

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>	

Лекции и обзоры

К 40-летию идентификации вируса гепатита А	6
<i>М.К. Мамедов, М.И. Михайлов</i>	
Применение принципов персонифицированной медицины в лечении больных вирусными гепатитами	14
<i>Н.И. Громова</i>	

Оригинальные исследования

Перспективы терапии цирроза печени мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга. Первый опыт	20
<i>С.П. Лукашик, В.М. Цыркунов, Я.И. Исайкина, О.Н. Романова, А.Т. Шиманский, О.В. Алейникова, Р.И. Кравчук</i>	
Инфекции, вызываемые вирусами гепатитов В и С, среди лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования: эпидемиологическая и вирусологическая характеристика и патогенетические особенности	30
<i>А.Э. Дадашева</i>	

Обмен опытом

Цирроз печени в исходе латентной дельта-инфекции	38
<i>Л.Ю. Ильченко, Т.В. Кожанова, И.А. Морозов, И.Г. Федоров, Н.И. Миронова</i>	

Описание вспышек гепатитов А и Е	47
<i>С.А. Солонин</i>	

Рефераты статей	50
<i>К.К. Кюрегян</i>	

Информация о предстоящих конференциях	58
--	-----------

Contents

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

Lectures and reviews

To the 40-th anniversary of hepatitis A virus identification	6
<i>M.K. Mamedov, M.I. Mikhailov</i>	
Application of the principles of personalized medicine in the treatment of patients with viral hepatitis	14
<i>N.I. Gromova</i>	

Original studies

Prospects of therapy of liver cirrhosis by mesenchymal bone marrow stem cells. First experience	20
<i>S.P. Lukashyk, V.M. Tsyркunov, Y.I. Isaikina, O.N. Romanova³, A.T. Shymanski, O.V. Aleinikova, R.I. Krauchuk</i>	
Infections caused by hepatitis B and C viruses among persons from groups with high risk of parenteral infection: epidemiological and virological characteristics and pathogenetic features	30
<i>A.E. Dadasheva</i>	

Exchange of experience

Liver cirrhosis as an outcome of latent delta-infection	38
<i>L.Yu. Ilchenko, T.V. Kozhanova, I.A. Morozov, I.G. Fedorov, N.I. Mironova</i>	

Outbreaks of hepatitis A and E	47
<i>S.A. Solonin</i>	

Abstracts of latest articles	50
<i>K.K. Kyuregyan</i>	

Upcoming events	58
------------------------------	-----------

Заметки главного редактора

Уважаемые читатели!

Перед вами первый номер нашего издания «В мире вирусных гепатитов» за 2014 г. Раздел «Лекции и обзоры» представлен несколькими работами. Первая – в содружестве М.К. Мамедова и М.И. Михайлова (*Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан, и ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва*) относит нас к истории и оценке значения открытия вируса гепатита А (ВГА). Авторы показали значительные достижения в проблеме изучения гепатита А (ГА). За минувшие 40 лет рациональное использование высокочувствительных методов индикации ВГА-инфекции при проведении эпидемиологического анализа и клинического обследования пациентов с гепатитом А (ГА) и людей, имевших с ними контакт, а также и экспериментально зараженных ГА приматов, способствовало выяснению важнейших и ранее неизвестных особенностей патогенеза, патофизиологии и эпидемиологии этой инфекции.

В мире по-прежнему гепатит А (ГА) остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, который наносит ощутимый социально-экономический урон (ежегодно регистрируют не менее полутора миллионов случаев заболевания). Неудивительно, что и сегодня во многих странах продолжают научные исследования этой патологии.

Лекция Н.И. Громовой (*ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва*) посвящена актуальным аспектам персонифицированной терапии хронических вирусных гепатитов. «Лечить больного, а не болезнь» — классический подход русской медицинской школы.

Сегодня персонифицированная медицина – это профилактика, диагностика и лечение различных заболеваний, основанная на применении молекулярно-генетических методов. Особенно это важно при индивидуализированном подборе лекарственных препаратов и схем лечения, поскольку такой подход позволяет повысить эффективность противовирусной терапии — сократить сроки лечения, снизить стоимость терапии и уменьшить объем возможных нежелательных проявлений. Примером персонифицированной терапии является алгоритм ведения больных хроническим гепатитом В по принципу «дорожной карты» — в зависимости от характера вирусологического ответа на проводимую терапию.

В оригинальной работе наших коллег из Республики Беларусь — С.П. Лукашик с соавторами (*Белорусский государственный медицинский университет, Гродненский государственный медицинский университет, Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии*) представлены результаты лечения цирроза печени в исходе инфекции, вызванной вирусом гепатита С, мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) костного мозга. Авторы продемонстрировали способность МСК оказывать множественные синергичные воздействия на звездчатые клетки Ито, уменьшать воспалительный процесс в ткани печени и ремоделировать процессы фиброгенеза. Это пилотное исследование, но оно открывает новые возможности для лечения такого мало курабельного заболевания, каким является цирроз печени. Доказана хорошая переносимость и безопасность введения МСК.

В новой работе нашего давнего друга и автора журнала А.Э. Дадашевой (*ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва, и Республиканский центр по борьбе со СПИДом Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку*) приведены результаты обследования лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. Анализируются эпидемиологическая и вирусологическая характеристики, патогенетические особенности этих инфекций. Поражает колоссальный объем изучаемого материала: 3219 образцов сывороток ВИЧ-инфицированных лиц, больных туберкулезом легких, гемобластозами, хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, и потребителей инъекционных наркотиков, а также 1541 образец сывороток условно здоровых лиц. Установлено, что характер течения гепатотропных инфекций представителей этих групп зависит от особенностей их преморбидного состояния.

Представляет интерес работа из раздела «Обмен опытом» – «Цирроз печени в исходе латентной дельта-инфекции», представленная коллективом авторов (ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, ГБУ ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы и МУЗ ГКБ № 2 им. В.И. Разумовского г. Саратова). Описано клиническое наблюдение латентного течения хронической дельта-инфекции, приведшей к формированию цирроза печени у пациента пожилого возраста. Отмечена недостаточная эффективность интерферонотерапии на стадии цирроза. Подчеркивается необходимость официальной регистрации дельта-инфекции, до настоящего времени отсутствующей в Российской Федерации, и включения определения антител к вирусу гепатита дельта (анти-ВГД) у всех HBsAg-позитивных

пациентов с хроническим гепатитом В. Авторы считают, что вакцинация против гепатита В является единственным доступным методом профилактики инфицирования ВГД.

Традиционные разделы журнала: «Описание вспышек гепатитов А и Е», «Рефераты статей» и «Информация о предстоящих конференциях» помогут вам, уважаемые читатели, оставаться в курсе событий.

В заключение редакционная коллегия журнала «В мире вирусных гепатитов» считает своим долгом выразить признательность всем читающим наше издание и пожелать новых интересных материалов на его страницах.

С уважением,
Михаил Михайлов

К 40-летию идентификации вируса гепатита А

М.К. Мамедов, М.И. Михайлов

*Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан;
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва*

Резюме. В статье содержатся краткие сведения об истории открытия и дальнейшего изучения вируса гепатита А, а также дана оценка значения этого открытия для развития медицинской вирусологии.

Ключевые слова: вирус гепатита А.

To 40-th anniversary of hepatitis A virus identification

M.K. Mamedov, M.I. Mikhailov

*National Oncology Center, Baku, Azerbaijan; Federal State Budgetary Institution
«Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow*

Abstract. The review contains briefly presented data about history of hepatitis A virus discovery and further studying and its significance for development of medical virology.

Keyword: virus hepatitis A.

В конце 2013 г. исполнилось 40 лет с момента выхода в свет сообщения об ультрамикроскопической визуализации особых частиц, которые вскоре были признаны частицами вируса гепатита А (ВГА). Интересно, что за 10 лет до этого в крови был впервые обнаружен новый антиген, который был назван австралийским и впоследствии оказался главным антигеном вируса гепатита В (ВГВ) [1].

Учитывая, что идентификация частиц ВГА, как и в свое время открытие ВГВ, создала основу для формирования современного учения о вирусных гепатитах и существенно обогатила медицинскую вирусологию, мы сочли необходимым вспомнить об этом открытии и в настоящем сообщении оценить его как важнейшее событие, предопределившее дальнейшее развитие данного раздела науки на протяжении последующих четырех десятилетий.

Не возвращаясь здесь к истории о давнем «знакомстве» человечества с заболеваниями, ныне известными под названием «вирусные гепатиты», которой мы уже касались ранее [2], настоящее сообщение начнем с важнейших

и непосредственных предпосылок тех научных изысканий, результаты которых в итоге и привели к идентификации ВГА.

