотипом С1. Во всех исследованных регионах, кроме Якутии, преобладает серотип *ay*. В Якутии доминирует серотип *ad*. Частота выявления аминокислотных замен в HBsAg составила 38% (24/63), однако только в 3% (2/63) случаев замены находились в *a*-детерминанте HBsAg (M133T, G145S). В подавляющем числе случаев была выявлена замена T118A/V (за пределами *a*-детерминанты).

Заключение. Через 10 лет после начала вакцинации против ГВ в РФ не произошло значительного увеличения доли вариантов ВГВ, связанных с «вакцинным бегством». Мутантные формы ВГВ не представляют собой значимой угрозы для эффективности программы вакцинации против ГВ. Однако сохраняется необходимость в динамическом наблюдении за мутантными вариантами ВГВ и оценке изменения их доли в общей популяции.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинация против гепатита В, мутантные формы ВГВ, «вакцинное бегство».

Estimation of the impact of universal vaccination against hepatitis B and genotypic diversity of hepatitis B virus

V.V. Klushkina, O.V. Isaeva, T.V. Kozhanova, P.G. Dubrovina, I.V. Gordeychuk, L.Y. Ilchenko,
K.K. Kyuregyan, M.I. Mikhailov

FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of RAMS, Moscow

Aim: to characterize genotype diversity of hepatitis B virus under the impact of universal vaccination against hepatitis B and estimate prevalence of mutations in HBV genome, associated with «vaccine escape».

Material and methods: hepatitis B serological markers (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe) were tested by EIA in 6211 healthy individuals of six regions of Russian Federation — Moscow region, Rostov region, Sverdlovsk region, Republic Tyva, Republic Saha (Yakutiya), Khabarovsk region. Detection and genotyping of HBV DNA was made by PCR followed by sequencing of amplified fragment of HBV S gene.

Results. Genotype D was detected in 84% (52/63) serum samples, genotype A — in 14% (9/63), genotype C — in 2% (1/63). Only genotype D was isolated in Moscow and Rostov regions, genotype C was determined only in Khabarovsk region, genotype A was prevalent in Republic Saha (Yakutiya).

Genotype D was represented by four subgenotypes: D1, D2, D3, D4, genotype A — only by subgenotype A2, genotype C — by subgenotype C1. Serotype *ay* is predominant in all studied regions except Republic Saha (Yakutiya), where serotype *ad* is predominant. The frequency of aminoacid substitutions in HBsAg was 38% (24/63), however, mutations in *a*-determinant (M133T, G145S) were found only in 3% (2/63) cases, while non-escape variant T118A/V situated outside *a*-determinant was detected in the majority of cases.

Conclusion. There is no significant increase of HBV variants associated with the “vaccine escape” after 10 years of vaccination against hepatitis B in the Russian Federation. HBV mutant variants does not represent a significant danger for effectiveness of the vaccination program against HBV. However, there is a need for dynamic monitoring of HBV mutant variants and estimation of changes in their proportion in the total population.

Key words: hepatitis B, universal vaccination against hepatitis B, HBV mutant variants, “vaccine escape”.

Введение

Безопасные и эффективные вакцины для профилактики гепатита В (ГВ) стали доступны для массового использования с 1981 г. В 1992 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала всем странам включить вакцинацию новорожденных против ГВ в государственные календари профилактических прививок [1]. С 1998 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) № 375 от 18.12.1997 г. введен новый календарь профилактических прививок, в который впервые включена вакцинация новорожденных против ГВ. В 2001 г. в календарь профилактических прививок включена вакцинация подростков 13 лет. С 1 января 2006 г. стартовал национальный проект «Здоровье». В рамках этого проекта было запланировано провести массовую вакцинацию населения РФ. На 01.07.2010 г. по стране в целом привито 45 млн взрослых в возрасте 18–59 лет [2].

При проведении массовой иммунизации приобретает особое значение феномен генетической изменчивости вируса ГВ (ВГВ). Благодаря особенностям механизма репликации вируса, включающей этап обратной транскрипции, геном ВГВ обладает очень высокой степенью вариабельности, наибольшей среди

ДНК-содержащих вирусов [3]. Появление в геноме ВГВ мутаций, связанных с «вакцинным бегством», которые позволяют уходить от вакцинированного иммунного ответа, дает вирусу преимущество в условиях вакцинации против ГВ. Поэтому актуальным становится изучение распространенности таких мутаций и оценка степени угрозы, которую они могут представлять для программы массовой иммунизации.

Цель исследования: дать характеристику генетического разнообразия ВГВ в условиях проведения массовой вакцинации против ГВ и оценить распространенность мутаций в геноме ВГВ, связанных с «вакцинным бегством».

Материалы и методы исследования

Были исследованы 6217 образцов сывороток крови, полученных от условно здорового населения шести регионов РФ. В качестве условно здорового населения рассматривались первичные доноры крови и пациенты поликлинических и стационарных отделений лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), не имеющие инфекционных заболеваний. Каждый из обследованных заполнял анкету, содержащую вопросы о возрасте, поле, социальных условиях, наличии факторов риска инфицирования ВГВ и

проведенной вакцинации против ГВ, а также давал информированное согласие на проведение исследования.

В исследование были включены шесть регионов Российской Федерации (Московская, Ростовская, Свердловская области, Хабаровский край, Республики Тыва (РТ) и Республика Саха (Якутия)), различающиеся по показателям заболеваемости хроническим ГВ (ХГВ) и соответственно по степени риска встречи человека с ВГВ.

В исследование были включены лица всех возрастных групп от детей до 1 года до лиц старше 60 лет. Размер выборок в каждой возрастной группе составлял в среднем 104 образца (минимум — 54, максимум — 151). Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах составило 1:1,5.

Серологические маркеры ВГВ (HBsAg, анти-HBc, HBeAg, анти-HBe) определяли с использованием тест-систем иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород).

Во всех образцах сывороток крови, полученных от пациентов с ВГВ-инфекцией, положительных по HBsAg и анти-HBc, определяли ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение нуклеиновых кислот из образцов сывороток крови проводили путем экстракции фенол-хлороформом с помощью набора для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы крови в соответствии с инструкцией производителя (ООО НПФ «ЛИТЕХ»). Определение ДНК ВГВ проводили в ПЦР с праймерами к консервативному участку перекрывающихся генов S и P, кодирующих поверхностный белок и ДНК-полимеразу ВГВ. Чувствительность выявления ДНК ВГВ в данной реакции составляла не

менее 100 копий/мл по результатам тестирования серии предельных разведений образцов с известной концентрацией ДНК ВГВ.

Аmplификацию в «гнездной» ПЦР проводили с праймерами, представленными в таблице 1.

Условия для обоих раундов ПЦР были следующими: 94 °C — 2 мин., затем 35 циклов: денатурация при 94 °C — 45 с., отжиг при 55 °C — 45 с. и удлинение цепи при 72 °C — 1 мин. 30 с. Полученный в ходе ПЦР продукт величиной 713 п.о. определяли в электрофорезе в агарозном геле (1,5%) в трис-боратном буфере (ТВЕ).

Для полученных в ПЦР ампликонов методом прямого секвенирования определяли нуклеотидную последовательность с целью генотипирования ВГВ и выявления возможных мутаций в этом участке, приводящих к появлению аминокислотных замен (АКЗ) в α -детерминанте HBsAg, связанных с «вакцинным бегством» вируса.

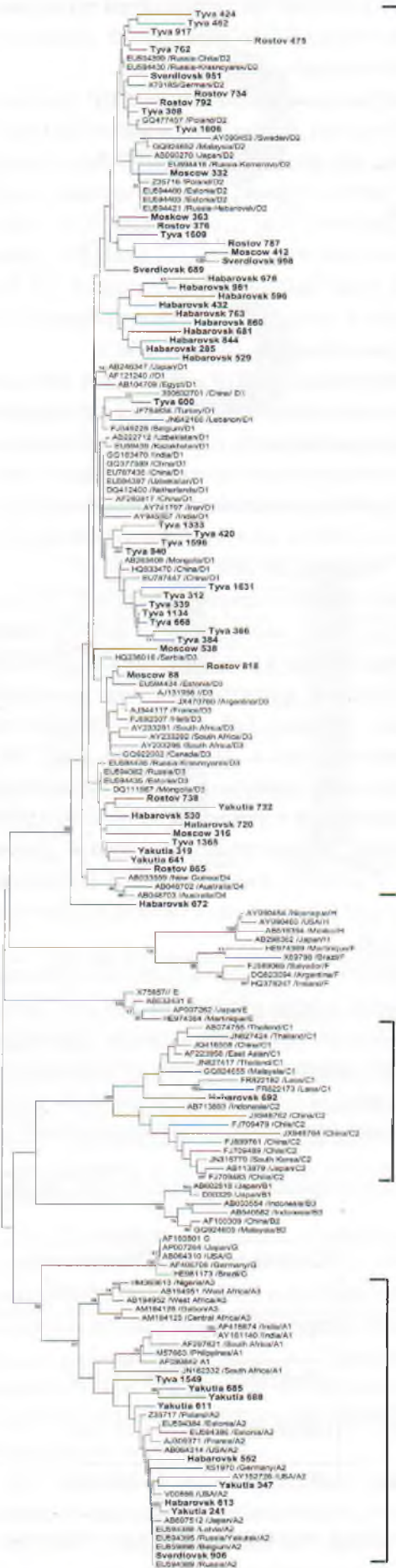
Продукт амплификации величиной 713 п.о. вырезали из геля и выделяли из агарозы с помощью набора *QIAquick Gel Extraction kit* (QIAGEN). Секвенирование проводили с использованием набора *Genome Lab Methods Development kit* (BeckmanCoulter) в анализаторе CEQ 8800 (BeckmanCoulter). Полученные последовательности сравнивали с референсными последовательностями, депонированными в базе данных *GenBank*. Филогенетический анализ последовательностей ВГВ проводили с помощью программы *Mega 5.0*.

Для филогенетического анализа использовали фрагмент S-гена величиной 618 п.о. (позиции 149–766, нумерация по штамму DM059405). В качестве референсных последовательностей использовали 112 последовательностей S-гена ВГВ генотипов А–Н из базы данных *GenBank*.

Таблица 1. Праймеры, используемые для детекции ДНК ВГВ и амплификации участка S-гена, кодирующего HBsAg

Последовательности	Положение	Направление	Положение в геноме*
5' — cctgctggtggctccagttc — 3'	Внешний	Прямой	56–75
5' — ccacaattckttgacatactttcca — 3' (k=g/t)	Внешний	Обратный	979–1003
5' — gca cac gga att ccc gag gac tgg gga ccc tg — 3'	Внутренний	Прямой	129–146
5' — gacaccaagcttggt tag ggtttaaatgtatacc — 3'	Внутренний	Обратный	823–842

* — нумерация нуклеотидных позиций приведена по консенсусной последовательности генотипа D ВГВ (номер в базе данных *GenBank* DM059405).



Результаты и их обсуждение

ДНК ВГВ была выявлена в 61 образце сыворотки крови, положительном по HBsAg, и в 2 образцах, отрицательных по HBsAg, но положительных по анти-НВс.

Прямое секвенирование фрагмента генома ВГВ величиной 618 п.о., соответствующего участку S-гена ВГВ, позволило определить генотип ВГВ для 63 выделенных изолятов вируса (рис. 1).

Филогенетическое дерево построено по алгоритму *Neighbour-joining* без коррекции (*uncorrected distance*). Числа в узлах дерева — процент *bootstrap*-псевдореplikатов, поддерживающих данную группу (приведены только достоверные значения >70%). Длина всех исследованных последовательностей равна.

Анализ филогенетического дерева позволил проследить взаимоотношения выделенных изолятов ВГВ в исследованных регионах. Часть образцов, выявленных в Хабаровском крае и Республике Тыва, сформировали монофилетические группы, что может свидетельствовать о предположительном заражении от одного источника большого числа лиц. Учитывая относительно высокую степень изменчивости ВГВ (частота синонимических замен ВГВ составляет $4,57 \times 10^{-5}$ сайт/год [4]), можно предположить, что эти события произошли довольно давно. Распределение на филогенетическом дереве образцов вируса выделенных в остальных исследованных регионах, не указывало на подобную связь между ними, что отражает некоторое смешение штаммов ВГВ на территории РФ.

Распределение генотипов ВГВ среди ВГВ-инфицированных лиц было следующим: генотип D был выявлен в 84% (52/63) образцов, генотип А — в 14% (9/63) и генотип С — в 2% (1/63). При этом в Московской и Ростовской областях выявлялся только генотип D, генотип С был обнаружен только в Хабаровском крае, а в Якутии генотип А преобладал над генотипом D (рис. 2).