Как известно, гипотеза о вирусной этиологии этого заболевания была высказана шотландским врачом S. McDonald еще в 1908 г. [3]. Заметим, что первое прямое доказательство обоснованности этой гипотезы согласно сложившимся ныне взглядам было получено лишь в 1942 г., когда Г. Фогту, молодому сотруднику терапевтической клиники Ганса Эппингера в Вене, удалось заразить фильтратом дуоденального содержимого больных желтухой одного из четырех волонтеров (студентов-медиков): типичный гепатит развился через 28 дней [4]. Однако результаты этого опыта, проведенного в период германской оккупации Австрии, стали широко известными лишь спустя несколько лет после окончания Второй мировой войны [5].

Именно в силу последней причины первоначально считалось, что доказательство вирусной этиологии инфекционной желтухи, как и существование двух ее этиологически обособленных типов, были получены в 1943–1946 гг.

военными и гражданскими исследователями из Англии и США. Ими были проведены эпидемиологические наблюдения за несколькими группами добровольцев, которым в строго контролируемых условиях, но разными путями вводились биоматериалы, полученные у больных гепатитами.

Результаты этих наблюдений не оставляли сомнений в том, что инфекционная желтуха имеет вирусную этиологию, причем выявленные два типа этого заболевания, отличающиеся разной продолжительностью инкубационного периода, вызываются двумя разными типами вирусов. Заболевание с коротким инкубационным периодом и более благоприятным клиническим течением участник этих наблюдений англичанин F. MacCallum в 1947 г. предложил называть гепатитом А (ГА), а заболевание с длинным инкубационным периодом и более тяжелым течением — гепатитом В (ГВ) [6].

Тем не менее последующие целенаправленные поиски вирусов — возбудителей названных заболеваний, предпринимавшиеся на протяжении 15 лет с использованием различных методических приемов и способов (морфологических, серологических и культуральных методов), не привели к успеху. Начиная со второй половины 50-х гг. XX в., в литературе стали появляться сообщения об идентификации различных вирусов, якобы причастных к развитию вирусных гепатитов. Однако описанные в разное время в качестве «кандидатов» в возбудители гепатитов агенты при углубленной проверке оказывались либо уже известными вирусами, либо оставались неидентифицированными, а их этиологическая связь с вирусными гепатитами человека не подтверждалась ни в одном случае.

Вместе с тем следует отдельно отметить одно начатое именно в тот период многолетнее наблюдение, которое сыграло важную роль не только в упрочении представления о существовании двух этиологически различных типов вирусного гепатита, но и в последующем открытии ВГА. Таковыми стали хорошо продуманное, тщательно выполненное на протяжении более чем 10 лет эпидемиологическое наблюдение и натурные эксперименты группы американских исследователей во главе с S. Krugman [7]. Заметим, что сегодня есть основания полагать, что идея провести подобное наблюдение пришла

S. Krugman в процессе переписки с известным российским эпидемиологом Е.А. Пакторисом, который в бывшем СССР не имел возможности осуществить такое же проспективное наблюдение.

Начиная с 1956 г. эти исследователи наблюдали за заболеваниями вирусным гепатитом в контингенте одной из школ Нью-Йорка для умственно отсталых детей, среди которых неоднократно возникали эпидемические вспышки вирусного гепатита как с коротким, так и с длинным инкубационным периодом; примерно в 2–5% случаев наблюдались повторные заболевания гепатитом.

Анализируя каждый из случаев и выявление цепочки следующих друг за другом заболеваний в период таких вспышек, а также используя экспериментальное повторное заражение нескольких переболевших добровольцев сывороткой крови больных детей, исследователи продемонстрировали иммунологическое различие между двумя типами вирусного гепатита и, главное, показали, что повторное заражение возможно лишь в случае попадания в организм того вируса, по отношению к которому организм являлся интактным.

Более того, исследователям удалось получить у заболевших детей образцы плазмы, содержащие ВГА и ВГВ, обозначенные ими как MS-1 и MS-2 соответственно. Более 5 лет эти образцы оставались единственно охарактеризованными вирусосодержащими материалами, которые использовались в экспериментах как на обезьянах, так и на людях, в частности, в процессе идентификации ВГА.

Заметим, что к моменту публикации сообщения S. Krugman и получения им упомянутых выше образцов плазмы, содержащих вирусы обоих гепатитов, был не только открыт «австралийский» антиген, но и показана его специфическая связь с ВГВ. Последнее обстоятельство обеспечило возможность использования в дальнейшем серологических методов для диагностики ГВ — это позволило выставлять диагноз «гепатит В» и исключать лиц с этим диагнозом из числа серологически тестируемых субъектов, что облегчило направленный поиск второго гепатотропного вируса — ВГА.

Весьма существенным шагом в исследованиях, которые привели к идентификации ВГА, стало и воссоздание экспериментальной модели

вызванной им инфекции на животных и, в частности, на низших приматах. Такая модель была впервые разработана в 1967 г. в Германии под руководством известного патолога F. Deinhardt [8].

Уже позднее, описывая мотивы, побудившие его заняться моделированием ГА, F. Deinhardt отмечал, что с начала 60-х гг. в литературе стали появляться отдельные сообщения о случаях заражения ГА лиц, относящихся к персоналу питомников, в которых содержались обезьяны. Чаще источниками инфекции были шимпанзе, хотя имелись случаи заболеваний после контактов людей и с некоторыми другими видами приматов. В большинстве этих случаев результаты исследования на ГВ оказывались отрицательными, это наводило на мысль о том, что этиологически эти заболевания могли быть связаны с ГА.

При этом попытки инфицировать возбудителем этого заболевания шимпанзе оказались безуспешными. Уже позднее выяснилось, что неудачи этих попыток были обусловлены не резистентностью шимпанзе к ВГА-инфекции, а были результатом того, что у большинства этих обезьян, отловленных на воле или длительное время содержащихся в колониях, имелся защищающий их от инфекции высокий уровень антител к ВГА, обусловленный ранее перенесенной инфекцией.

Здесь же заметим, что в конце 70-х гг. XX в., после того как были разработаны методы определения специфических антител к ВГА и появилась возможность отбирать животных, исходно неиммунных к ГА, было установлено, что шимпанзе высокочувствительны к заражению ВГА, которое приводит к развитию у них инфекционного процесса, во многом сходного с таковым у человека [9].

Приняв во внимание отмеченные выше обстоятельства, F. Deinhardt и его коллеги решили в экспериментах использовать низших приматов и, в частности, игрунковых обезьян из рода *Saguinus*, именуемых также мармозетами и тамаринами и представляющих собой мелких приматов, обитателей влажных лесов Латинской Америки.

Используя в качестве материала, предположительно содержащего ВГА, полученный у S. Krugman образец плазмы крови, обозначенный им как штамм MS-1, авторы энтерально инфицировали несколько таких обезьян.

Дальнейшее наблюдение за обезьянами показало, что в среднем через 4 недели в их крови выявлялись биохимические изменения, характерные для гепатита. При этом в печени у них обнаруживались соответствующие морфологические изменения паренхимы, но без четкой клинической симптоматики заболевания. Важным было и то, что профильтрованные через бактериальные фильтры биологические материалы, полученные у этих обезьян (кровь и фекалии), при введении здоровым обезьянам того же вида также приводили к появлению у них биохимических и морфологических признаков дисфункции печени.

Эти результаты показали, что исследователям удалось воссоздать адекватную экспериментальную модель гепатотропной вирусной инфекции человека и с высокой степенью вероятности предполагать, что эта инфекция вызвана ВГА. Однако в 1967 г. надежно идентифицировать данный вирус в этих наблюдениях не удалось.

Успех в поиске ВГА был достигнут во многом благодаря удачному методическому подходу, использованному с этой целью, и в частности, привлечению к решению этой задачи метода иммуноэлектронной микроскопии [10]. Предтечей к разработке этого метода стали проведенные еще в 1941 г. наблюдения американских ученых Теодора Андерсона и Уиндела Стенли, которые посредством электронного микроскопа визуализировали процесс взаимодействия вируса табачной мозаики и антител к нему [11]. В конце 60-х гг. XX в. американка Almeida J., исследовав процесс взаимодействия частиц разных вирусов и антител к антигенам, находящимся в составе этих частиц, разработала основные принципы применения этого подхода к диагностике вирусных инфекций и показала его высокую чувствительность и специфичность, назвав метод иммуноэлектронной микроскопией (ИЭМ) [12].

Оказалось, что ИЭМ выгодно отличается от обычной электронной микроскопии не только большей чувствительностью, но и более высокой специфичностью — он позволяет идентифицировать те частицы, которые окружены «венчиком» связавшихся с ними антител.