Генотип D был представлен четырьмя субгенотипами: D1, D2, D3, D4, генотип А — толь-

Рис. 1. Филогенетические взаимоотношения изолятов ВГВ в участке S-гена (618 п.о. 149–766), выделенных от условно здорового населения Московской обл., Ростовской обл., Свердловской обл., Хабаровского края, Республики Тыва, Республики Саха (Якутия)

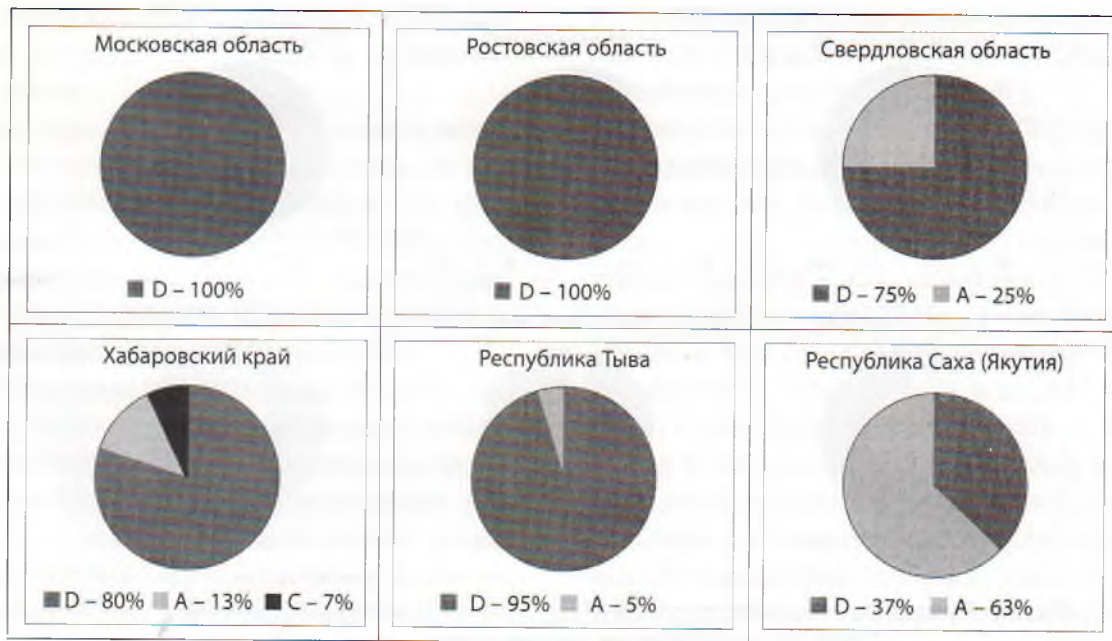


Рис. 2. Генотипы ВГВ, выявляемые на территории РФ

ко субгенотипом A2, а генотип C — субгенотипом C1 (рис. 3).

Распределение субгенотипов генотипа D в обследованных регионах было неравномерным. Субгенотип D1 преобладал в РТ, D2 — в Ростовской, Свердловской областях и в Хабаровском крае. В Московской области D2 и D3 были представлены в равном количестве. В Якутии был выявлен только субгенотип D3. В Ростовской области помимо D2 и D3 был обнаружен субгенотип D4 (рис. 4).

С точки зрения вакцинопрофилактики ГВ важным является определение не только генотипов, но и серотипов ВГВ, так как использование S-гена ДНК ВГВ конкретного серотипа приводит к получению серотип-специфической вакцины.

Проведенный анализ показал, что во всех исследованных регионах, кроме Якутии, преобладает серотип *ay*. В Якутии доминирует серотип

ad (рис. 5). Полученные результаты необходимо учитывать при выборе вакцин для проведения вакцинации в РФ.

Сравнение результатов нашего исследования с данными, полученными Т. Tallo с соавт. [5] в 1998 г. (до начала вакцинации против гепатита В в РФ), свидетельствует о том, что разнообразие и распределение генотипов и серотипов ВГВ на территории РФ за прошедшие десять лет не изменились.

На основании анализа нуклеотидной последовательности S-гена выделенных изолятов ВГВ нами была проведена оценка распространенности и спектра АКЗ в поверхностном белке (HBsAg). Эти исследования проводились через 10 лет после внедрения вакцинации против ГВ, т. е. в условиях длительного действия фактора, способного направить эволюцию вируса в сторону отбора мутантных вариантов ВГВ, избегаю-

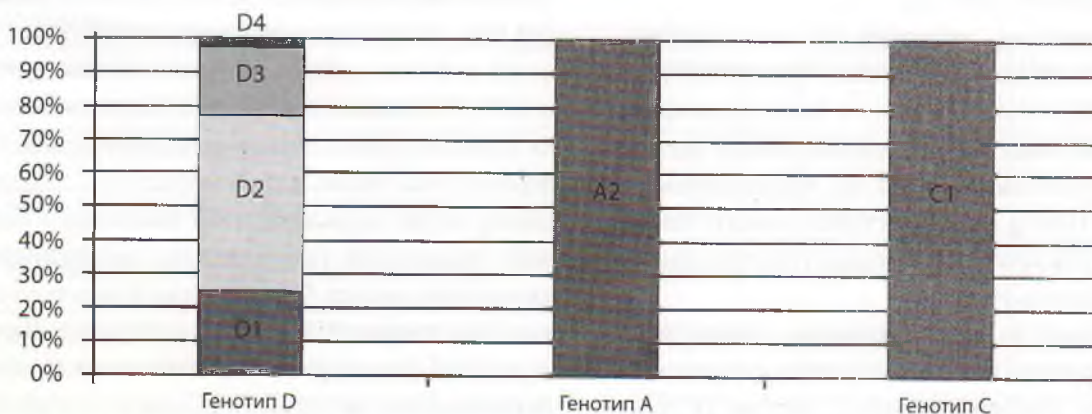


Рис. 3. Субгенотипы ВГВ, выявляемые на территории РФ

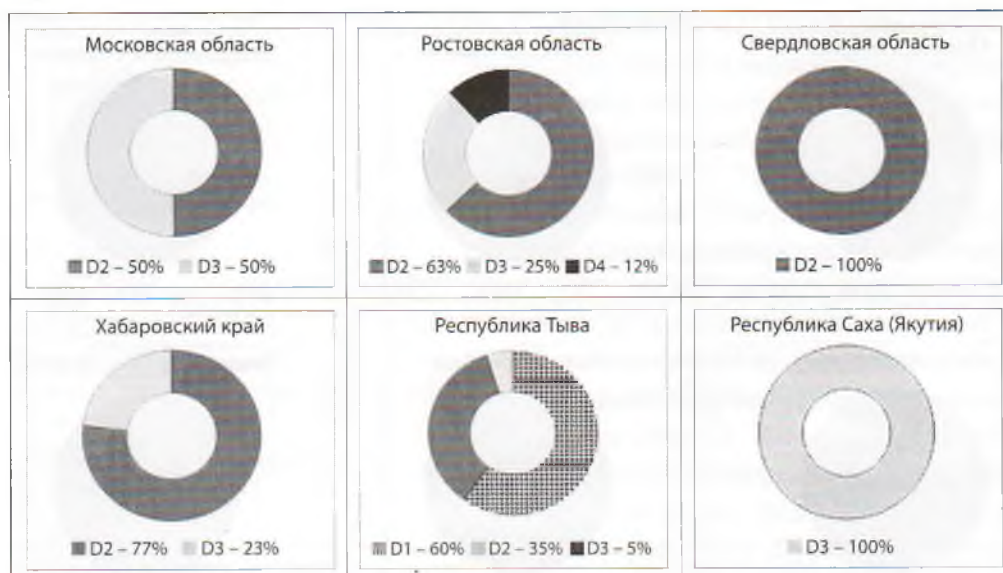


Рис. 4. Распределение субгенотипов ВГВ генотипа D на территории РФ

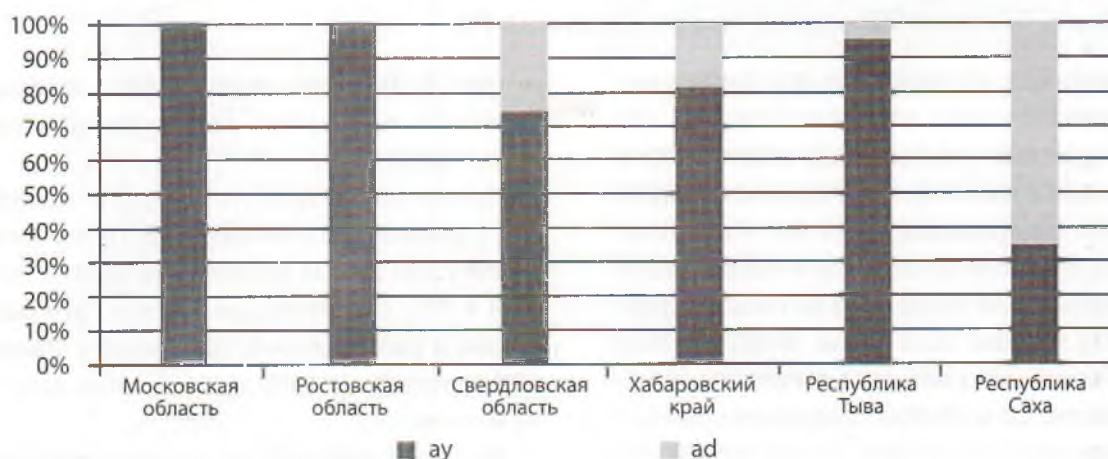


Рис. 5. Разнообразие серотипов ВГВ в регионах РФ

щих связывания с индуцированными вакциной антителами. Частота выявления АКЗ в HBsAg составила 38% (24/63), однако только в 3% (2/63) случаев замены находились в *a*-детерминанте HBsAg. В подавляющем числе случаев были выявлены замены в 118 позициях (за пределами *a*-детерминанты) (табл. 2).

Таким образом, несмотря на относительно широкую распространенность мутантных вариантов ВГВ, только 3% из них были связаны с «вакцинным бегством». Все выявленные мутации не оказывали влияния на эффективность выявления HBsAg в тест-системах нового поколения, так как соответствующие образцы были позитивными по HBsAg.

Для оценки вклада мутантных форм ВГВ, имеющих замены в *a*-детерминанте, в развитие инфекции у вакцинированных против ГВ лиц мы проанализировали частоту их выявления у

инфицированных ВГВ людей в зависимости от статуса по вакцинации против ГВ (табл. 3).

На основании полученных результатов можно сделать заключение о том, что на момент проведения данного исследования, через 10 лет после начала вакцинации против ГВ в РФ, не произошло значительного увеличения доли вариантов ВГВ, связанных с «вакцинным бегством». Для этого наблюдения может быть несколько объяснений. Во-первых, по причине перекрывающихся открытых рамок считывания, кодирующих поверхностный белок и полимеразу ВГВ, замены в HBsAg могут сопровождаться заменами в вирусной полимеразе, снижающими репликативную активность вируса. Такие случаи взаимного влияния двух генов ВГВ хорошо описаны в литературе [5, 6]. Во-вторых, широкий охват массовой вакцинацией против ГВ в сочетании со скринингом донорской крови привел к значительному

Таблица 2. Аминокислотные замены в HBsAg выделенных изолятов ВГВ

Количество образцов с выявленными мутациями	АКЗ	АКЗ, описанные в литературе АКЗ / Фенотип	
18 образцов из Московской, Ростовской, Свердловской областей, Хабаровского края, РТ	T118A/V	T118A	Изменение антигенных свойств HBsAg / продукт селективного отбора при применении иммуноглобулинов (Ig)
1 образец из Якутии	M133T	M133H/L	«Ускользание» HBsAg от детекции иммуноферментными тест-системами
1 образец из РТ	G145S	G145R/A/K	«Ускользание» HBsAg от детекции иммуноферментными тест-системами / мутация «вакцинного бегства»
4 образца из Московской, Ростовской, Свердловской областей, РТ	Y206S/C	Y206S	Изменение антигенных свойств HBsAg / продукт селективного отбора при применении Ig

Таблица 3. Частота инфицирования ВГВ с мутациями в *a*-детерминанте HBsAg в зависимости от статуса по вакцинации против ГВ

Когорта	N	ВГВ с мутациями в <i>a</i> -детерминанте	Дикий тип ВГВ
Вакцинированные	69	2 (2,9%)	67 (97,1%)
Невакцинированные	134	0 (0%)	134 (100%)

уменьшению количества новых случаев инфекции, что в свою очередь значительно ограничило возможности эволюции вируса.

С точки зрения практического здравоохранения мутантные формы ВГВ не представляют собой значимой угрозы для эффективности программы массовой вакцинации против ГВ. Однако сохраняется необходимость в динамическом наблюдении за мутантными вариантами ВГВ и оценке изменения их доли в общей популяции.

Литература

1. World Health Assembly. Resolution WHA 45.17. Immunization and vaccine quality. Geneva: World Health Assembly, 1992.

2. О ходе иммунизации населения в рамках национального календаря профилактических прививок. Национальный проект «Здоровье». Протокол № 13 от 20.07.2010 г. URL: <http://zdorovie.perm.ru/news/press21072010> (Дата обращения: 07.07.2013).
3. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2003. – 384 с.
4. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 14–21.
5. Tallo T. Molecular epidemiology of hepatitis A, B and C in Estonia. Thesis for doctoral degree. Published by Karolinski Institute, Sweden. – 2008. URL: <https://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/38462> (Дата обращения: 06.07.2013).
6. Sloan R.D., Ijaz S., Moore P.L., Harrison T.J., Teo C.G., Tedder R.S. Antiviral resistance mutations potentiate hepatitis B virus immune evasion through disruption of its surface antigen a determinant // Antivir. Ther. – 2008. – Vol. 13. – P. 439–447.

Контактная информация

Клушкина Виталина Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: vitalinaklu@yandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Klushkina Vitalina Vladimirovna — junior researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: vitalinaklu@yandex.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe шоссе.

Исаева Ольга Владиславовна — кандидат биологических наук, руководитель отделения секвенирования Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: isaeva.06@mail.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Кожанова Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: vkozhanov@bk.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Дубровина Полина Геннадьевна — младший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: vitalinaku@yandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Гордейчук Илья Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией патогенеза вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: gordeychuk@gmail.com; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Ильченко Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: ilchenko-med@yandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Кюрегян Карен Каренович — доктор биологических наук, руководитель лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: karen-kyuregyan@yandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Михайлов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: michmich2@yandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Isaeva Olga Vlkadislavovna — PhD, chief of sequencing department of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: isaeva.06@mail.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Kozhanova Tatyana Viktorovna — PhD, senior researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epi-demiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: vkozhanov@bk.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Dubrovina Polina Genadievna — junior researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epi-demiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: vitalinaku@yandex.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Gordeychuk Ilya Vladimirovich — PhD, chief of viral hepatitis pathogenesis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: vkozhanov@bk.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Ilchenko Liudmila Yurjevna — MD, professor, head of viral hepatitis department of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: ilchenko-med@yandex.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Kyuregyan Karen Karenovich — MD, chief of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: karen-kyuregyan@yandex.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Mikhailov Mikhail Ivanovich — corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, MD, professor, head of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: michmich2@yandex.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусом гепатита В

Г.И. Сторожаков¹, А.А. Геттуева¹, Г.Г. Тотолян¹, С.В. Лепков¹, Т.Т. Кондратьева²

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ

²ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Цель исследования: разработка программы комплексного клинико-инструментального обследования пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) на фоне хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV).

Результаты. Обследован 91 пациент с ГЦК: 1-я группа — 40 больных ГЦК с наличием маркеров HBV, 2-я группа — 51 пациент с ГЦК в отсутствие маркеров инфицирования гепатотропными вирусами. В сравниваемых группах достоверно чаще выявлялся болевой синдром у больных ГЦК 2-й группы и астенический синдром — у пациентов 1-й группы. Повышение уровня альфа-фетопротеина (АФП) было отмечено у 54% больных ГЦК. В 1-й группе у 39/40 пациентов выявлен HBsAg в сыворотке крови, у 14/14 — HBV DNA в сыворотке крови, у 9/10 — HBV DNA в опухолевой ткани печени, у 9/10 — HBsAg в опухолевой и окружающей ткани печени при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании. При морфологическом исследовании в 3/10 случаях ГЦК, ассоциированная с HBV, развилась в отсутствие цирроза печени (ЦП).

Заключение. Нами разработан алгоритм обследования пациентов с ГЦК: определение HBsAg, проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью выявления в сыворотке крови HBV DNA, морфологическое исследование ткани печени и опухолевого узла с исследованием в нем HBV DNA.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, вирус гепатита В, цирроз печени.

Diagnostic of hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B virus

G.I. Storozhakov¹, A.A. Gettueva¹, G.G. Totolyan¹, S.V. Lepkov¹, T.T. Kondratieva²

¹Hospital therapy department №2, medical faculty of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov;

²FSBI «Russian Oncological Scientific Center named N.N. Blokhin» of RAMS, Moscow

Aim: to develop a complex program of clinical and instrumental survey of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with chronic HBV-infection.

Results. Total of 91 patients with HCC were examined: group 1—40 patients with HCC markers of hepatitis B virus (HBV), group 2—51 patients with HCC in the absence of markers of infection with hepatotropic viruses. Pain was significantly more often detected in patients with HCC from group 2 and asthenic syndrome — in patients from group 1. Increase in Alpha-fetoprotein (AFP) levels were observed in 54 % of patients with HCC. In group 1 in 39/40 patients HBsAg was detected in blood serum, in 14/14 — HBV DNA in blood serum, in 9/10 — HBV DNA in tumor liver tissue, in 9/10 — HBsAg in the tumor and surrounding liver tissue by immunohistochemistry (IHC) studies. Morphologic study showed that in 3/10 cases of HCC associated with HBV, has evolved in the absence of liver cirrhosis (LC).

Conclusion. We have developed an algorithm for examination of patients with HCC: determining HBsAg, conducting a polymerase chain reaction (PCR) c to detect blood serum HBV DNA, morphologic examination of liver tissue and tumor node biopsy with detection of HBV DNA.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, cirrhosis.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее часто встречающаяся опухоль среди первичных злокачественных новообразований печени и ассоциирована преимущественно с вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV) [1, 2].

По данным *International Agency for Research on Cancer* (Международная организация по изучению рака), злокачественные опухоли печени занимают 5-е место среди наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин (523000 случаев/год) и 17-е — у женщин (226000 случаев/год), а показатель летальности от рака печени — 3-е место (после рака легких и толстой кишки) [3].

В Российской Федерации (РФ) распространенность и частота выявления рака печени неравномерны и коррелируют с показателем заболеваемости вирусными гепатитами. Однако в статистическом ежегодном сборнике «Злокачественные новообразования в России в 2012 году» [4] отсутствуют данные о наличии HBV и HCV как возможной причины развития ГЦК. Кроме того, в анализ включены все злокачественные опухоли печени и внутрипеченочных желчных протоков без их разделения по локализации и морфологической картине, т.е. по-прежнему отсутствуют объективные статистические данные о заболеваемости и летальности от ГЦК среди населения РФ.

По оценочным данным, в России ежегодно регистрируется около 6000 случаев ГЦК [5], что составляет 85% всех новообразований печени. Механизм канцерогенеза реализуется опосредованно через индукцию воспаления и цирротическую трансформацию [6]. У небольшой части пациентов, инфицированных HBV, ГЦК может развиваться в отсутствие цирроза печени (ЦП) на стадии хронического гепатита В (ХГВ).

В настоящее время в мире насчитывается около 300 млн человек с гепатитом В, у которых инфекция протекает в хронической форме [7]. Одна треть больных с HBV-инфекцией умирает от причин, напрямую связанных с ней, — ЦП и ГЦК.

Важными этапами для решения проблемы эффективного лечения больных ГЦК, инфицированных HBV и HCV, является их своевременная и качественная диагностика. Актуален поиск новых диагностических критериев и методов профилактики ГЦК у пациентов, инфицированных HBV, позволяющих в реальной клинической практике обоснованно строить даль-

нейшую лечебную тактику в данной популяции больных.

Цель исследования — разработка программы комплексного клиничко-инструментального обследования пациентов с ГЦК на фоне хронической HBV-инфекции.

Материалы и методы исследований

В работу вошли результаты обследования 91 больного ГЦК, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период 2000–2011 гг. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 40 больных ГЦК с наличием маркеров HBV, 2-я группа — 51 пациент с ГЦК в отсутствие маркеров инфицирования гепатотропными вирусами.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее оценку жалоб и данных физикального статуса, биохимические, серологические и молекулярно-биологические методы исследований.

С целью уточнения локализации и степени распространенности заболевания проводили УЗИ, КТ/МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

На диагностическом этапе обследования производилась тонкоигольная пункционная биопсия образования в печени под контролем ультразвуковой томографии или компьютерной томографии.

Гистологический вариант опухоли и степень дифференцировки определялись в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей № 20 (Гистологическая классификация опухолей печени, желчных путей и поджелудочной железы) ВОЗ.

Стадия ГЦК устанавливалась в соответствии с международной классификацией по системе TNM и Барселонской клинической классификации рака печени (*Barcelona Clinic Liver Cancer — BCLC staging classification*).

В сыворотке крови исследовали маркеры инфицирования вирусом гепатитов В, С, D. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли HBV DNA в сыворотке крови и опухолевой ткани печени, а также оценивали уровень виремии.

Для выявления экспрессии структурного белка HBsAg проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование опухолевой и окружающей печеночной ткани (парафиновые срезы). Исследование проводилось по стандартной методике

с моноклональными антителами (МКА) с помощью коммерческого набора (*Virostat*, Portland, США) на микроскопе *Axioplan* (Германия) при увеличении объектива $\times 40$, окуляра $\times 10$. Положительными считали клетки, имеющие цитоплазматическое окрашивание. Реакция в контроле отсутствовала.

Статистическая обработка данных осуществлялась на компьютере с помощью программ *Excel 7,0* и *Statistica 7,0*.

Результаты исследований и обсуждение

Группа пациентов с ГЦК, ассоциированной с HBV (1-я группа), состояла из 7 женщин и 33 мужчин (средний возраст составил 57 ± 12 лет). Пациенты с ГЦК с отсутствием маркеров инфицирования вирусами гепатитов (2-я группа) включала 16 женщин и 35 мужчин (средний возраст — 49 ± 19 лет). Установлено достоверное различие по показателю возраста у пациентов сравниваемых групп ($p < 0,05$).

Клиническая картина ГЦК была представлена неспецифическими симптомами. Наиболее частыми жалобами являлись боль в правом подреберье (67%) и слабость (61%). Иногда отмечалась лихорадка и похудание. Редкими проявлениями были кожный зуд и пальпируемое опухолевое образование в эпигастральной области.

В сравниваемых группах достоверно чаще выявлялся болевой синдром у больных ГЦК 2-й группы и астенический синдром — у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). При этом боли были обусловлены как значительной гепатомегалией, так и опухолевым поражением печени. Астенический синдром имел смешанный генез и был связан как с опухолевой прогрессией и интоксикацией, так и с вирусной инфекцией.

Эти данные демонстрируют важность целенаправленного клинического обследования больных с вирусными гепатитами и указывают на необходимость «настороженности» в отношении ГЦК у пациентов с наличием астенического и болевого синдромов.

Злокачественное новообразование печени развилась на фоне ЦП у половины больных всей группы, но достоверно чаще — при наличии хронической HBV-инфекции (31/40; 78%), $p < 0,0001$.

Известно, что длительная персистенция вирусной инфекции у пациентов с ЦП играет су-

ществленную роль в патогенезе ГЦК. Однако следует подчеркнуть, что у 9/40 больных с маркерами HBV ГЦК развилась без сопутствующего ЦП, что подтверждает непосредственное влияние вируса на развитие злокачественной опухоли печени.

Анализируя показатели цитолитического синдрома, мы выявили достоверно более высокие значения активностей аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз у пациентов с ГЦК 1-й группы (10–357 ед/л, медиана — 51 ед/л и 18–271 ед/л, медиана — 56 ед/л) в сравнении с больными 2-й группы (23–214 ед/л, медиана — 35 ед/л и 15–146 ед/л, медиана — 38 ед/л соответственно), $p < 0,05$.

Причинами более выраженного повышения уровней АЛТ и АСТ у больных ГЦК, ассоциированного с HBV, может быть «фоновое» вирусное поражение печени и сочетанное действие различных механизмов реализации патологического влияния на гепатоциты — иммуноопосредованное повреждение печени HBV и воздействие опухолевой инфильтрации с нарушением микроциркуляции паренхимы органа.

Повышение уровня альфа-фетопротеина (АФП) было отмечено у 49/91 (54%) больных ГЦК. Среднее значение уровня АФП у больных 1-й группы составило 7968 ± 5896 ед/л, а во 2-й — 4374 ± 2057 ед/л. Уровень АФП достоверно не отличался в сравниваемых группах.

При гистологическом исследовании в 46% случаев был получен смешанный вариант опухоли (гепатоцеллюлярная, билиарная и мезодермальная).

Поздняя стадия ГЦК (III–IV ст.) установлена у 53% больных в соответствии с международной классификацией по системе TNM и у 26% — в соответствии с BCLC, причем среди них преобладали больные ГЦК в отсутствие маркеров HBV.

Для доказательства вирус-ассоциированного заболевания (ГЦК) нами был разработан алгоритм обследования пациентов (рис. 1).

Анализ обследования больных 1-й группы показал, что у 39 из 40 больных ГЦК в сыворотке крови выявлен HBsAg.

HBV DNA определяли в 14 образцах сыворотки пациентов данной группы, у всех были получены положительные результаты.

HBV DNA в опухолевой ткани печени выявлена у 9/10 пациентов с ГЦК. В одном случае HBsAg в сыворотке крови не определялся. Одна-

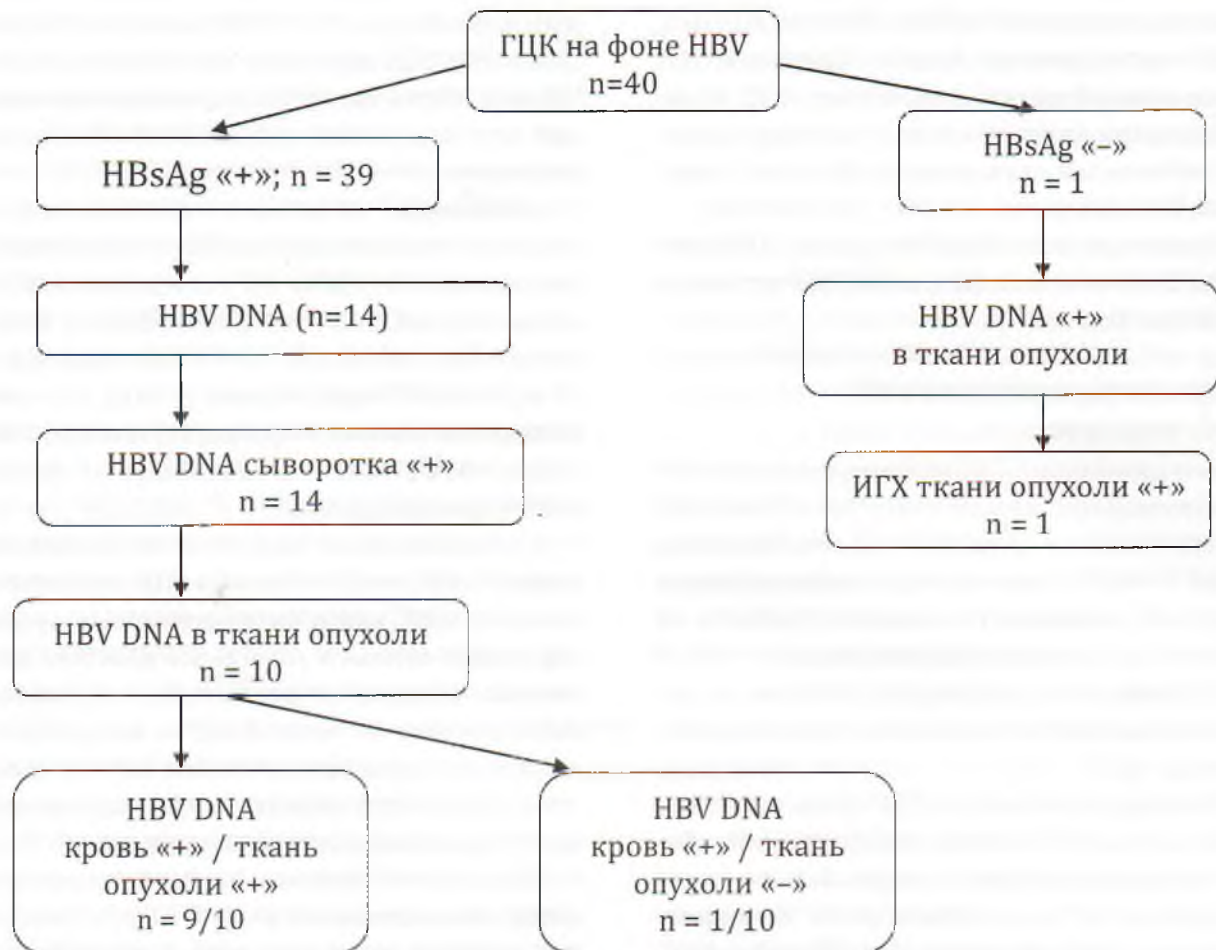


Рис. 1. Результаты обследования больных ГЦК с целью верификации хронической HBV-инфекции (n = 40)

ко у этой пациентки была обнаружена HBV DNA в опухолевой ткани.