Заметим, что именно наличие такого «венчика» подтверждает серологическое соответ-

ствие антител антигенам, расположенным на поверхности выявленных вирусных частиц.

Первоначально с помощью ИЭМ в 1971 г. был открыт ранее неизвестный возбудитель вирусного гастроэнтерита человека — вирус Норуолюк, а в дальнейшем и ротавирус человека [10]. Применение этого же метода позволило идентифицировать и ВГА.

Это произошло в 1973 г., когда американские исследователи Стивен Файнстоун, Альберт Капикиан и Роберт Пурсел, используя ИЭМ, сфотографировали вирионы в безмикробных фильтрах экстрактов фекалий двух волонтеров, ранее экспериментально зараженных *reg os* упоминавшимся выше образцом плазмы MS-1, полученным у S. Krugman. На фотографиях эти вирионы специфически агрегировались сыворотками крови этих добровольцев, взятыми у них после выздоровления, и не агрегировались сыворотками, полученными у этих же добровольцев до их заражения. Эти фотографии появились в статье, опубликованной в декабре 1973 г. в журнале «Science» и ознаменовавшей открытие ВГА [13].

В том же году антигенно и морфологически идентичные частицы были выявлены в испражнениях мармозет, инфицированных тем же материалом MS-1 [14, 15]. Позднее аналогичные находки были сделаны и в фекалиях как экспериментально инфицированных шимпанзе [16], так и больных с естественно приобретенным ГА [17, 18]. Эти факты послужили основой для окончательного формирования уже в 1974 г. представления о том, что частицы, обнаруженные в перечисленных выше биологических материалах, являются вирионами, представляющими популяцию ВГА.

Вместе с тем ИЭМ для идентификации ВГА не могла широко использоваться для клинической диагностики и эпидемиологических исследований из-за ограниченной доступности электронного микроскопа — для указанных целей требовались более простые и более доступные методы и в первую очередь серологические методы, позволявшие выявлять ВГА-инфекцию в условиях лаборатории.

После идентификации ВГА в фекалиях больных ГА стало возможным получать биоматериалы, содержащие этот вирус. Соответственно путем иммунизации животных антигеном ВГА (HAV-Ag) получать сыворотки

крови, содержащие антитела к ВГА (anti-HAV), и использовать их для разработки методов серологической диагностики вызываемого им заболевания путем выявления в крови обследованных лиц anti-HAV или же выявления в их фекалиях HAV-Ag.

Первоначально для обнаружения anti-HAV были приспособлены реакция связывания комплемента, а также несколько других серологических реакций [19]. Однако вскоре вместо них стали применяться сначала радиоиммунологический метод, а в конце 70-х гг. — иммуноферментный метод [20].

Заметный прогресс в совершенствовании лабораторной диагностики ГА наметился лишь после того, как в 1979 г. работавшие в тот период в оборонном ведомстве США исследователи Р. Provost и М. Hilleman сумели воспроизвести репродуктивную инфекцию ВГА *in vitro*, заражая адаптированным к мармозетам штаммом ВГА первичные эксплантные культуры печени мармозет и перевиваемые клеточные культуры из почек эмбриона макаки резуса [21]. Это открытие дало возможность получить антиген ВГА в количествах, необходимых для промышленного производства коммерческих диагностических тест-систем для лабораторной диагностики ГА.

Вскоре был установлен ряд особенностей выявления этих маркеров инфекции, предопределяющих специфику лабораторного исследования по их выявлению. С учетом этих особенностей ВГА-инфекции в 1982 г. Комитет экспертов ВОЗ по гепатитам разработал рекомендации по лабораторной диагностике ВГА-инфекции, которые, по существу, не изменились до сегодняшнего дня [22].

Заметим, что, именно используя эти рекомендации, российские вирусологи смогли в 1982 г. доказать этиологическую обособленность энтерально передающегося вирусного гепатита, который впоследствии был назван гепатитом Е, но первоначально рассматривался как второй вариант ГА [23].

Следует иметь в виду, что еще в 1977 г. было доказано, что геном ВГА представлен одноцепочечной РНК. Поэтому первоначально было высказано мнение о целесообразности признания ВГА представителем нового рода вирусов, входящего в семейство Picornaviridae. Для его названия даже было предложено использовать

термин *Heparnavirus*, указывающий на тропизм ВГА к печени и состав его генома (от лат. *hepar* — печень, *RNA* — РНК) [24].

Однако вскоре у ВГА был выявлен целый ряд свойств, сближавших его с кишечными вирусами. Исходя из этого в 1982 г. американец J. Melnick предложил отнести ВГА к роду энтеровирусов и назвать его энтеровирусом типа 72 [25].

Между тем в ходе дальнейшего изучения свойств ВГА обнаружилось, что он отличается от других энтеровирусов по ряду свойств — с учетом этих данных уже в 1991 г. было предложено выделить ВГА в самостоятельный род РНК-содержащих вирусов. Но для обозначения этого рода эксперты Международного комитета по таксономии вирусов использовали термин *Hepatovirus* [26].

К этому времени было доказано, что ВГА обладает очень высокой устойчивостью к неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды (она оказалась сопоставимой с таковой у вируса ГВ) и характеризуется способностью выдерживать продолжительное высушивание и высокую температуру [27], а также и воздействие кислот, что обеспечивает его возможностью, преодолевая «кислотный» барьер желудка, проникать в тонкий кишечник [20].

К концу 80-х гг. XX в. было осуществлено всестороннее исследование ВГА — к этому моменту в основном завершилось детальное изучение не только его физико-химических параметров, но и особенностей архитектуры его вирионов [28].

Здесь же уместно напомнить о том, что первая экспериментальная модель ГА была воспроизведена на игрунковых обезьянах [8]. При этом первоначальные попытки инфицировать шимпанзе оказались тщетными — лишь после появления методов серологической диагностики ВГА-инфекции удалось установить, что неудачи этих экспериментов были скорее всего обусловлены объективной причиной. Последняя состояла в том, что у большинства этих приматов, отловленных на воле или длительное время содержащихся в колониях, сформировался защищающий их от инфекции высокий уровень *anti-HAV*, являющийся результатом ранее перенесенной ими инфекции [9].

И лишь после разработки методов выявления этих антител, т. е. уже в конце 70-х годов, появилась возможность отбирать обезьян, исходно не

иммунных к ГА, было показано, что шимпанзе чувствительны к заражению ВГА, приводящим к развитию у них инфекции, которая по основным параметрам наиболее близка к ВГА-инфекции у человека [16].

Однако шимпанзе весьма дороги, а возможности их применения в экспериментах оставались ограниченными. Между тем отсутствие доступной адекватной модели на животных серьезно затрудняло исследование патогенеза и иммуногенеза ВГА-инфекции, а также поиск и разработку специфических профилактических препаратов. Это обстоятельство стимулировало поиск животных, пригодных для этой цели, и в первую очередь среди приматов.

Такие исследования, и в том числе инициированные М.С. Балаяном и проведенные А.Г. Анджапаридзе и его коллегами в 80-е гг. XX в. в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов (г. Москва), показали, что ГА удается заразить несколько видов обезьян, в частности, обезьян буш-бэби, бурых и яванских макаков резусов, африканских зеленых мартышек и некоторых других. При этом условием успеха оказался отбор для этих целей животных, не имеющих в крови *anti-HAV*.

В то же время обобщение результатов этих исследований позволило установить, что среди указанных видов обезьян, содержащихся в неволе, может происходить циркуляция ВГА. Более того, оказалось, что у яванских и бурых макаков и африканских зеленых мартышек может развиваться естественно приобретенная инфекция, имеющая этиопатогенетическое сходство с ГА, но вызванная вирусом, более характерным для обезьян [29].

Позднее данное обстоятельство стало основанием для выделения двух биотипов ВГА, отличающихся по филогенетическим характеристикам и имеющих разных хозяев. Так, для первого биотипа основными естественными хозяевами являются человек и шимпанзе, а для второго биотипа — зеленые обезьяны и другие виды обезьян [30].

Это в свою очередь позволило различать «ВГА человека» (*Human HAV*) и «ВГА обезьян» (*Simian HAV*). В то же время следует иметь в виду, что указанные биотипы ВГА, имея сходные антигены, дают перекрестные серологические реакции, но могут быть разделены по биотип-специфическим эпитопам этих антигенов,

маркируемых соответствующими моноклональными антителами к этим антигенам [31].

И наконец заметим, что еще в 1980 г. американец Дж. Мозли высказал предположение о возможности существования потенциальных вне-человеческих резервуаров ВГА на Африканском, Азиатском и Американском континентах [20].