Нами так же было проведено ИГХ с МКА к HBsAg 20 больным ГЦК: 10 пациентам с ГЦК, ассоциированной с HBV, и 10 больным ГЦК без маркеров инфицирования. HBsAg был обнаружен в 9 из 10 образцов опухолевой и окружающей ткани печени у больных 1-й группы (рис. 2). При этом доля антиген-позитивных опухолевых клеток составляла практически 100%.

Отрицательные результаты ИГХ были получены у 1 из 10 пациентов с ГЦК и наличием HBV. Однако при морфологическом исследовании в 3/10 наблюдениях ГЦК, ассоциированной с HBV, (включая выше анализируемое) развилась в отсутствие ЦП.

Таким образом, наши данные подтверждают скрытое течение HBV-инфекции в данной когорте пациентов и непосредственную роль HBV в канцерогенезе.

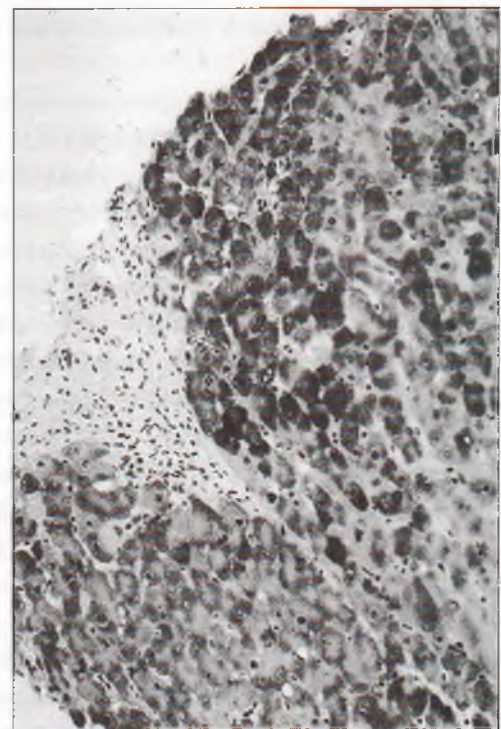


Рис. 2. ИГХ-исследование с МКА. Видны множественные комплексы МКА с HBV (коричневое окрашивание)

Заключение

Настоящее исследование показывает, что проведение рутинных экспресс-методов для выявления маркеров HBV у больных ГЦК является недостаточным. В данной ситуации большую информативность имеет использование ПЦР для выявления генетического материала вируса в сыворотке крови и в опухолевой ткани печени.

Анализируя полученные результаты диагностики HBV-инфекции, можем предложить следующий алгоритм обследования пациентов с ГЦК: определение уровня активности АЛТ, HBsAg, проведение ПЦР с целью выявления в сыворотке крови HBV DNA, морфологическое исследование биоптата ткани печени и опухолевого узла с исследованием в нем HBV DNA.

Для улучшения диагностики латентного течения вирусной инфекции необходимо использовать ПЦР-диагностику сыворотки крови и ткани печени на первичном этапе обследования больных с ГЦК. Кроме того, перед радикальным лечением и после его проведения, а также для

оптимизации противовирусной терапии следует проводить биопсию печени с целью выявления и количественного определения экспрессии вирусных белков HBV в опухолевой и печеночной ткани.

Литература

1. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53. — P. 1020–1022.
2. Геттуева А.А. Влияние вирусов гепатитов В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. — Автореф. канд. мед. наук. — 2013. — 24 с.
3. Hashem B. E. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142. — P. 1264–1273.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2013. — 289 с.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2009. — № 3. — С.11–13.
6. Kew M. C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update // *J. Viral Hepat.* — 2012. — Vol. 20. — P. 345–349.
7. El-Serag H.B., Rudolph R.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 2557–2576.

Контактная информация

Сторожаков Геннадий Иванович — академик Российской академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: RGMUGT2@mail.ru; 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.

Геттуева Айсурат Ахматовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ais82@list.ru; 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.

Тотолян Гаяне Гургеновна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tgg03@mail.ru; 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.

Storozhakov Genady Ivanovich — academician of the Russian Academy of Medical Science, MD, professor, chief of Hospital therapy department № 2, medical faculty of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov. Contact information: RGMUGT2@mail.ru; 115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.

Gettueva Aisurat Ahmatovna — PhD, assistant of Hospital therapy department № 2, medical faculty of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov. Contact information: ais82@list.ru; 115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.

Totolyan Gayane Gurgenovna — PhD, assistant of Hospital therapy department № 2, medical faculty of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov. Contact information: tgg03@mail.ru; 115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.

Лепков Сергей Владиславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: megafarm@inbox.ru; 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.

Кондратьева Татьяна Тихоновна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории цитологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

Lepkov Sergei Vladislavovich — PhD, assistant of Hospital therapy department № 2, medical faculty of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov. Contact information: mega-farm@inbox.ru; 115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.

Kondratieva Tatiana Tikhonovna — MD, a leading researcher at the laboratory of cytology of Federal State Budgetary Institution «Russian Oncological Scientific Center named N.N. Blokhin» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.

Гепатит С у больной с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Ю.П. Зубков^{1,2}, Л.И. Мельникова²

¹ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН

²ФГБУ «Центральная медико-санитарная часть № 165» ФМБА РФ, Москва

Резюме. В статье представлено клиническое наблюдение течения гепатита С (ГС) у больной В-крупноклеточной лимфомой на фоне цитотоксической терапии. Проведение комбинированной стандартной (альфа-интерферон+рибавирин) противовирусной терапии ГС позволило добиться клинической ремиссии, частичного раннего вирусологического ответа.

Ключевые слова: гепатит С, В-крупноклеточная лимфома, цитотоксическая терапия, комбинированная противовирусная терапия.

Hepatitis C in a patient with diffuse large B-cell lymphoma

Y.P. Zubkov^{1,2}, L.I. Melnikova²

¹FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of RAMS;

²FSBI «Central medical sanitari part № 165» FBMA, Moscow

Abstract. In this article we describe a clinical case of hepatitis C (HC) in a patient with large B-cell lymphoma receiving cytotoxic therapy. Standard combined antiviral therapy (alpha-interferon / ribavirin) lead to clinical remission of hepatitis with partial early virological response.

Keywords: hepatitis C, large B-cell lymphoma, cytotoxic therapy, combined antiviral therapy.

Проблема вирусного гепатита С (ГС) крайне актуальна у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), в том числе диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Это обусловлено как ростом заболеваемости ЛПЗ, так и широким распространением инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) вследствие трансфузий крови и ее препаратов, инвазивных медицинских манипуляций, применяемых при лечении [1–3]. Имеются данные об участии ВГС в этиопатогенезе ДВКЛ [4, 5]. Несмотря на то что ГС, как правило, протекает в субклинической форме [6], на фоне химио- и лучевой терапии онкогематологических заболеваний ВГС способен активироваться и приводить к развитию печеночной недостаточности [3]. Выраженность поражения печени у больных ЛПЗ обусловлена не только влиянием вируса (прямым или иммуноопосредованным), но и воздействием опухоли, а также токсическими свойствами

химиотерапевтических препаратов [3]. Наличие ГС у больных с ДВКЛ ухудшает результаты химиотерапии [2].

Внедрение в широкую практику молекулярно-биологических методов диагностики позволило выявлять «латентные» (серонегативные по антителам к ВГС) формы инфекции, что связано с выраженной иммуносупрессией, характерной для онкогематологических больных [3, 6]. Применение новейших технологий лечения ЛПЗ с использованием иммунобиологических препаратов (антилимфоцитарные иммуноглобулины, интерлейкины, стволовые клетки) требует изучения их влияния на течение ВГС-инфекции. Одним из наиболее эффективных препаратов данной группы является ритуксимаб («Мабтера»). Ритуксимаб — химерные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и

инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Применение этого препарата позволило существенно повысить выживаемость больных с ЛПЗ. Однако выраженная иммуносупрессия, достигаемая в результате проведенной химиотерапии, приводит к активации персистирующих инфекций [7]. Гепатопатия у ВГС-инфицированных развивается чаще, чем у ВГС-негативных пациентов и может препятствовать лечению основного заболевания [8]. Антитела к ВГС (анти-ВГС) в условиях иммуносупрессии не вырабатываются и этиологическая верификация возможна только методами прямой диагностики (молекулярно-биологическими), что в рутинной практике делается не всегда. По истечении времени с восстановлением функций иммунной системы начинается продукция специфических антител, РНК ВГС и ВГС-инфекция регистрируется. Вышесказанное обосновывает последовательное назначение ритуксимаба и противовирусных препаратов, что позволяет улучшить прогноз примерно у 50% пациентов [9].

Широко применяемая для лечения ГС противовирусная комбинированная терапия (ПВТ) с использованием альфа-интерферона и рибавирина оказывает антипролиферативный эффект [10], но при этом способна усиливать токсический эффект химиотерапии, обладает миелосупрессивным действием, а иммуотропное действие не однозначно — возможны как иммунодепрессивные эффекты, так и аутоиммунные реакции. Эти нежелательные явления описаны в инструкциях производителей интерферонов и учтены в международных рекомендациях [11].

В качестве иллюстрации данной проблемы представляем случай ГС, развившийся на фоне проводимой терапии ЛПЗ, у больной П., 40 лет. С 2010 г. пациентка впервые стала отмечать слабость. С апреля 2012 г. появились боли в правом подреберье, сонливость. При обследовании (УЗИ, КТ) выявлено образование подпеченочного пространства (12x10 см) и селезенки (до 5 см), а также лимфаденопатия брюшной полости (до 2 см). Анти-ВГС и HBsAg в сыворотке крови не выявлены. В связи с локализацией опухоли в области ворот печени и возможности сдавления ею желчных протоков и сосудов 29.16.12 г. больная была оперирована в отделении хирургии в одной из московских клиник. Интраоперацион-

но в воротах печени обнаружено очаговое образование 14x8x15 см. Проведено удаление опухоли, расширенная анатомическая резекция S1 (+7,8 S). При иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) выявлена ДВКЛ, терминальный вариант, с высокой пролиферативной активностью.

Для подавления опухолевой массы 24.07.12 г. начато проведение химиотерапии с последующим рестадированием, сбором периферических стволовых клеток крови (ПСКК) с мобилизацией эндоксаном и проведением двойной высокодозной цитотоксической терапии с поддержкой аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток крови (ТПСКК). На введение ритуксимаба отмечался бронхоспазм, при уменьшении скорости введения препарата повторных приступов бронхоспазма не было. В течение 2012 г. проведено 4 курса химиотерапии. Однако после ее завершения течение заболевания осложнилось развитием воспалительного процесса в дренажной системе, что потребовало лечения в хирургическом отделении, где пациентке проводились антибактериальная терапия и замена промывной дренажной системы.

С 21.09.12 г. пациентка стала отмечать ухудшение общего состояния (лихорадка до 40 °С, выраженная общая слабость). При проведении КТ брюшной полости выявлено разрешение инфильтрата в корне брыжейки тонкой кишки и печеночно-двенадцатиперстной связке, уменьшение размеров образования селезенки и лимфаденопатии по ходу селезеночных сосудов. При этом обнаружено неадекватное дренирование желчеоттока, в связи с чем была проведена билиодигестивная реконструкция. Послеоперационный период осложнился развитием желчного перитонита, после его разрешения пациентка была госпитализирована для рестадирования (повторного полного обследования с целью уточнения размеров остаточной опухоли, оценки эффективности проводимой терапии) и сбора ПСКК.

При поступлении беспокоила слабость, на коже туловища отмечена папулезная сыпь. От 21.02.13 г. в биохимическом анализе крови зарегистрировано повышение активностей аланиновой (АЛТ) — 58 Е/л (норма — до 35 Е/л) и аспарагиновой (АСТ) — 58 Е/л (норма — до 35 Е/л) аминотрансфераз, гаммаглутамилтран-

спептидазы (ГТПП) — 924 Е/л (норма — до 35 Е/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) — 378 Е/л (норма — до 240 Е/л). Уровень лактатдегидрогеназы и общего билирубина не превышали референсных значений. Впервые в сыворотке крови выявлены анти-ВГС и рибонуклеиновая кислота (РНК) ВГС. Уровень виремии достигал 780000 МЕ/мл.

Для дообследования направлена в ФГБУЗ ЦМСЧ № 165 ФМБА России. Состояние на момент осмотра удовлетворительное, пациентка пониженного питания (вес — 45 кг, рост — 168 см), кожа бледная, сухая, склеры субиктеричны, «заеды» в углах рта. Отмечались «малые печеночные знаки» — телеангиэктазии, «пальмарная эритема». Умеренная болезненность при пальпации в эпигастральной области, печень и селезенка не увеличены.

Определен 1-й генотип ВГС; в сыворотке крови выявлено нарастание уровня ГТПП (1099 Е/л) и АЛТ (71 Е/л). При УЗИ брюшной полости отме-

чены выраженные диффузные изменения печени, признаков портальной гипертензии; по данным фиброэластометрии не исключалась 4-я ст. фиброза.

Сформулирован диагноз: ДВКЛ, 4В ст., с поражением лимфоузлов брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, селезенки. Резекция опухоли ворот печени, 4 курса химиотерапии по схеме R-СНОР (ритуксимаб + циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). Первичная частичная ремиссия. Хронический гепатит смешанной этиологии (лекарственный + вирусный, ассоциированный с ВГС (РНК ВГС +).

После курса адеметионина активность ГТПП уменьшилась с 1100 Е/л до 440 ед/л. С целью лечения ГС 15.03.13 г. начата ПВТ: роферон 3 млн МЕ через день подкожно в сочетании с рибавирином 1000 мг/сут. (вес — 45 кг). В таблице 1 представлена динамика лабораторных показателей на этапах ПВТ.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на этапах ПВТ

Показатели (референсные значения)	До начала ПВТ	4 нед. ПВТ	12 нед. ПВТ
Гемоглобин (110–165 г/л)	133	101	105
Эритроциты ($3,8-5,8 \times 10^{12}/л$)	4,45	3,0	3,1
Тромбоциты ($150-390 \times 10^9/л$)	216	177	177
Лейкоциты ($3,6-10 \times 10^9/л$)	4,6	1,9	2,3
Гранулоциты ($1,2-6,8 \times 10^9/л$)	1,79	1,31	1,08
Билирубин (до 21 мкмоль/л)	13,5	18,0	8,9
АСТ (до 35 Е/л)	39,2	32	23
АЛТ (до 35 Е/л)	37,5	25	21
ЛДГ (135–214 Е/л)	93	132	120
ЩФ (до 240 Е/л)	278	114	104
ГТПП (до 35 Е/л)	416	209	49
РНК ВГС (чувств. – 100 МЕ/мл)	$7,8 \times 10^5$	$5,6 \times 10^5$	$2,3 \times 10^3$

ПВТ переносилась тяжело: пациентка отмечала выраженную слабость, боли в мышцах, кожный зуд, сыпь. С конца мая 2013 г. лейкопения держалась на уровне $2,3-2,7 \times 10^9/\text{л}$ со снижением гранулоцитов до $0,95 \times 10^9/\text{л}$ — на 10-й неделе ПВТ.

После улучшения показателей функции печени и снижения вирусной нагрузки пациентка была направлена в онкогематологический стационар для продолжения лечения основного заболевания.

Данный случай наглядно демонстрирует сложность и ответственность задачи, с которой сталкивается врач при лечении ГС у больных ЛПЗ. Особенностью наблюдения является наличие у пациентки с ДВКЛ ГС, манифестировавшего после ЦТ с применением ритуксимаба. Отмечались: высокий уровень вiremии ВГС, выраженный холестатический компонент, что подтверждалось значительным ростом активности ГГТП и ЩФ. Выявленный при эластометрии высокий уровень эхосигнала, соответствующий фиброзу 4-й ст., не трактовался как ЦП, так как, вероятно, был обусловлен холестазом. Кожные высыпания, миалгия, полинейропатия могли быть обусловлены криоглобулинемией, однако необходимые лабораторные исследования не были проведены.

Давность инфицирования и значение ВГС-инфекции в развитии лимфомы у пациентки остаются открытыми, так как в анамнезе имел место факт применения психоактивных веществ внутривенно, а отрицательные тесты на анти-ВГС в дебюте основного заболевания, возможно, связаны с иммуносупрессией, вызванной опухолевым процессом. Не исключена этиологическая роль ВГС в генезе лимфомы. В этом случае показано проведение ПВТ с использованием альфа-интерферона, который способен подавлять вирусную репликацию, сдерживать развитие основного заболевания.

В ходе проведенного лечения отмечались нежелательные явления: депрессия, головная боль, мышечные боли, кожные высыпания, лейкопения.

Достигнутая клинико-лабораторная ремиссия ГС, снижение уровня вiremии позволи-

ли рассмотреть вопрос о продолжении лечения основного заболевания с помощью цитотоксической терапии.

Появление новых препаратов с прямым противовирусным действием в отношении ВГС [12], возможно, в будущем позволит решить проблему активации ГС на фоне иммуносупрессивной терапии.

В настоящий момент важнейшим фактором успеха лечения является своевременное выявление ВГС-инфекции с использованием молекулярно-биологических методов и определение оптимальных сроков начала, продолжительности, режима дозирования ПВТ с использованием альфа-интерферона (в том числе пегилированного) и рибавирина.

Литература

1. Рейзис А.Р. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями / Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой — М.: Медицина, 2007. — С. 1077–89.
2. Сторожаков Г.И., Хайленко В.А., Шерстнев В.М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита // Онкогематология. — 2010. — № 1. — С. 49–57.
3. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С у онкогематологических больных — М.: ВК., 2012. — С. 84–97, 164–174.
4. Гурцевич В.Э. Вирусы, онкогенные для человека // Первичная профилактика рака. — 2006. — № 1. — С. 7–11.
5. Zignego A.L., Giannini C., Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 2467–2478.
6. Осканова Р.С., Сторожаков Г.И., Лепков С.В. Вирусный гепатит С у больных гемобластомами // РМЖ. — 2005. — № 1. — С. 12–14.
7. Yang S.H., Kuo S.H. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma // Ann. Hematol. — 2008. — Vol. 87. — P. 325–327.
8. Шерстнев В.М., Хайленко В.А., Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д., Вольнкина В.М., Осканова Р.С., Ковригина А.М., Кондратьева Н.Е., Поддубная И.В., Бабицева Л.Г. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) у больных с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) / Мат. V съезда онкологов и радиологов СНГ — Ташкент, 2008. — С. 425.
9. Игнатова Т.М., Мухин Н.А. Современные возможности лечения криоглобулинемического васкулита и В-клеточной лимфомы, обусловленных вирусом гепатита С // Тер. архив. — 2012. — № 11. — С. 81–88.
10. Gilbert J.P., Garsia-Buey L., Pajres JM., Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorder after treatment for Hepatitis C infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21 — P. 653–662.
11. [EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.

Контактная информация

Зубков Юрий Павлович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных гепатитов им. М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная медико-санитарная часть № 165 Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: yurizubkov@mail.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Мельникова Любовь Ивановна — кандидат медицинских наук, заведующая инфекционным отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная медико-санитарная часть № 165 Федерального медико-биологического агентства России». Контактная информация: mel165@mail.ru; 115230, Москва, Каширское шоссе, д. 13Г.

Zubkov Yurii Pavlovic — PhD, leader researcher of viral hepatitis department of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences; physician infectionist of Federal State Budgetary Institution «Central medical sanitari part № 165» Federal Biomedical Agency of Russia. Contact information: yurizubkov@mail.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Melnikova Lubov Ivanovna — PhD, chief of infectious diseases department of Federal State Budgetary Institution «Central medical sanitari part № 165» Federal Biomedical Agency of Russia. Contact information: mel165@mail.ru, 115230, Moscow, Kashirskoe shosse, 13G.

Описание вспышек гепатита E

С.А. Солонин^{1,2}

¹ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва
²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Цель исследования: представить информацию о заболеваемости вирусным гепатитом E в Великобритании и расследовании вспышечной заболеваемости гепатитом E в Южном Судане в 2012–2013 гг.

Результаты. Представлена общая информация о возможных причинах увеличения числа аутохтонных случаев гепатита E в Великобритании, на основании материалов Центра по контролю и профилактике заболеваний описано расследование вспышечной заболеваемости гепатитом E в лагере для беженцев в Южном Судане в 2012–2013 гг.

Заключение: несмотря на наличие эффективных механизмов профилактики гепатита E, заболеваемость указанной инфекцией остается высокой.

Ключевые слова: гепатит E, вспышка.

Descriptions of hepatitis E outbreaks

S.A. Solonin^{1,2}

¹FSBI «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of RAMS, Moscow;

²«Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care», Moscow

Aim: to provide information about the incidence of viral hepatitis E in the UK and to describe the investigation of the outbreak of hepatitis E in South Sudan in 2012–2013.

Results. General information about the possible causes of the increase numbers of autochthonous cases of hepatitis E in the UK is presented, based on the materials of the Center for Disease Control and Prevention described the investigation of outbreak of hepatitis E in a refugee camp in South Sudan in 2012–2013.

Conclusion: despite of the availability of effective mechanisms for prevention of Hepatitis E infection, the incidence of this infection remains high.

Keywords: hepatitis E, outbreak.

Информационное сообщение о гепатите E в Великобритании

Великобритания, 15 сентября 2013 г.

По данным газеты *Daily mail*, по крайней мере, каждая десятая свиная колбаса в Великобритании может содержать вирус гепатита E (ВГЕ). Врачи и ученые обеспокоены увеличением числа британцев, у которых выявлена ВГЕ-инфекция в результате употребления инфицированной ВГЕ свинины. Частота встречаемости ВГЕ-инфекции, считавшейся ранее редко встречающейся, за последний год выросла на 40% и составила в 2012 г. 657 случаев. Вирус обычно вызывает лишь относительно слабые симптомы общего недомогания, такие как повышение температуры, боли

в мышцах, которые купируются самостоятельно спустя примерно месяц. Однако инфицирование ВГЕ может быть фатальным для людей пожилого и старческого возраста, больных раком, беременных женщин и лиц с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Согласно данным общемировой статистики в указанных группах риска уровень смертности от ВГЕ-инфекции составляет 1 на 50 человек, в группе беременных женщин летальный исход угрожает каждой 5-й женщине.

По мнению экспертов, основной причиной инфицирования ВГЕ становится употребление недостаточно термически обработанного мяса свиньи. Для того чтобы инактивировать ВГЕ,

свинные колбаски необходимо готовить при температуре не менее 70 °C (158 F) в течение более 20 мин. Однако большинство британцев не соблюдают этого правила. Снижение температуры приготовления приводит к увеличению времени инактивации вируса. Проведенные испытания показали, что ВГЕ может выдержать нахождение при 60 °C (140 F) в течение одного часа.

В опубликованном ранее докладе *Department for Environment, Food, and Rural Affairs* (Департамент окружающей среды, продовольствия и сельских вопросов) при обследовании продуктов животноводства в продуктовых магазинах Великобритании генетический материал ВГЕ был выявлен в 10% исследованных колбас [2].

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ГЕ — инфекция, которая ранее считалась распространенной только в развивающихся странах и передающейся через загрязненную воду, в настоящее время является пищевой инфекцией. Доктор Гарри Далтон, консультант больницы *Royal Cornwall в Truro* — один из ведущих британских экспертов по ГЕ, сказал: «Это становится серьезной проблемой. Около 85% британских свиней являются носителями вируса, что весьма много. Колбаса должна быть приготовлена при температуре 70 °C в течение не менее 20 минут, чтобы инактивировать вирус. Это дольше, чем приготовление большинства колбасок. Любое приготовление свинных колбас или других продуктов свиноводства должно сопровождаться соблюдением правил гигиены — мытьём рук и чисткой рабочих поверхностей».

Колбасы рассматриваются как наиболее опасный продукт, так как они часто содержат печень и следы крови свиньи, а также закручены в натуральную оболочку из кишечника животного.

Расследование вспышечной заболеваемости гепатитом Е в лагере для беженцев в Южном Судане в 2012–2013 гг.

После начала вооруженных столкновений в штате *Blue Nile* (Голубой Нил) в Судане в конце 2011 г. беженцы устремились в штат *Upper Nile State* (Верхний Нил), Южный Судан. К июлю 2012 г. количество беженцев в графстве *Maban County* штата Верхний Нил достигло 110000 человек. Это событие совпало по времени с началом сезона проливных дождей и наводнений.

Наводнение затронуло и другие лагеря для беженцев — *Gendrassa* и *Yusuf Batil*, находящиеся в 20 км и 3 км соответственно. Наводнение спровоцировало огромную миграцию беженцев в другие палаточные лагеря.

Миграция послужила основной причиной увеличения заболеваемости и смертности среди беженцев от инфекций желудочно-кишечного тракта (диарея и др.). Смертность составила более 1 человека на 10000 человек в сутки.

Агентство ООН по делам беженцев и Всемирная организация здравоохранения считают острый желтушный синдром (ОЖС) приоритетным в эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями в условиях чрезвычайных гуманитарных ситуаций. На момент возникновения данной чрезвычайной ситуации Министерство здравоохранения Южного Судана расследовало любой случай возникновения ОЖС у любого человека, поскольку ОЖС является полиэтиологическим.

Одной из возможных причин возникновения ОЖС является ВГЕ. ГЕ является эндемическим заболеванием в Судане и Южном Судане. Основным механизмом передачи вируса является фекально-оральный, инкубационный период варьирует от 2 до 8 недель.

После впервые выявленного группового случая заболеваемости ОЖС в июле 2012 г. в каждом лагере был введен активный поиск медицинскими работниками лиц с ОЖС, их скорейшей изоляции и госпитализации. Подтвержденные клиницистами случаи ОЖС регистрировались с использованием стандартизированной медицинской документации. Этиологическая расшифровка вспышки, этиологическим агентом которой является ГЕ, была выполнена в августе 2012 г. сотрудниками Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) в медицинской лаборатории Кенийского научно-исследовательского института в Найроби после того, как в шести из восьми исследованных пробах сыворотки крови методом ОТ-ПЦР была выявлена РНК ВГЕ. Исследования на другие инфекции, вызывающие ОЖС, в том числе на гепатит А и вирусные геморрагические лихорадки, были отрицательными. Последующие случаи ОЖС в других лагерях для беженцев были также верифицированы как случаи ВГЕ-инфекции — в 38 (61,3%) из 62 случаев выявлена РНК ВГЕ.