Казалось бы, что представленные выше данные, доказывающие возможность заражения в экспериментах ряда приматов и обнаружение у живущих в естественных условиях обезьян антител к ВГА, могли бы подтвердить гипотезу Мозли. Однако до сих пор все еще не получены прямые доказательства ее обоснованности, а современная эпидемиологическая доктрина однозначно рассматривает ГА как строгий антропоноз, сохранение возбудителя которого в природе обеспечивается его циркуляцией лишь в человеческой популяции и его высокой стабильностью во внешней среде [32].

Необходимо особо отметить, что благодаря рациональному применению высокочувствительных методов индикации ВГА-инфекции в процессе клинического и эпидемиологического обследования людей, больных ГА и имевших с ними контакт, а также и экспериментально зараженных ГА приматов за минувшие 40 лет удалось выяснить важнейшие и ранее неизвестные особенности патогенеза этой инфекции и ее клинической патофизиологии и эпидемиологии [33].

Так, во второй половине 90-х гг. появились сообщения о многомесячной персистенции ВГА в организме после завершения болезни и в периоде выздоровления, выявленной в форме продолжительного присутствия вирусной РНК в крови. И хотя эти данные пока не изменили общепринятое представление о том, что при этой инфекции хронизации процесса не происходит, ныне приходится допускать возможность существования затяжных вариантов течения этой инфекции, истинные причины развития которых до сих пор остаются неясными.

Кроме того, было установлено, что помимо желтушной и безжелтушной форм она может протекать и в бессимптомной и инаппарантной формах. Более того, в многочисленных наблюдениях, проведенных в различных регионах мира, показано, что частота регистрации последних форм инфекции, протекающих без видимых клинических и даже биохимических проявле-

ний, у взрослых и особенно у детей возрастает во много раз по сравнению с упомянутыми клинически манифестными формами ГА.

С другой стороны, за эти же четыре десятилетия значительно обогатились представления об эпидемиологических характеристиках и особенностях распространения ВГА-инфекции [33].

Подтвержденная вирусологическими и молекулярно-генетическими методами возможность циркуляции РНК ВГА в крови на протяжении нескольких месяцев после инфицирования позволяла допустить существование возможности заражения ГА посредством парентерального механизма инфицирования, наиболее вероятного среди потребителей инъекционных наркотиков и реципиентов множественных гемотрансфузий. Обоснованность этой гипотезы была доказана в конце 90-х гг. XX в., когда в ряде стран Северной Европы были описаны вспышки ГА среди «внутривенных» наркоманов.

Кроме того, начиная с конца 90-х гг. прошлого века наметились определенные изменения эпидемиологии этой инфекции. В частности, в некоторых регионах мира, ранее относимых к эндемичным, произошло улучшение социально-экономической ситуации, что обусловило снижение интенсивности распространения ВГА и снижение показателей заболеваемости ГА. Это повлекло за собой уменьшение иммунной прослойки (т. е. доли лиц, имеющих в крови anti-NAV) среди детей старших возрастных групп. Заметим, что этот процесс назвали термином «шифт иммуноструктуры по ГА».

В результате этого процесса заметно изменился возрастной состав больных в сторону увеличения доли лиц молодого и зрелого возраста и соответственно доли случаев с более тяжелым течением болезни. Кроме того, ощутимо возросла частота случаев ГА, протекающего на фоне хронических заболеваний печени, в том числе хронического ГВ и гепатита С.

Итак, изложенное выше не оставляет сомнений в том, что за минувшие 40 лет в изучении ВГА и вызываемой им инфекции вирусология и сопряженные с ней науки значительно обогатились новыми сведениями. Немалые успехи были достигнуты в борьбе с ВГА-инфекцией. Благодаря созданным вакцинам против ГА стала реальной возможность эффективного контроля этой инфекции [34].

Однако эти достижения и успехи лишь снизили остроту этой проблемы для здравоохранения главным образом развитых стран. Она по-прежнему остается весьма актуальной в первую очередь для многонаселенных стран Азии, Африки и Латинской Америки, высокоэндемичных в отношении ГА.

Именно поэтому ГА и сегодня остается одним из наиболее распространенных в мире инфекционных заболеваний, наносящих сообществу ощутимый социально-экономический урон. По имеющимся данным, в мире ежегодно регистрируют не менее полутора миллионов случаев заболевания ГА. Неудивительно, что многопрофильные научные изыскания в области ГА в целом ряде стран продолжаются и сегодня.

Литература

1. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К сорокалетию открытия «австралийского» антигена // Ж. микробиол., эпидемиол., и иммунобиол. — 2004. — № 5. — С. 119–124.
2. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Эволюция взглядов на этиологию гепатита: от дискразической теории к вирусной // Вирусные гепатиты — 2004. — № 1. — С. 3–7.
3. McDonald S. Acute yellow atrophy // *Edinburg Med. J.* — 1908. — V. 15. — P. 208–215.
4. Voegt H. Zur Aetiologie der Hepatitis epidemica // *Munch. Med. Wschr.* — 1942. — Bd. 89. — S. 76–78.
5. Zuckerman A., Howard C. The history of viral hepatitis / *Hepatitis viruses of man*. London: Academic Press, 1979. — P. 1–18.
6. MacCallum F. Historical perspectives. // *Canad. Med. Assoc. J.* — 1972. — V. 106S. — P. 423–428.
7. Krugman S., Giles J., Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence of two distinct clinical, epidemiological and immunological types of infection // *J. Amer. Med. Ass.* — 1967. — V. 200. — P. 365–373.
8. Deinhardt F., Holmes A., Capps R. Studies on transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. Transmission of disease, serial passages and description of liver lesions // *J. Exp. Med.* — 1967. — V. 125. — P. 673–689.
9. Deinhardt F. Hepatitis in primates // *Advances in virus research.* — 1976. — V. 20. — P. 113–157.
10. Королев М.Б. Электронно-микроскопические методы выявления вирусов // *Итоги науки и техники.* — 1980. — Т.9. — С. 114–157.
11. Методы вирусологии и молекулярной биологии / под ред. К. Хейбла и Н. Зальцмана. — М.: Мир, 1972. — 290 с.
12. Almeida J., Waterson A. The morphology of virus-antibody interaction // *Advances in virus research.* — 1969. — V. 15. — P. 307–338.
13. Feinstone S., Kapikian A., Purcell R. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness // *Science* — 1973. — V. 182. — P. 1026–1028.
14. Holmes A., Deinhardt F., Wolfe L., Froesner G., Paterson D., Castro B., Conrad M.E. Specific neutralization of human hepatitis A in marmoset monkey // *Nature* — 1973. — V. 243. — P. 419–420.
15. Mascoli C., Ittensohn O., Villarejos V., Arguedas J.A., Provost P.J., Hilleman M.R. et al. Recovery of hepatitis A agent in marmoset from human cases occurring in Costa-Rica // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1973. — V. 142. — P. 267–282.
16. Maynard J., Bradley D., Gravelle C., Ebert J.W., Krushak D.H. Preliminary studies of hepatitis A in chimpanzees // *J. infect. Dis.* — 1975. — V. 131. — P. 194–197.
17. Locarnini S., Ferris A., Scott A., Gust I. The relationship between 27-nm virus-like particles and hepatitis A as demonstrated by immune electron microscopy // *Intervirology* — 1974. — V. 4. — P. 110–118.
18. Dienstag L., Feinstone S., Kapikian A., Purcell R.H. Fecal shedding of hepatitis A antigen // *Lancet* — 1975. — №. 7910. — P. 765–767.
19. Мамедов М.К., Балаян М.С., Анджапаридзе А.Г. Современные методы обнаружения вируса гепатита А и антител против него // *ЖМЭИ* — 1982. — № 10. — С. 3–10.
20. Балаян М.С. Вирусный гепатит А. — М.: ВНИИМИ, 1983. — 109 с.
21. Provost P., Hilleman M. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (NY)*. — 1979. — V. 160. — P. 213–221.
22. Deinhardt F., Gust I. Viral hepatitis // *Bull. WHO.* — 1982. — V. 60. — P. 661–710;
23. Малиникова Е.Ю., Мамедов М.К., Михайлов М.И. К тридцатилетию идентификации вируса гепатита Е // *ЖМЭИ* — 2012. — № 5. — С. 119–121.
24. Bradley D., Fields H., McCaustland K., Cook E.H., Gravelle C.R., Maynard J.E. Biochemical and biophysical characteristics of light and heavy density hepatitis A virus particles: evidence HAV is an RNA virus // *J. Med. Virology* — 1978. — № 2. — P. 175–187.
25. Melnick J. Classification of hepatitis A virus as enterovirus type 72 and hepatitis B virus as hepadnavirus type 1 // *Intervirology* — 1982. — V. 18. — P. 105–106.
26. Minor P. Picornaviridae / Classification and nomenclature of viruses. Eds. R.I.B. Francki, C.M. Fauque, D.L. Knudson, F. Brown // *Arch. Virol.* — 1991. — Supl. 2. — P. 320–326.
27. Siegl G., Weitz M., Kronauer G. Stability of hepatitis A virus // *Intervirology* — 1984. — V. 22. — P. 218–226.
28. Sholtz E., Heinrich U., Flehmig B. Acid stability of hepatitis A virus // *J. Gen. Virology* — 1989. — V. 70. — P. 2481–2484.
29. Анджапаридзе А.Г. Гепатит А и сходный с ним по клинике и эпидемиологии гепатит «ни-А, ни-В»: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1987. — 48 с.
30. Hollinger F., Emerson S. Hepatitis A virus / *Fields' Virology*. Eds. D. Knipe, P. Howly. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — V. 1. — P. 911–947.
31. Stanway G., Brown F., Christian P., Hovi T., Huypijä T., King A.M.Q., Knowles N.J., Lemon S.M., Minor P.D., Pallansch M.A., Palmenberg A.C., Skern T. Family Picornaviridae / *Virus taxonomy. 8-th report of ICTV*. Eds. C. Fauquet, M. Mayo, J. Manilof, U. Desselberger, L.A. Ball. London: Elsevier Acad. Press, 2005. — P. 757–778.
32. Шахильдян И.В., Львов Д.К. Гепатит А / *Медицинская вирусология*. Под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2009. — С. 369–372.
33. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты. — М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2007. — С. 13–35.
34. Михайлов М.И. Вакцины против гепатита А / *Вакцины и вакцинация*. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — С. 456–471.