По состоянию на 27 января 2013 г. было зарегистрировано в общей сложности 5080 случаев ОЖС: 3291 — в лагере *Yusuf Batil*, 1261 — в *Jamam*, 474 — в *Gendrassa* и 54 — в *Doro*. В течение первых недель 2013 г. отмечен резкий рост количества заболевших ВГЕ-инфекцией в лагере *Yusuf Batil*; это совпало со вторым пиком заболеваемости в лагерях *Jamam* и *Gendrassa*. Первый пик заболеваемости ГЕ произошел в августе 2012 г. Возможными причинами наличия второго пика заболеваемости ВГЕ-инфекцией послужили:

1. Недостаточный уровень питьевого снабжения и неудовлетворительные санитарно-бытовые условия беженцев;
2. Длительный инкубационный период ВГЕ-инфекции, что привело к увеличению случаев заболеваемости после проведения контрольных дезинфекционных мероприятий;
3. Существование альтернативного, постоянно действующего способа передачи вируса — контактного, через немытые руки.

Средний возраст пострадавших составил 25 лет, в 52,5% случаев это были женщины. Среди беременных женщин выявлено 211 случаев ОЖС, 22 из которых закончились летальным исходом (смертность составила 10,4%).

По оценке Агентства ООН по делам беженцев, риск смерти от ОЖС среди беременных женщин был в среднем 4,8 раза выше, чем у небеременных женщин в возрасте 18–59 лет в трех наиболее пострадавших лагерях (*Jamam*, *Gendrassa*, *Yusuf Batil*).

Общая пораженность ВГЕ-инфекцией жителей трех палаточных лагерей составила 7,4%. По состоянию на 27 января 2013 г. из 576 (11,3%) пострадавших с ОЖС умер 101 пациент, среди которых в 51,5% случаев были женщины. Данные по заболеваемости ВГЕ-инфекцией у пациентов из палаточного лагеря в *Doro* были ограничены.

Контактная информация

Солонин Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук; научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация: solonin@yahoo.com; 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3.

Для оценки популяционной чувствительности и возможного прогнозирования вспышечной заболеваемости ВГЕ-инфекцией в период 6–10 ноября 2012 г. в лагере для беженцев *Jamam* было выполнено поперечное серологическое исследование для определения анти-ВГЕ класса IgM и IgG. В общей сложности было обследовано 443 случайно выбранных человека в возрасте от трех лет и старше. У всех лиц или их представителей перед этим были получены разрешения на выполнение данных исследований. Исследования проводили в лаборатории Медицинского научно-исследовательского института Кении (*CDC-Kenya Medical Research Institute laboratory*). В 21,7% (CI = 17,6–25,7) случаев были выявлены анти-ВГЕ класса IgM, свидетельствующие о недавней встрече с ВГЕ, в 54,3% (CI = 49,2–59,3) случаев маркеры текущей и перенесенной ГВЕ-инфекции (IgM и IgG) отсутствовали.

В настоящее время в лагерях для беженцев активно проводится просветительская работа, направленная на предотвращение распространения ГЕ, принимаются меры по обеспечению беженцев питьевой водой и средствами личной гигиены, обновлению туалетов.

Литература

4. One in ten sausages may carry the hepatitis virus: Cases of rare deadly strain have rocketed 40% in a year. URL: <http://www.dailymail.co.uk/health/article-2421133/Could-10-pork-sausages-carrying-deadly-hepatitis-E-virus.html> (Дата обращения: 30.09.2013).
5. Hepatitis E and detection in pork and pork products. URL: <http://www.defra.gov.uk/ahvla-en/files/pub-survrep-p0312.pdf> (Дата обращения: 30.09.2013).
6. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2013; 62(29): 581-586. URL: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6229a2.htm?s_cid=mm6229a2_e (Дата обращения: 30.09.2013).

Solonin Sergey Aleksandrovich — PhD, researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences; researcher of the laboratory of clinical immunology of «Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care», Moscow, Russia. Contact information: solonin@yahoo.com; 129090, Russia, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya square, 3.

Рефераты статей

Клиническое течение ВГЕ-инфекции у пациентов голландского госпиталя высокоспециализированной медицинской помощи, 5-летнее наблюдение

The clinical course of hepatitis E virus infection in patients of a tertiary Dutch hospital over a 5-year period

Riezebos-Brilman A, Verschuuren EA, van Son WJ, van Imhoff GW, Brügemann J, Blokzijl H, Niesters HG.

J Clin Virol. 2013 Sep 4. [Epub ahead of print]

Вирус гепатита E (ВГЕ) является основным агентом, вызывающим острый гепатит в развивающихся странах, а также спорадические завозные случаи в развитых странах, преимущественно ассоциированные с 1 генотипом вируса. В настоящее время генотип 3 ВГЕ рассматривают как эмергентную (*emergent* (англ.) — внезапно возникающий) инфекцию в развитых странах, способную вызывать хронический гепатит у пациентов с иммуносупрессией. Авторы представляют обзор случаев клинического течения ВГЕ-инфекции, наблюдавшихся в течение пяти лет, с 2007 по 2012 г. Всего у 34 из 1129 обследованных пациентов была обнаружена виремия ВГЕ. Большинство инфицированных пациентов были иммунокомпрометированными; 18 — являлись реципиентами трансплантации солидных органов, у девяти — иммуносупрессия имела другие причины. Семь пациентов с ВГЕ-инфекцией являлись иммунокомпетентными. Все выявленные случаи ВГЕ-инфекции были вызваны 3 генотипом вируса, преимущественно 3с. Автохтонный ВГЕ-ассоциированный гепатит — важный диагноз. У иммунокомпрометированных пациентов этот вариант гепатита зачастую имеет выраженную клиническую значимость и требует медицинского вмешательства, включая противовирусную терапию. У иммунокомпетентных пациентов детекция ВГЕ способствует расширению понимания путей передачи инфекции.

Заключение: наряду с увеличением осведомленности клиницистов и медицинских микробиологов о ВГЕ необходимо внедрение диагностики ВГЕ-инфекции в рутинную медицинскую практику.

Отсутствие свидетельств в пользу восприимчивости крыс к заражению вирусом гепатита E генотипа 3

No evidence for hepatitis E virus genotype 3 susceptibility in rats

Li T-Ch, Ami Y, Suzuki Y, Takeda N, Takaji W.

Emerg Infect Dis. 2013 August; 19(8).

У людей выделяют четыре генотипа вируса (1–4) гепатита E (ВГЕ). Генотипы 3 и 4 ВГЕ также выделяют от свиней, диких кабанов, оленей и мангуст, считается, что эти животные являются резервуаром ВГЕ. На основании прямых свидетельств передачи ВГЕ человеку от свиней и диких кабанов сделано заключение о том, что ВГЕ-инфекция, вызванная генотипами 3 и 4, является зоонозом. Несмотря на то что крысы уже давно предполагались в качестве потенциального резервуара ВГЕ, прямые свидетельства этого отсутствуют. Сведения о восприимчивости крыс к генотипам ВГЕ человека противоречивы. Анти-ВГЕ IgG выявляют у разных видов крыс, включая серую (*Rattus norvegicus*), черную (*Rattus rattus*), и хлопковую (*Sigmodon hispidus*) крыс, с использованием ИФА-тестов, основанных на антигенах ВГЕ генотипа 1. Это свидетельствует о циркуляции ВГЕ или ВГЕ-подобного вируса среди диких крыс. Позднее у крыс был выделен вирус ВГЕ крыс, отличающийся от четырех генотипов ВГЕ человека. Для изучения возможной восприимчивости крыс к ВГЕ человека авторы экспериментально заражали ВГЕ три генотипа, лишенных тимуса голых крыс. Для заражения использовали два образца: один был получен из образцов фекалий свиней, собранных на ферме в Японии (номер в *GenBank* DQ079632), второй был получен из супернатанта клеточной линии гепатокарциномы, PLC/PRF/5, зараженной свиным образцом. Инфекционные свойства этих

образцов были подтверждены в опыте на яванских макаках. В исследовании участвовали шесть самок крыс в возрасте 15 недель. Эти крысы, являясь иммунодефицитными, были восприимчивыми к ВГЕ крыс, однако их восприимчивость к другим вариантам ВГЕ неизвестна. Все крысы в начале эксперимента были отрицательными по РНК ВГЕ 3 генотипа и анти-ВГЕ. Шесть животных были разделены на две группы, которым вводили в хвостовую вену по 500 мкл образца 1 или 2 соответственно, и наблюдали в течение 3 месяцев. Крысам группы 1 вводили материал из свиных фекалий, содержащий 5×10^4 копий ВГЕ 3 генотипа. Крысам группы 2 вводили супернатант клеточной культуры, содержащий 4×10^6 копий ВГЕ генотипа 3. На протяжении 13 недель наблюдения образцы сывороток крови крыс оставались отрицательными по РНК ВГЕ и анти-ВГЕ-HEV IgG и IgM. РНК ВГЕ также не выявлялась в фекалиях и тканях печени. Подъем активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) не регистрировали ни у одного животного.

Заключение: даже при использовании для заражения образцов с высоким титром РНК ВГЕ не удалось вызвать инфекцию ВГЕ генотипа 3 у иммунодефицитных голых крыс. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии восприимчивости крыс к ВГЕ генотипа 3.

Высокая частота выявления вируса гепатита E в образцах воды из водоочистных сооружений в Швейцарии и сравнение с другими энтеровирусами

High occurrence of hepatitis E virus in samples from wastewater treatment plants in Switzerland and comparison with other enteric viruses

Masclaux FG, Hotz P, Friedli D, Savova-Bianchi D, Oppliger A.

Water Res. 2013 Sep 15.

Вирус гепатита E (ВГЕ) является одной из водных инфекций, имеющих значение для мирового здравоохранения. ВГЕ оказался более широко распространенным в промышленных странах, чем думали ранее, хотя и не очень вирулентным. Сероэпидемиологические исследования показали, что Швейцария является эндемичной по ВГЕ территорией, однако сведения о распространении вируса в окружающей среде от-

сутствуют. Авторы с помощью количественного ПЦР-теста определяли частоту выявления и концентрацию ВГЕ и трех других вирусов (норовирус группы II, аденовирус человека 40 и свиной аденовирус) во входящих и выходящих образцах воды на 31 водоочистной станции (ВОС) в Швейцарии. ВГЕ в низкой концентрации был выявлен в 40 из 124 входящих образцов ВОС, что указывает на широкую распространенность ВГЕ в регионе. ВГЕ выявляли чаще летом, чем зимой. В выходящих образцах ВОС ВГЕ не был обнаружен, что свидетельствует о низкой степени риска контаминации окружающей среды. Частота выявления и концентрация ВГЕ были ниже по сравнению с таковыми норовируса и аденовируса. Во всех позитивных образцах, кроме одного, был выявлен автохтонный генотип 3 ВГЕ, однако в одном случае был обнаружен ВГЕ эндемичного и высокопатогенного генотипа 1, что указывает на возможность циркуляции этого генотипа во внешней среде. Маркер контаминации свиными фекалиями (свиной аденовирус) не был выявлен в положительных по ВГЕ образцах воды, это указывает на то, что не свиньи являются прямым источником ВГЕ в сточных водах.

Заключение: дальнейшие исследования необходимы для определения резервуаров и путей передачи ВГЕ.

Летучие мыши являются хозяевами патогенных гепаднавирусов, антигенно родственных вирусу гепатита B и способных инфицировать гепатоциты человека

Bats carry pathogenic hepadnaviruses antigenically related to hepatitis B virus and capable of infecting human hepatocytes

Drexler JF, Geipel A, König A, Corman VM, van Riel D, Leijten LM, Bremer CM, Rasche A, Cottontail VM, Maganga GD, Schlegel M, Müller MA, Adam A, Klose SM, Borges Carneiro AJ, Stöcker A, Franke CR, Gloza-Rausch F, Geyer J, Annan A, Adu-Sarkodie Y, Oppong S, Binger T, Vallo P, Tschapka M, Ulrich RG, Gerlich WH, Leroy E, Kuiken T, Glebe D, Drosten C.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Sep 16. [Epub ahead of print]

Вирус гепатита B (ВГВ), представитель семейства *Hepadnaviridae*, является одним из важнейших па-

тогенов человека. Происхождение ВГВ является загадкой, сведений о зоонозных резервуарах вируса нет. Авторы проанализировали на присутствие гепаднавирусной ДНК 3,080 образцов, полученных от 54 видов летучих мышей, относящихся к 11 семействам рукокрылых. В 10 образцах (0,3%) из Панамы и Габона были обнаружены уникальные гепаднавирусы, имеющие общих предков с ВГВ человека. Секвенирование полного генома позволило классифицировать эти вирусы в три предполагаемых вида ортогепаднавирусов на основании длины генома (3,149–3,377 нт), наличия генов среднего поверхностного и Х-белков, и критерия различия нуклеотидной последовательности. Гепатотропность вирусов летучих мышей была продемонстрирована методами количественной ПЦР и гибридизации *in situ*. В инфицированных тканях печени наблюдали гистопатологические изменения, сходные с гепатитом. Гепатоциты человека, трансфицированные всеми тремя вирусами летучих мышей, давали перекрестную реакцию с антисывороткой против core-белка ВГВ, что подтверждает филогенетическое родство этих вирусов и ВГВ. Один вирус, выделенный от листоноса-строителя (*Uroderma bilobatum*), обладал перекрестной реактивностью с моноклональными антителами к S домену ВГВ, определяющему антигенные свойства вируса. До 18,4% образцов сыворотки крови летучих мышей содержали антитела к гепаднавирусам летучих мышей. Инфекционные клоны были получены для всех трех вирусов с целью их более полного изучения. Частицы вируса гепатита D, покрытые поверхностными белками гепаднавируса *Uroderma bilobatum*, но не двух других вирусов, были способны инфицировать первичные гепатоциты человека и тушканчика (*Tupaia belangeri*). Инфицирование гепатоцитов осуществлялось через рецептор ВГВ человека, таурохолат натрия котранспортирующий полипептид, но не могло быть нейтрализовано сыворотками крови вакцинированных людей. Антигепаднавирусная терапия с использованием одобренного ингибитора обратной транскриптазы блокировала репликацию всех трех гепаднавирусов летучих мышей.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о том, что, возможно, летучие мыши послужили источником предка гепаднавирусов приматов. Обнаруженный зоонозный потенциал выявленных вирусов может повлиять на концепцию возможной эрадикации ВГВ.

Реализация модели «дорожной карты» терапии хронического гепатита В у пациентов на терапии телбивудином

Real-world application of the roadmap model in chronic hepatitis B patients with telbivudine therapy

Yu HC, Lin KH, Hsu PI, Tsay FW, Wang HM, Tsai TJ, Lai KH.

Clin Ther. 2013 Sep;35(9).

Концепция «дорожной карты» представляет собой стратегию максимального подавления репликации ВГВ и минимизации развития лекарственной резистентности в результате добавления и перемены лекарственных препаратов у пациентов с неоптимальным ответом на 24-й неделе терапии. Подобная стратегия требует валидации в клинической практике, что и было выполнено авторами, оценивавшими вирусологическую эффективность и кинетику концентрации HBsAg у пациентов на терапии телбивудином в условиях рутинной практики. В проспективном когортном исследовании участвовали последовательно 96 наивных пациентов с ХГВ, получавших терапию телбивудином. К 24-й неделе терапии только 17 (40%) из 42 пациентов с неполным или неадекватным ответом (ДНК ВГВ — 60–2000 и >2000 МЕ/мл соответственно) велись в соответствии с моделью «дорожной карты» и получали дополнительную терапию адефовиром. Остальные пациенты продолжали получать монотерапию телбивудином. К 96-й неделе терапии ни у одного из пациентов, получавших дополнительно адефовир, и у 28% пациентов на монотерапии телбивудином (как с неполным, так и с неадекватным ответом) развилась генотипическая резистентность ($p = 0,03$). Неблагоприятная ранняя кинетика HBsAg (повышение концентрации HBsAg >0,4 log МЕ/мл на 12-й неделе) являлась единственным достоверным прогностическим фактором генетической резистентности (соотношение рисков — 13,83; 95% ДИ, 1,79–106,76; $p = 0,01$). Монотерапия телбивудином была эффективной у 94% пациентов с неполным ответом, не имевших неблагоприятной ранней кинетики HBsAg, у этих пациентов лекарственная устойчивость не развивалась на протяжении двух лет.

Применение модели «дорожной карты» с добавлением адефовира позволяет предотвратить развитие лекарственной резистентности. Однако и монотерапия телбивудином дает хороший ответ у большинства пациентов с неполным ответом при отсутствии неблагоприятной ранней кинетики HBsAg. Неблагоприятная ранняя кинетика HBsAg является ранним прогностическим фактором генотипической резистентности к 96-й неделе терапии.

Заключение: изменение модели «дорожной карты» с включением ранней кинетики HBsAg позволит еще более оптимизировать стратегию терапии ХГВ.

Отсутствие резистентности к тенофовиру на протяжении 6 лет терапии у пациентов с хроническим гепатитом В

No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B

Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, Borroto-Esoda K, Miller MD.

Hepatology. 2013 Aug 12.

Одной из основных проблем при терапии ХГВ является необходимость поддерживать длительное подавление вирусной репликации без стимулирования отбора резистентных мутаций. Авторы анализировали данные 347 HBeAg-негативных и 238 HBeAg-позитивных пациентов, получавших тенофовир (TDF) в ходе двух открытых испытаний фазы 3. К настоящему моменту завершен анализ резистентности у пациентов, получавших терапию TDF на протяжении 288 недель (6 лет). Популяционное секвенирование участка полимеразы/обратной транскриптазы (pol/RT) ВГВ выполняли для всех пациентов при включении в исследование и для всех пациентов с вирусемией (ДНК ВГВ \geq 400 копий/мл [\geq 69 МЕ/мл]) к неделе 288 или по окончании терапии TDF (n = 52) или эмтрицитабином (FTC)/TDF (n = 7). Фенотипический анализ проводили в клетках HepG2 с использованием рекомбинантного варианта ВГВ, несущего последовательности pol/RT, выделенные от пациентов. Примерно у половины пациентов, у которых было возможно определение последовательно-

сти pol/RT, наблюдали изменения по сравнению с исходной последовательностью (23/52 [44%] — при терапии TDF, 4/7 [57%] — при терапии FTC/TDF). Большинство изменений отмечали в полиморфных сайтах, они не были связаны с резистентностью к TDF. Вирусологический рецидив наблюдался редко и был связан в большинстве случаев с отсутствием приверженности к курсу лечения (12/16; 75%). В соответствии с протоколом 57 (10%) пациентов подлежали переключению на FTC/TDF; у большинства вирусная нагрузка составляла <400 копий/мл при последнем обследовании, независимо от того, были они переключены на FTC/TDF (n = 34) или оставались на монотерапии TDF (n = 17). Ни у одного пациента не наблюдалась персистирующая вирусемия (ДНК ВГВ всегда <400 копий/мл) через 240 недель терапии.

Заключение: монотерапия TDF обеспечивает эффективную супрессию ДНК ВГВ на протяжении 288 недель терапии без признаков развития резистентности к TDF.

Вакцина против гепатита В защищает контактных медицинских работников, но не обеспечивает стерилизующий иммунитет

The hepatitis B vaccine protects re-exposed health care workers, but does not provide sterilizing immunity

Werner JM, Abdalla A, Gara N, Ghany MG, Rehermann B.

Gastroenterology. 2013 Jul 31.

Инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ) можно предотвратить с помощью вакцинации с использованием поверхностного антигена ГВ (HBsAg), вызывающего выработку HBs-специфичных антител и Т-клеток. Однако продолжительность индуцированного вакциной протективного иммунитета у медицинских работников, вакцинированных во взрослом возрасте, не определена. Авторы изучали иммунологические механизмы (гуморальный и Т-клеточный ответы) длительной защиты в результате вакцинации против ГВ у 90 медицинских работников, имеющих профессиональный риск контакта с ВГВ, вакцинированных 10–28 лет назад. Всего 59 из 90 медработников (65%) имели анти-HBs выше порога детекции (>12 мМЕ/мл) и 30 из 90 (33%) име-

ли HBs-специфичные Т-клетки, продуцирующие интерферон-гамма. Титры анти-HBs коррелировали с количеством HBs-специфичных продуцирующих интерферон-гамма Т-клеток, но не коррелировали с давностью вакцинации. Хотя профессиональный риск контакта с ВГВ после вакцинации не привел к выработке антител к капсидному белку ВГВ (анти-HBc) стандартного маркера инфицирования ВГВ, выявлялись CD4+ и CD8+ Т-клетки к антигенам *HBcore* и вирусной полимеразы. Частота выявления Т-клеток, специфичных *HBcore* и вирусной полимеразе, была сходной у медицинских работников и у пациентов, приобретших иммунитет в результате инфекции. Большинство *HBcore*- и полимеразы-специфичных Т-клеток у контактных медработников и переболевших лиц являлись CD45RO+CCR7-CD127- эффекторными клетками памяти. Наоборот, большинство индуцированных вакциной HBs-специфичных Т-клеток являлись CD45RO-CCR7-CD127- и имели терминальную дифференциацию.

Заключение: индуцированный иммунизацией антигеном HBs иммунитет защищает от развития инфекции, но не является стерилизующим, на что указывает существование *HBcore*- и полимеразы-специфичных CD8+ Т-клеток у вакцинированных медработников, имеющих профессиональный риск контакта с ВГВ. Наличие *HBcore*- и полимеразы-специфичного Т-клеточного ответа является более чувствительным индикатором контакта с ВГВ по сравнению с выявлением *HBcore*-специфичных антител.

Изменения в структуре вариантов HBsAg через 13 лет после начала программы массовой вакцинации против гепатита В в Китае

Change of hepatitis B large surface antigen variants after 13 years universal vaccination program in China

Bian T, Yan H, Shen L, Wang F, Zhang S, Cao Y, Zhang S, Zhang Y, Bi S.

J Virol. 2013 Sep 4.

Национальная программа вакцинации против ГВ была начата в Китае в 1992 г. С целью изучения изменений в распространенности мутантных вариантов ВГВ в условиях массовой имму-

низации авторы амплифицировали и секвенировали ген ВГВ, кодирующий большой поверхностный белок (LHBs), из образцов сыворотки крови лиц, положительных по HBsAg. Частоту выявления мутантных форм LHBs сравнивали для образцов, полученных в 1992 г. и 2005 г. в группах детей и взрослых. Частота выявления мутаций в α -детерминанте среди детей возросла с 6,5% в 1992 г. до 14,8% — в 2005 г., при этом мутация G145R встречалась наиболее часто. Наоборот, среди взрослых частота выявления мутантных вариантов ВГВ в 1992 г. (9,4%) и в 2005 г. (9,9%) была сходной. Кроме того, к 2005 г., по сравнению с данными 1992 г., среди детей частота мутаций в белке S возросла значительно ($p = 0,005$), чем частота мутаций в области Pre-S ($p > 0,05$). Однако среди взрослых частота мутаций в участках pre-S и S возросла согласованно. В группе взрослых пациентов ассоциированные с течением заболевания мутации в pre-S2 (делеции и появление старт-кодона) отмечались чаще, чем среди детей как в 1992 г., так и в 2005 г. ($p < 0,01$).

Заключение: массовая иммунизация способствует увеличению распространенности мутаций в S-белке ВГВ; при этом распространенность мутаций в LHBs, особенно ассоциированных с течением заболевания, увеличивается с возрастом пациентов.

Редкая встречаемость скрытой ВГС-инфекции у инъекционных наркоманов, не имеющих очевидных маркеров инфекции: двуцентровое, слепое исследование по системе «случай-контроль»

Rare occurrence of occult hepatitis C virus in apparently uninfected injecting drug users: a two-centre, masked, case-control study

Sugden PB, Pham TN, Ratnarajah S, Cameron B, Bull R, White PA, Michalak TI, Lloyd AR; HITS investigators.

J Viral Hepat. 2013 Oct.

Скрытая ВГС-инфекция является феноменом, при котором РНК ВГС не выявляется в чувствительных коммерческих тестах, однако выявляется ультрачувствительными методами. Распространенность скрытой ВГС-инфекции ранее не изучали среди лиц, относящихся к группе повы-

шенного риска инфицирования ВГС, не имеющих очевидных маркеров инфекции. Были проведены два исследования в ЕС — первичное двучетное, слепое исследование по системе «случай-контроль» ($n = 35$ участников), одноцетровое подтверждающее исследование, основанное на анализе образцов в динамике ($n = 32$ участника). Образцы плазмы и мононуклеаров периферической крови тестировали на РНК ВГС в ультрачувствительной ПЦР с вложенными праймерами. У двух (10%) участников в первом исследовании и у одного (3%) — во втором исследовании была выявлена стабильно выявляемая РНК ВГС.

Заключение: скрытая ВГС-инфекция действительно существует у лиц с высоким риском инфицирования, не имеющих очевидных маркеров инфекции.

Безинтерфероновая терапия нуклеотидными ингибиторами софосбувир и GS-0938 в течение 14 дней у наивных пациентов с 1 генотипом ВГС (исследование NUCLEAR)

All-oral therapy with nucleotide inhibitors sofosbuvir and GS-0938 for 14 days in treatment-naive genotype 1 hepatitis C (NUCLEAR)

Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Denning J, Mathias A, Mo H, Gao B, Cornpropt MT, Berrey MM, Symonds WT.

J Viral Hepat. 2013 Oct.

Софосбувир и GS-0938 являются особыми нуклеотидными аналогами, обладающими активностью *in vitro* в отношении вируса гепатита С (ВГС). Авторы оценивали противовирусную активность и безопасность софосбувира и GS-0938 отдельно и в сочетании у пациентов с 1 генотипом ВГС. В ходе двойного слепого исследования 40 ранее не леченных пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) были рандомизированы в четыре когорты: 1-я получала GS-0938 в течение 14 дней; 2-я когорта — GS-0938 в течение 7 дней, затем GS-0938 плюс софосбувир в течение 7 дней; 3-я когорта — софосбувир в течение 7 дней, затем GS-0938 плюс софосбувир в течение 7 дней; и 4-я когорта — GS-0938 плюс софосбувир в течение 14 дней. В каждой группе восемь пациентов получали препараты, а два пациента — плацебо. После 7 дней терапии у пациентов во всех четы-

рех группах отмечали значительное снижение РНК ВГС, в среднем снижение составило $-4,50$ ($-4,66, -4,24$) — в группе 1; $-4,55$ ($-4,97, -4,13$) — в группе 2; $-4,65$ ($-4,78, -4,17$) — в группе 3 и $-4,43$ ($-4,81, -4,13$) — в группе 4. У пациентов, получавших плацебо, изменения уровней РНК ВГС не наблюдали ($+0,07 \log_{10}$ МЕ/мл). Через 7 дней после прекращения терапии доля пациентов с РНК ВГС <15 МЕ/мл составила 4 (50%), 8 (100%), 7 (88%) и 5 (63%) в когортах 1–4 соответственно, против 0 — среди получавших плацебо. Случаев вирусологического рецидива или резистентных мутаций не отмечали. Серьезные побочные эффекты, в том числе степени 3 или 4, не наблюдались.