Контактная информация

Мамедов Мурад Киясович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики. Контактная информация: m.mamedov@inbox.ru; AZ1102, Баку, Азербайджан, ул. А. Магеррамова, 20С, кв. 83.

Михайлов Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии медицинских наук, 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.

Mamedov Murad Kiyasovich – DM, Ph.D., professor, deputy general director of National Center of Oncology of Azerbaijan Republic Ministry of Health. Contact information: m.mamedov@inbox.ru; AZ1102, Baku, Azerbaijan, A. Maharramov str., 20C, apt. 83.

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 Encephalitides» 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.

Применение принципов персонифицированной медицины в лечении больных вирусными гепатитами

Н.И. Громова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации;

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

Резюме. Персонифицированная медицина, как и медицина вообще, состоит из трех важнейших разделов – профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. Если персонифицированная профилактика заключается в определении рисков развития различных заболеваний, то персонифицированная диагностика является одним из важнейших разделов персонифицированной медицины, основанной на молекулярных методах исследования. Персонифицированная терапия позволяет индивидуализировать подбор лекарственных препаратов и схем лечения на основании проведенного современными методами обследования. Примером персонализированной терапии является выбор алгоритма ведения больных хроническими вирусными гепатитами и лечебной тактики по принципу «дорожной карты» в зависимости от характера ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: персонифицированная терапия, противовирусное лечение, полиморфизм гена IL28B, вирусологический ответ на лечение, лекарственная резистентность.

Application of personalized medicine principles for treatment of patients with viral hepatitis

N.I. Gromova

Federal State Budgetary Institution «Polyclinic № 1», Administration of President of the Russian Federation;

Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Abstract: personalized medicine as well as medicine in general consists of three fundamental sections – prevention, diagnostics and treatment of various diseases. If personalized preventive care involves the identification of disease development risks, then personalized diagnostics is one of the most important sections of personalized medicine, based on molecular research methods. Personalized therapy provides for personalization in choice of drugs and treatment regimen on the basis of examination by advanced methods. The example of personalized therapy is the choice of pattern of chronic viral hepatitis management and treatment policy on the «roadmap» principle, depending on the treatment response.

Keywords: personalized therapy, antiviral treatment, IL28B gene polymorphism, virologic response to treatment, drug resistance.

Персонифицированная, или предикативная (предупредительная), медицина – это прежде всего раннее выявление рисков возникновения какого-либо заболевания и определение оптимальной лечебной тактики у конкретного пациента. Такой подход всегда был свойственен российской медицинской школе и был сформулирован еще в XVIII веке в виде известного принципа – «лечить больного, а не болезнь».

Еще на заре медицинской науки было известно, что одни и те же заболевания у разных больных протекают по-разному, а одни и те же препараты могут быть неодинаково эффективны у различных пациентов. Достижения генетики и развитие методов молекулярной биологии позволили объяснить особенности течения заболевания и различия эффективности их лечения наличием индивидуальных особенностей генома каждого человека в сочетании с воздействием окружающих факторов, модифицирующих генетические вариации. Генетически обусловленные особенности метаболизма отдельных химических соединений у разных людей обуславливают различную степень эффективности лекарственных препаратов у пациентов с аналогичными патологическими состояниями.

Известно, что повышенные риски развития болезни Альцгеймера и некоторых онкологических заболеваний связаны с генетическими особенностями, передающимися по наследству. На этом основании стали возможны рекомендации не только расширения и совершенствования стандартной профилактики этих заболеваний, но и хирургического удаления здоровых органов-мишеней.

Впервые термин «персонализированная медицина» появился в названии монографии Кевала Джейна в 1998 г. Персонифицированная медицина, как и медицина вообще, состоит из трех важнейших разделов — профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний.

Персонифицированная профилактика заключается в определении рисков развития различных заболеваний – онкологических, эндокринных, психических, кардиологических, неврологических и др., а также в выявлении мутаций, кодирующих предрасположенность к развитию различных болезней. Кроме того, уже сейчас возможно выявление индивидуальной чувствительности к различным повреждающим факторам внешней среды, ток-

синам и микробным агентам. Персонифицированная профилактика позволяет рекомендовать пациентам с высоким уровнем опасности этих заболеваний проходить диспансеризацию в индивидуальном режиме с более частым проведением, например, рентгенографии легких, гастродуоденоскопии, маммографии или других инструментальных исследований, а также исследований ряда лабораторных показателей, в т. ч., например, онкологических маркеров. В сочетании с рекомендациями здорового образа жизни (отказ от курения, здоровое питание, исключение профессиональных вредностей) персонифицированная профилактика способна существенно снизить риск целого ряда патологических состояний.

Персонифицированная диагностика является одним из важнейших разделов персонифицированной медицины, основанной на молекулярных методах исследования и изучении специфических биологических соединений, выявление которых помогает с высокой точностью прогнозировать риски развития различных заболеваний.

М.А Пальцев в статье «Персонифицированная медицина» приводит пример диагностики при наследственной форме рака – ретинобластоме, для которой характерно появление в периоде внутриутробного развития плода или в первые 2–3 года жизни ребенка, а также быстрое метастазирование опухоли в соседние области и ткани. В НИИ молекулярной медицины Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова было проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование гена *RB1* человека, мутации которого обнаружены у 90% пациентов с различными формами ретинобластомы. Проведение диагностики у 200 пациентов и членов их семей позволило подтвердить наследственный характер мутаций более чем в 30% случаев, а также сделать вывод о возможности эффективного выявления предрасположенности к этой патологии [1].

Другим примером эффективной молекулярной диагностики является исследование гена *IL28B* у больных хроническим гепатитом С (ХГС), которое показало, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) после курса противовирусной терапии (ПВТ) препаратами интерферона и рибавирина ассоциирована с полиморфизмами этого гена [2]. У пациентов с СС

генотипом IL28B частота быстрого вирусологического ответа (БВО) и УВО в 2–3 раза выше, чем у пациентов с СТ и ТТ генотипами. Оценка вероятности развития УВО с помощью генетического исследования может учитываться при принятии решения о назначении ПВТ, однако не является основополагающей в этом вопросе, поскольку такая вероятность хотя и ниже, но имеется [3–5].

Персонализированная терапия означает индивидуализированный подбор лекарственных препаратов и схем лечения на основании проведенного современными методами обследования, в т. ч. с использованием методов молекулярной диагностики. Такой подход к лечению позволяет повысить эффективность проводимой терапии, в некоторых случаях — сократить сроки лечения, а значит, снизить стоимость терапии и уменьшить объем развивающихся побочных эффектов. Так, использование

Основы персонализированной терапии применяются при разработке индивидуальной лечебной тактики у больных ХГС. В целом ряде исследований показано, например, важное прогностическое значение сроков достижения вирусологического ответа (ВО) на фоне ПВТ больных ХГС для формирования УВО после ее окончания. У пациентов, достигших ВО на четвертой неделе лечения, эффективность ПВТ существенно выше, чем у больных с ВО в более поздние сроки лечения.

Так, нами было показано, что эффективность ПВТ у больных, достигших ВО через четыре недели лечения, составила 89,51%, тогда как в группе больных, у которых ВО развился от четвертой до 12-й недели лечения, эффективность ПВТ была ниже — 63,64% [6]. У пациентов с ВО, наступившим более чем через 12 недель комбинированной ПВТ, эффективность лечения была существенно ниже — 10% (рис. 1).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ РАЗВИТИЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

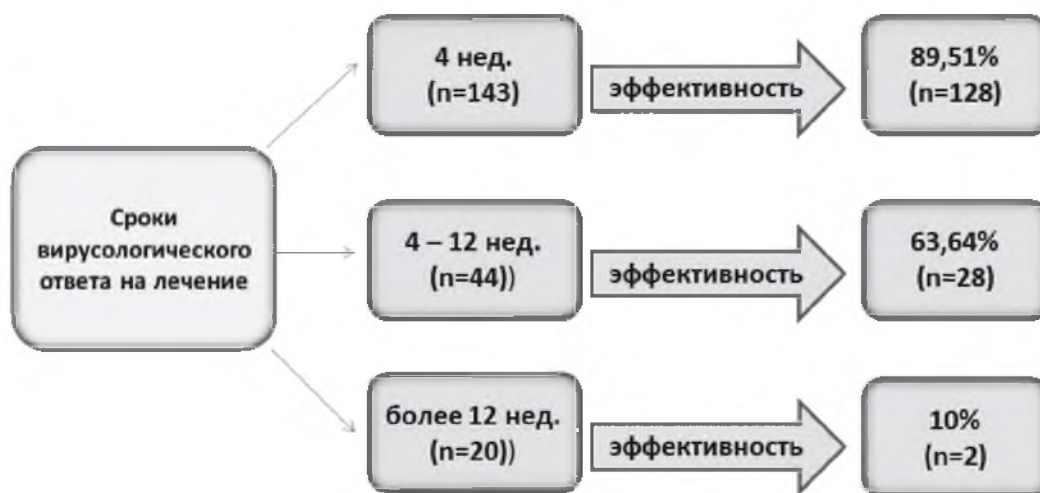


Рис. 1. Эффективность лечения в зависимости от сроков развития ВО

результатов исследования полиморфизма гена IL28B у больных ХГС позволяет сократить курс комбинированной ПВТ с применением дорогостоящих препаратов интерферона и рибавирина в случае достижения БВО на фоне проводимой терапии.

Кроме того, сроки достижения ВО достоверно влияли на частоту рецидивов заболевания после окончания ПВТ и число случаев отсутствия ответа на лечение с обратной коррелятивной связью, что продемонстрировано на рисунках 2 и 3 [6].

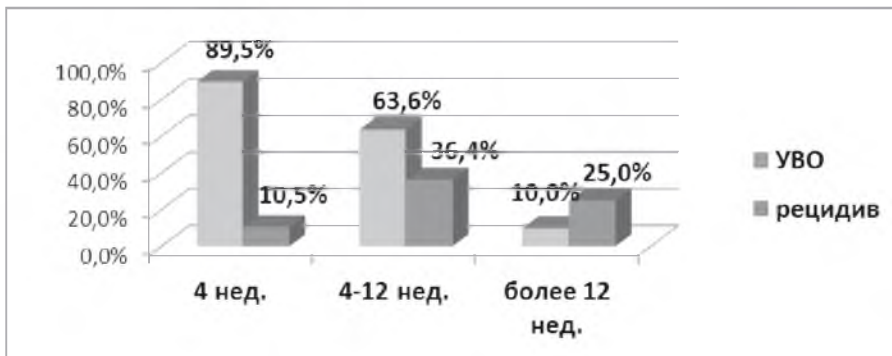
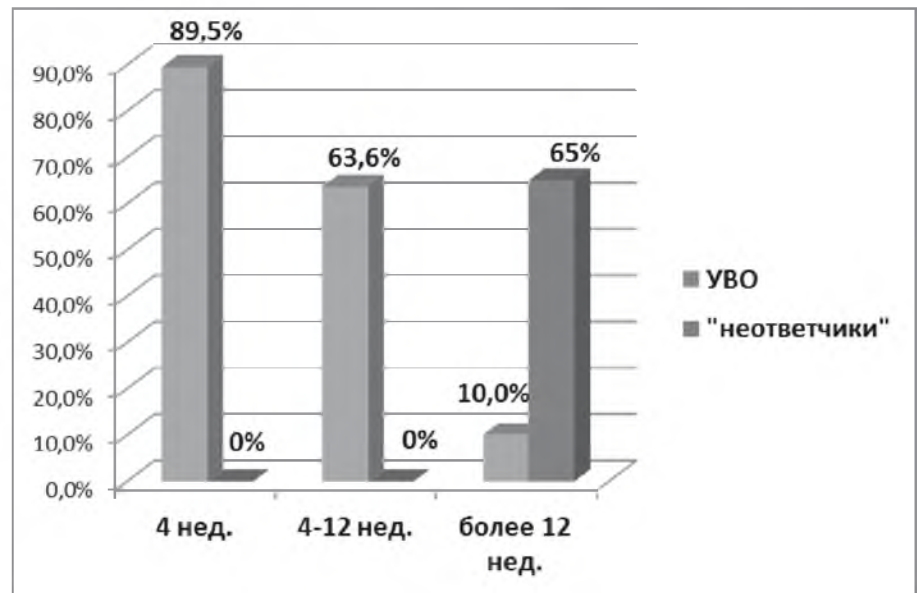


Рис. 2. Эффективность ПВТ и частота рецидивов заболевания в зависимости от сроков формирования ВО

Рис. 3. Эффективность ПВТ и частота случаев отсутствия ответа на лечение в зависимости от сроков формирования ВО



Другим важным аспектом персонализированной ПВТ является подбор лекарственных препаратов на основе изучения первичной и вторичной лекарственной резистентности возбудителей заболевания.

Так, длительное персистирование вируса гепатита В (ВГВ) и высокая частота развития спонтанных мутаций в вирусном геноме являются основой для селекции мутантных вариантов ВГВ, ассоциированных с формированием лекарственной устойчивости к ингибиторам обратной транскриптазы (ИОТ). Некоторые спонтанно происходящие мутации генома ВГВ могут получать селективное преимущество на фоне ПВТ. Однако мутации, связанные с лекарственной резистентностью, могут возникать и сохраняться в геноме ВГВ до начала проведения ПВТ ИОТ [7, 8]. Раннее выявление вариантов ВГВ с мутациями в гене полимеразы (Р-ген), ассоциированными с развитием лекарственной устойчивости, важно для пациентов, нуждающихся в терапии нуклеоз(т)идными аналогами. Длительная терапия аналогами нуклеозидов и нуклео-

тидов (нуклеоз(т)идов) ассоциирована с риском формирования лекарственной устойчивости и, как следствие, прогрессированием заболевания [9,10]. Для пациентов с высоким риском прогрессирования ГВ, особенно с коинфекцией ВИЧ, наиболее значимым становится раннее выявление таких вариантов ВГВ как до начала терапии нуклеоз(т)идными аналогами, так и в процессе лечения, когда вирусная нагрузка ВГВ может быть очень низкой и/или мутантные варианты ВГВ присутствуют в общей вирусной популяции в меньшей доле [11, 12].

В последние годы в целом ряде исследований были показаны новые возможности количественного определения уровня HBsAg для прогноза течения HBV-инфекции и оценки эффективности противовирусной терапии [13,14]. М. Brunetto с соавторами изучали связь между снижением уровня HBsAg и стойким ответом у HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В — ХГВ (n=386), получавших в течение 48 недель монотерапию пегилированным интерфероном-альфа-2а — ПегИФН-

альфа-2а (n=127), или комбинированное лечение ПегИФН-альфа-2а и ламивудином (n=137), или монотерапию ламивудином (n=122). Критериями УВО через 6 месяцев после окончания лечения были уровень ДНК HBV < 400 коп/мл или активность аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) < 30 ЕД/л. В течение трех лет после окончания лечения ответ оценивался на основании уровня ДНК HBV < 400 коп/мл и клиренса HBsAg [15]. Уровень HBsAg до лечения различался в зависимости от генотипа возбудителя и был наибольшим у больных с генотипами А и D ($4,11 \log_{10}$ МЕ/мл, и $3,85 \log_{10}$ МЕ/мл соответственно). К концу лечения выявлено снижение уровня HBsAg примерно на $1 \log_{10}$ в группах больных, получавших ПегИФН-альфа-2а, и отсутствие снижения уровня HBsAg — у пациентов, получавших только ламивудин. В группах больных, получавших ПегИФН-альфа-2а, к концу лечения доля пациентов со снижением уровня HBsAg до значения менее 100 МЕ/мл составила 21 и 17%, тогда как у пациентов, получавших монотерапию ламивудином, — 1%. Кроме того, в тех случаях, когда уровень HBsAg к концу лечения был менее 10 МЕ/мл или снижался более чем на $1 \log_{10}$, выявлена корреляция со стойким клиренсом HBsAg. Авторы делают вывод о том, что мониторинг уровня HBsAg в ходе ПВТ позволяет прогнозировать ответ на лечение ПегИФН-альфа-2а и оптимизировать стратегию лечения.