Заключение: софосбувир и GS-0938 (в качестве монотерапии или в сочетании) переносятся хорошо и приводили к значительному снижению вирусной нагрузки. Софосбувир в настоящее время проходит дальнейшие исследования как возможная основа безинтерфероновой терапии ХГС.

Является ли генотип 3 новым генотипом 1: перспективы вирусологии, течения и терапии ВГС-инфекции, вызванной 3 генотипом вируса

Is 3 the new 1: perspectives on virology, natural history and treatment for hepatitis C genotype 3
Tapper EB, Afdhal NH.

J Viral Hepat. 2013 Oct.

Поражая 2–3% мирового населения, гепатит С является распространенной вирусной инфекцией, ассоциированной с высокой степенью morbidity и смертности. Генотип 1 вируса гепатита С (ВГС) является самым распространенным среди пациентов развитых стран. На протяжении 20 лет в эпоху интерферонотерапии инфекцию ВГС 1-го генотипа было значительно труднее лечить, по сравнению с генотипами 2 и 3. Соответственно основное внимание в исследованиях было направлено на поиск новых противовирусных агентов, активных в отношении доминирующего генотипа 1. Сейчас с появлением новых многообещающих препаратов, активных в отношении генотипа 1 ВГС, внимание клиницистов и исследователей возвращается к 50–70 млн пациентов, инфицированных другими генотипами ВГС. Недавние крупномасштаб-

ные рандомизированные исследования показали, что генотип 2 является действительно чувствительным к интерферону, тогда как пациенты, инфицированные генотипом 3, хуже отвечают на терапию. В условиях столь значительно изменения картины генотип 3 становится потенциально самым трудноизлечимым генотипом и областью интенсивных разработок новых лекарственных препаратов.

Заключение: в данном обзоре рассматриваются вопросы вирусологии, течения и терапии ВГС-инфекции, вызванной 3-м генотипом вируса.

Персонализированная терапия ВГС-инфекции: фокус на полиморфизм интерлейкина-28В при терапии препаратами прямого действия

Individualized therapy for hepatitis C infection: focus on the interleukin-28B polymorphism in directing therapy

Lee TH, Tillmann HL, Patel K.

Mol Diagn Ther. 2013 Sep 11.

Пегилированный интерферон (Peg-IFN) и рибавирин (RBV) являлись стандартной терапией хронического гепатита С (ХГС) на протяжении десятилетия, пока в 2011 г. не появились первые ингибиторы вирусной протеазы. Однако современная противовирусная терапия по-прежнему основана на применении IFN и связана с развитием значительных побочных эффектов и варьирующим ответом на лечение. В связи с этим различные факторы вируса и организма были проанализированы до и во время терапии для прогноза устойчивого ответа на противовирусную терапию. В 2009 г. было установлено, что полиморфизм отдельных нуклеотидов, расположенных рядом с геном интерлейкина-28В (IL28В) человека, кодирующим IFN- λ 3, является до начала терапии лучшим прогностическим маркером вирусологического ответа на терапию Peg-IFN и RBV у пациентов с ХГС, вызванным 1-м генотипом вируса ГС. Кроме того, было показано, что варианты гена инозин трифосфатазы (ITPA) ассоциированы с развитием RBV-индуцируемой гемолитической анемии, что может влиять на дозировку препарата у пациентов. IL28В, ITPA и другие прогностические факторы обеспечивают персонализированный подход к терапии ХГС.

Заключение: в эпоху увеличения частоты вирусологического ответа и хорошей переносимости быстро развивающихся безинтерфероновых пероральных схем лечения с применением агентов прямого противовирусного действия необходимость в персонализированной терапии, вероятно, исчезнет. Различные прогностические факторы ответа, такие как IL28В, по-видимому, потеряют свое значение в ближайшем будущем.

Пожилой возраст не является негативным прогностическим фактором вирусологического ответа на терапию пегилированным интерфероном- α и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С
Elderly age is not a negative predictive factor for virological response to therapy with pegylated interferon- α and ribavirin in chronic hepatitis C virus patients

Frei P, Leucht AK, Held U, Kofmehl R, Manser CN, Schmitt J, Mertens J, Rau M, Baur K, Gerlach T, Negro F, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Dufour JF, Müllhaupt B, Geier A; on behalf of the Swiss Hepatitis C Cohort Study Group.

Liver Int. 2013 Jul 24. doi: 10.1111/liv.12279. [Epub ahead of print]

Возраст зачастую рассматривается как отрицательный фактор организма с точки зрения достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на противовирусную терапию ХГС. Однако пожилые пациенты часто имеют такие известные отрицательные прогностические факторы, как выраженный фиброз или цирроз. Авторы определяли роль возраста как независимого прогностического фактора ответа на противовирусную терапию. Всего 516 пациентов с ХГС получали пегилированный интерферон- α и рибавирин. Из них 66 пациентов были старше 60 лет. Оценивали вклад разных факторов организма (возраст, пол, фиброз, гемоглобин, предшествующая терапия ХГС) и вируса (генотип, вирусная нагрузка) в развитие УВО с помощью регрессионного моделирования обобщенных оценочных уравнений (GEE), парного анализа и разветвленного классификационного анализа. Общая частота достижения УВО составила 42,9 и 26,1% соответственно среди мо-

лодых и пожилых пациентов с генотипами ВГС 1/4/6. Соответствующие показатели для генотипов ВГС 2/3 составили 74,4 и 84%. В модели GEE возраст не оказывал достоверного влияния на достижение УВО. При парном анализе частота УВО не различалась среди молодых и пожилых пациентов (54,2 и 55,9% соответственно; $p = 0,795$ — в биноминальном тесте). По данным разветвленного классификационного анализа, возраст не являлся значимым разделяющим фактором.

Заключение: возраст не является значимым прогностическим фактором достижения УВО, когда во внимание принимаются значимые сопутствующие состояния. Поскольку в Западной Европе ожидаемая продолжительность жизни для лиц в возрасте 60 лет составляет 20 лет, представляется оправданным проведение терапии ХГС для пожилых пациентов с фиброзом или циррозом, но не имеющих значимых сопутствующих заболеваний, поскольку УВО позволит увеличить выживаемость и снизить риск канцерогенеза.

Чувствительность резистентного к рибавирину мутантного варианта вируса гепатита С к другим противовирусным препаратам

Sensitivity of a ribavirin resistant mutant of hepatitis C virus to other antiviral drugs

Mihalik KB, Feigelstock DA.

PLoS One. 2013 Sep 5.

Несмотря на то что монотерапия рибавирином неэффективна при лечении хронического гепатита С (ХГС), этот препарат эффективен в сочетании с интерфероном. Клинические исследования показали, что безинтерфероновые схемы лечения, включающие в себя рибавирин, также являются эффективными, что указывает на возможность принятия в ближайшем будущем безинтерфероновой терапии ХГС. Однако возникновение резистентных мутаций и перекрестной резистентности к другим препаратам

может снизить эффективность подобной терапии. Поэтому очень важным является понимание механизмов развития резистентности вируса гепатита С (ВГС) к рибавирину и перекрестной резистентности к другим противовирусным препаратам. Авторы определяли способность резистентного к рибавирину мутантного варианта ВГС (HCV-RR), основанного на штамме J6/JFH1, расти в культуре клеток Huh7D в присутствии мутагена 5-флуороурацила и нуклеозидного аналога 2'-С-метилцитидина. Вирусную репликацию определяли на основании выявления антигенов ВГС методом иммунофлуоресценции и титрованием вируса, находящегося в супернатанте культуры. Фрагменты вирусного генома амплифицировали в ОТ-ПЦР и секвенировали. Чувствительность варианта HCV-RR к тестируемым препаратам относительно родительского штамма J6/JFH1 варьировала. HCV-RR оказался более резистентным, чем J6/JFH1, к 5-флуороурацилу, не являлся более резистентным, чем штамм J6/JFH1, к 2'-С-метилцитидину. Культивирование HCV-RR в присутствии 5-флуороурацила способствовало селекции варианта, устойчивого к этому препарату (штамм HCV-5FU). Штамм HCV-5FU культивировался до средних уровней в присутствии высоких концентраций 5-флуороурацила и до исходного, родительского, уровня при отсутствии препарата. Секвенирование вирусного генома показало накопление в геноме HCV-5FU множественных синонимических и несинонимических мутаций.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о том, что детерминанты резистентности к рибавирину могут также обеспечивать резистентность к другим противовирусным препаратам, что способствует пониманию механизма действия рибавирина и указывает на важность выбора комбинаций препаратов для терапии ХГС. Показана возможность отбора мутантного варианта ВГС, резистентного к 5-флуороурацилу, способного реплицироваться на исходно высоком уровне при отсутствии этого препарата.

Информация о предстоящих конференциях

**VIII Монотематическая конференция
«Хочу все знать о вирусных гепатитах»**
6–7 декабря 2013 г.
Москва
www.rsls.ru

3rd HCV Advances Meeting 2013
13–14 декабря 2013 г.
Рим, Италия
www.virology-education.com

7th Paris Hepatitis Conference
13–14 января 2014 г.
Париж, Франция
www.aphc.info

Conference of the APASL
12–15 марта 2014 г.
Брисбен, Австралия
www.apasl2014.com

**XIX Ежегодный конгресс
«Гепатология сегодня»**
24–26 марта 2014 г.
Москва
Срок подачи тезисов: до 15 января 2014 г.
www.rsls.ru

5th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association
18–21 марта 2015 г.
Сингапур
www.aphpa2015.com

12th European HIV & Hepatitis Workshop 2014
26–28 марта 2014 г.
Барселона, Испания
Срок подачи тезисов: до 24 января 2014 г.
www.virology-education.com

The International Liver Congress
9–13 апреля 2014 г.
Лондон, Великобритания
www.ilc-congress.eu

**3rd World Congress on Controversies
in the Management of Viral Hepatitis**
1–3 мая 2014 г.
Берлин, Германия
Срок подачи тезисов: до 1 февраля 2014 г.
www.comtecmed.com/chev

**EASL Monothematic Conference:
Primary Biliary Cirrhosis**
23–24 мая 2014 г.
Милан, Италия
Срок подачи тезисов: до 22 февраля 2014 г.
www.easl.eu

**Двадцатая
Российская гастроэнтерологическая неделя**
6–8 октября 2014 г.
Москва
www.liver.ru

ПОРЯДОК рецензирования рукописей научных статей, направляемых для открытого опубликования в редколлегию журнала «В мире вирусных гепатитов»

Рукописи научных статей, с рисунками, таблицами и письмом представляющего автора, направляемые для открытого опубликования в журнал «В мире вирусных гепатитов», пересылаются на адрес электронной почты: editor@poliomyelit.ru, где их принимает и регистрирует заместитель главного редактора. Он же проверяет соответствие рукописи и сопроводительных документов требованиям, предъявляемым к авторам научных статей. В случае несоответствия представленной рукописи требованиям она может быть отклонена по техническим причинам и возвращена авторам для доработки с объяснением выявленных несоответствий.

Заместитель главного редактора в течение одной недели после поступления рукописи направляет ее ответственному редактору из числа членов редакционной коллегии в соответствии с научной специальностью, к которой может быть отнесено содержание научной статьи, и не имеющему совместных публикаций с авторами рукописи в последние 5 лет. Ответственный редактор ведет дальнейшую переписку с авторами статьи. Редактор выбирает двух рецензентов из числа ведущих ученых и отправляет рукопись им на рецензирование, получает их заключения, в которых отражено:

- актуальность;
- соответствие тематике журнала;
- содержание / научный уровень;
- выявленные недочеты;
- обязательные /желательные/ изменения, которые требуется внести в рукопись перед опубликованием;
- заключение: принять; принять с исправлениями; условно принять (с повторной рецензией); отклонить.

После получения рецензий ответственный редактор дает общее заключение на основании рецензий. При положительной рецензии обоих рецензентов ответственный редактор принимает решение об открытом опубликовании рукописи научной статьи в журнале «В мире вирусных гепатитов».

При отрицательной рецензии обоих рецензентов статья отклоняется.

В случае положительной и отрицательной рецензии ответственный редактор, являясь специалистом в данной области науки, имеет право принять окончательное решение о принятии или отклонении статьи или направить рукопись статьи третьему рецензенту для дополнительного рецензирования. Отрицательная или положительная рецензия решает вопрос о принятии или отклонении статьи.

Срок представления рецензии рецензентами ответственному редактору — четыре недели с момента получения рукописи рецензентом. Срок представления окончательного решения ответственным редактором редакционной коллегии — одна неделя с момента получения последней рецензии.

После рецензирования статья и анонимные рецензии направляются ответственным редактором авторам рукописи.

В случае если необходимо внесение дополнительных изменений в рукопись статьи, рукопись должна быть возвращена в редакцию не позднее чем через 4 недели (4 месяца, если правки требуют проведения дополнительных экспериментов) после ее возвращения с рецензирования.

После получения исправленной рукописи и ответов рецензентам ответственный редактор направляет ее рецензентам, которые принимают окончательное заключение о публикации статьи.

В некоторых случаях даже при отрицательных заключениях рецензентов ответственный редактор может предложить опубликовать статью в рубрике «Спорные вопросы» с приложением заключений рецензентов и мнением других специалистов в данной области в виде «писем к редактору».

На ближайшем заседании редакционной коллегии ответственный редактор представляет статью к публикации в ближайшем номере. Редактор имеет право не раскрывать личность рецензентов даже членам редакционной коллегии (кроме исключительных случаев).