Таким образом, персонифицированная медицина в настоящий момент только начинает завоевывать позиции в современной науке о заболеваниях человека и находить в ней практическое применение. Тем не менее только персонифицированные диагностика, лечение и профилактика представляются перспективным путем развития медицины вообще и способны осуществить мечту практического здравоохранения об эффективной терапии большинства заболеваний человека.

Литература

1. Пальцев М.А. Персонифицированная медицина // Наука в России — 2011. — № 1. — С. 12-17.
2. Ge D.L., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., Heinzen E.L., Qiu P., Bertelsen A.H., Muir A.J., Sulikowski M., McHutchison J.G., Goldstein D.B. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature* — 2009. — Vol. 461. — P. 399–401.
3. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., Berg T., Weltman M., Abate M.L., Bassendine M., Spengler U., Dore G.J., Powell E., Riordan S., Sheridan D., Smedile A., Fragomeli V., Müller T., Bahlo M., Stewart G.J., Booth D.R., George J.L. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1100–1104.
4. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., Nakagawa M., Korenaga M., Hino K., Hige S., Ito Y., Mita E., Tanaka E., Mochida S., Murawaki Y., Honda M., Sakai A., Hiasa Y., Nishiguchi S., Koike A., Sakaida I., Imamura M., Ito K., Yano K., Masaki N., Sugauchi F., Izumi N., Tokunaga K., Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // *Nat. Gen.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1105–1109.
5. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J., Mueller T., Bochud M., Battegay M., Bernasconi E., Borovicka J., Colombo S., Cerny A., Dufour J.F., Furrer H., Günthard H.F., Heim M., Hirschel B., Malinverni R., Moradpour D., Müllhaupt B., Witteck A., Beckmann J.S., Berg T., Bergmann S., Negro F., Telenti A., Bochud P.Y. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1338–1345.
6. Громова Н.И. Сравнительная эффективность лечения больных хроническим гепатитом С пегилированными интерферонами альфа-2а и альфа-2b в сочетании с рибавирином // *Доказательная гастроэнтерология*—2012. — №2. — С. 3–8.
7. Colonna R., Rose R., Baldick C. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B // *Hepatol.* — 2006. — Vol. 44. — P. 1656–1665.
8. Guenther S., Fischer L., Pult I., Sterneck M., Will H. Naturally occurring variants of hepatitis B virus // *Adv. Vir. Res.* — 1999. — Vol. 52. — P. 25–37.
9. Younger M., Bathgate A., Hayes P. Review article: nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1211–1230.
10. Xu X.W., Chen Y.G. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2006. — Vol. 5. — P. 350–359.
11. Hann H., Gregory V., Dixon J., Barker K. A review of the one-year incidence of resistance to lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B // *Hepatol. Int.* — 2008. — Vol. 2. — P. 440–456.
12. Pas S.D., Fries E., De Man R.A., Osterhaus A.D., Niesters H.G. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 2897–2901.
13. Korevaar A., Moucari R., Asselah T., Olivier L., Boyer N., Martinot-Peignoux M. High rates of HBsAg seroconversion on chronic hepatitis B patients responding to interferon therapy, a long term follow-up study (abstract) // *Hepatol.* — 2007. — Vol. 46. — 679A.
14. Manesis E., Hadziyannis E., Angelopoulou O., Hadziyannis S. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B, a clue from serum HBsAg level // *Antivir. Therapy* — 2007. — Vol. 12. — P. 73–82.
15. Brunetto M.R., Moriconi F., Bonino F., Lau G.K., Farci P., Yurdaydin C., Piratvisuth T., Luo K., Wang Y., Hadziyannis S., Wolf E., McCloud P., Batrla R., Marcellin P. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B // *Hepatol.* — 2009. — Vol. 49 — P. 1141–1150.

Контактная информация

Громова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая отделением инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отделения вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: gromovamail@mail.ru; 119002, Москва, ул. Сивцев Вражек, д. 26/28.

Gromova Natalya Ivanovna – M.D., Ph.D., chief of infectious diseases department of Federal State Budgetary Institution Polyclinic № 1, Administration of President of the Russian Federation; leader researcher of viral hepatitis department of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: gromovamail@mail.ru; 119002, Moscow, Sivtsev Vrajhek per., 26/28.

Перспективы терапии цирроза печени мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга. Первый опыт

С.П. Лукашик¹, В.М. Цыркунов², Я.И. Исайкина³, О.Н. Романова³, А.Т. Шиманский³,
О.В. Алейникова³, Р.И. Кравчук²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск;

²Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно;

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования: обсудить характеристики мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и перспективы их использования, в том числе на примере результатов собственного клинического исследования по лечению вирусассоциированного цирроза печени HCV-этиологии.

Результаты: цирроз печени (ЦП), формирующийся при прогрессировании хронических гепатитов, в том числе вирусной этиологии, остается одной из основных причин смерти. Единственным эффективным способом терапии для сохранения жизни таких больных является пересадка печени, что не всегда возможно в связи с нехваткой донорских органов. Складывающаяся ситуация формирует новые стратегии лечения, к которым относится клеточная терапия с использованием МСК, обладающих высокой пластичностью, низкой иммуногенностью и способностью к направленной миграции. В экспериментальных моделях показаны механизмы воздействия МСК по ограничению прогрессирования фиброза печени и стимуляции процессов регенерации. В клинических исследованиях отмечается хорошая переносимость и относительная безопасность введения аутологичных МСК, а также положительные эффекты, характеризующиеся улучшением синтетической функции печени, уменьшением класса тяжести цирроза по шкалам Чайлд-Пью и MELD, снижением уровня общей смертности. Приводятся результаты собственного проспективного пилотного исследования с применением аутологичных МСК из костного мозга у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени.

Заключение: МСК способны оказывать множественные синергичные воздействия на звездчатые клетки Ито, уменьшать воспалительный процесс в ткани печени и ремоделировать процессы фиброгенеза. Для объективного подтверждения клинических преимуществ метода, оценки долгосрочной эффективности и безопасности применения МСК, а также выработки рациональных стратегий необходимы дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: цирроз печени, мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, трансплантационная терапия.

Prospects of therapy of liver cirrhosis by mesenchymal bone Marrow stem cells. First experience

S.P. Lukashyk¹, V.M. Tsyrukunov², Y.I. Isaikina³, O.N. Romanova³, A.T. Shymanski³,
O.V. Aleinikova³, R.I. Krauchuk²

¹Belorussian State Medical University, Minsk;

²Grodno State Medical University, Grodno,

³State Institution "Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology", Minsk, Republic of Belarus

Aim: to discuss the mesenchymal stem cells (MSCs) characteristics and prospects of their use, including for example the results of our own clinical studies for the treatment of HCV-associated liver cirrhosis.

Results: liver cirrhosis, which is formed in the progression of chronic hepatitis, including viral etiology remains one of the major causes of death. The only effective method of lifesaving therapy for these patients is liver transplantation, which is not always possible due to the shortage of donor organs. The emerging situation creates new treatment strategies, which include cell therapy using MSCs which have high potential for differentiation, low immunogenicity and the capacity for directional migration. In experimental models MSCs mechanisms of action are shown to limit the progression of liver fibrosis and stimulation of regeneration processes. In clinical studies good tolerability and relative safety of administration of autologous MSCs have reported as well as the positive effects on liver synthetic function, a decrease in the severity of cirrhosis on class Child-Pugh and MELD, reduction in overall mortality are shown. The results of our own prospective pilot study using autologous MSCs from bone marrow in patients with HCV-associated liver cirrhosis are described.

Conclusion: MSCs can exert multiple synergistic effects on the hepatic stellate cells, reduce inflammation in the liver tissue remodeling processes and fibrogenesis. For objective evidence of the clinical benefits of the method, evaluation of long-term efficacy and safety of MSCs, as well as developing rational strategies, further clinical studies are required.

Key words: cirrhosis of the liver, mesenchymal stem cells of bone marrow, transplant therapy.

Цирроз печени (ЦП), формирующийся при прогрессировании хронических гепатитов, в том числе вирусной этиологии, остается одной из основных причин смерти. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в Европе ЦП обуславливает 1,8% всех случаев смерти и около 170000 случаев смерти ежегодно [1].

В Республике Беларусь за период 1987–2012 г. количество протоколов вскрытий, в которых зафиксированы признаки фиброза / ЦП, увеличилось с 4,6 до 14,5%. Среди умерших мужчины составили 62,8% (средний возраст — 49,2 года), женщины — 37,2% (средний возраст — 59,3 года); в трудоспособном возрасте умерли 77,6% мужчин и 55,2% женщин [2].

Актуальной задачей остается лечение больных с ЦП. Единственным эффективным способом терапии для сохранения жизни таких больных является пересадка печени, что не всегда возможно в связи с нехваткой донорских органов.

Складывающаяся ситуация формирует новые стратегии лечения, к которым относится клеточная терапия. К концу 2012 г. было зарегистрировано более 170 клинических испытаний по применению стволовых клеток при заболеваниях печени, демонстрирующих возмож-

ность положительного влияния цитотерапии на основные механизмы прогрессирования патологического процесса в печени [3]. Многие из них описывают терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Учитывая низкую иммуногенность и способность к направленной миграции, МСК в последние годы стали предметом интенсивных исследований в качестве потенциальных клеточных кандидатов для стимуляции репарации различных тканей, в том числе печени. В клинических исследованиях показано, что при лечении МСК отмечаются их хорошая переносимость, безопасность, положительные терапевтические эффекты, а также снижение уровня общей смертности [4–8].

В настоящей статье представлены характеристики МСК и обзор перспектив их использования, а также результаты собственного клинического исследования по лечению вирусассоциированного ЦП HCV-этиологии.

Пластичность мезенхимальных стволовых клеток

Клетки стромального микроокружения характеризуются очень высокой пластичностью, т. е. способностью в своей дифференцировке преодолевать барьеры линейной специфичности,

приобретая профиль экспрессии и функциональный фенотип, характерные для клеток других тканей. Их пластичность в пределах мезенхимальной ткани получила название ортодоксальной [9]. Однако МСК могут проявлять и так называемую неортодоксальную пластичность: при культивировании с использованием определенных стимуляторов они способны дифференцироваться в клетки печени, почек, поджелудочной железы, нервной ткани, обладающие не только характерным фенотипом, но и соответствующей функциональной активностью. Таким образом, МСК, принадлежащие к мезодермальному эмбриональному ростку, в своей дифференцировке способны преодолевать барьеры эмбрионального развития, превращаясь в клетки тканей, происходящих из эктодермального (нервная ткань) и эндодермального (печень, поджелудочная железа, мочевыводящие пути) эмбриональных ростков [10–12]. Это положило начало новой эре использования МСК в цитотерапии болезней, не связанных с органами кроветворения.

Одним из побудительных мотивов широкого использования МСК явилось и то, что эти клеточные элементы легко выделить из различных тканей организма и быстро увеличить их количество в относительно несложных условиях культивирования. Так, при культивировании МСК в средах, содержащих специфические стимуляторы дифференцировки печеночных клеток или при их совместном культивировании с гепатоцитами (такие маркеры гепатоцитов, как транскрипционные факторы — c/EBP β и HNF4 α), клетки приобретают полигональную форму, а также способность секретировать альбумин и альфа-фетопротейн [13–15]. При введении МСК интрапортально мышам с экспериментальным ЦП их генетические маркеры обнаруживаются в клетках печени (до 16% гепатоцитов содержат маркеры МСК), что сопровождается улучшением функции органа и общего состояния экспериментальных животных [14,15].

Способность мезенхимальных стволовых клеток ограничивать прогрессирование фиброза печени

На данном этапе существуют экспериментальные исследования с применением МСК при фиброзе печени, авторы которых высказали предположение о возможности МСК оказывать

значительное влияние на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса [16,17].

Опубликованы данные, указывающие на способность МСК взаимодействовать со звездчатыми клетками Ито (ЗКИ), которые при вирусном поражении являются основным источником фибриллярных коллагенов и других экстрацеллюлярных матриксных протеинов, входящих в состав фиброзной ткани. Известно, что в условиях развившегося воспалительного процесса ЗКИ претерпевают фенотипические изменения и переходят от состояния покоящихся, ретиноидзапасающих клеток, к пролиферирующим, миофибробластоподобным, экспрессирующим α -гладкомышечный актин [3,18,19]. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что МСК могут оказывать множественные синергичные воздействия на состояние и функциональную активность ЗКИ: ингибировать активированные клетки, предотвращать их новую активацию и/или модулировать эффекты ЗКИ.

Ингибирующее действие МСК на пролиферативную и фиброгенную функции активированных ЗКИ сопровождается значительным уменьшением депозитов экстрацеллюлярных матриксных протеинов (ЭМП) в ткани печени [20–23]. Лежащие в основе этого механизмы объясняются паракринным влиянием МСК через интерлейкин-10 (ИЛ-10), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и гепатоцитарный фактор роста. В то же время установлено, что активированные ЗКИ сами могут выделять ИЛ-6, индуцирующий секрецию ИЛ-10 мезенхимальными клетками, предполагая динамическое взаимодействие клеток в сложившемся микроокружении [24].

Установлено, что процессы фиброгенеза и фибролиза находятся в динамическом равновесии во многом благодаря сбалансированному взаимодействию между матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИММП) — те и другие экспрессируются ЗКИ. При благоприятных условиях спонтанного разрешения фиброза у пациентов с ЦП было продемонстрировано увеличение апоптоза ЗКИ, снижение экспрессии ТИММП и увеличение активности коллагеназы. Такая корреляция подчеркивает потенциальную роль ТИММП в регулировании выживаемости ЗКИ. В исследова-

нии *in vitro* было показано, что ТИММП-1 способен ингибировать апоптоз ЗКИ через эффекты торможения на ММП [25]. Этот же механизм был исследован *in vivo* на модели крыс с инфарктом миокарда. Было отмечено, что после проведения трансплантации МСК в инфарктированном миокарде наблюдается значительное снижение экспрессии ТИММП-1, коллагена I и III, трансформирующего фактора роста- β 1 и улучшение функционального состояния миокарда по сравнению с контролем [26]. Теоретически подобные модулирующие молекулярные изменения могут происходить и в ткани печени, значительно улучшая механизмы репарации. Так, показано, что большинство молекул, секретируемых МСК и связанных с фиброгенезом, являются анти-фиброгенными, что указывает на способность клеток участвовать в деградации ЭМП. Однако тонкий механизм такого явления сложен и пока до конца не изучен.

Рядом исследователей были продемонстрированы доказательства способности МСК предупреждать переход ЗКИ от состояния покоя к состоянию активности («профилактическое» действие МСК). Так, в условиях эксперимента *in vitro* (в ко-культуре МСК и ЗКИ) количество ЗКИ в фазе G0 клеточного цикла увеличивалось, а в фазе S — уменьшалось [23].

Способность мезенхимальных стволовых клеток улучшать процессы регенерации в печени

Это еще одна важная цель цитотерапии. Уменьшение воспаления и количества ЭМП может быть основой для активации регенерации гепатоцитов. С одной стороны, МСК после трансплантации способны уходить из-под иммунного контроля, с другой — продемонстрирована их иммуномодулирующая и противовоспалительная активность, в основе которой лежат как паракринный эффект МСК, так и межклеточные взаимодействия между МСК и иммунными клетками [7, 8]. В модели на крысах показано, что введение бессывороточной концентрированной среды после выращивания на ней МСК способствовало значительному выживанию животных с острой печеночной недостаточностью. Авторы наблюдали дозозависимый эффект в выживании крыс и указали на необходимость использования оптимальной терапевтической концентрации клеток [27, 28].

Механизмы воздействия МСК на процессы регенерации печени и возможности применения этого направления при ЦП требуют уточнения, так как в результатах экспериментальных исследований имеются некоторые противоречия. Существуют работы, демонстрирующие, что МСК в ткани печени способны приобретать миофибробластный фенотип и секретировать молекулы, проявляющие профиброгенную активность [29–31]. Объяснением неоднозначности полученных результатов могут служить различия в использовавшихся экспериментальных моделях и методологических подходах. Кроме того, можно предположить, что варибельность дифференцировки и эффектов МСК зависит от характера поражения печени, сроков цитотрансплантации, а также характеристик микросреды, оказывающих влияние на хоминг и приживание МСК в ткани печени. Для уточнения механизмов взаимодействия, происходящих в патологически измененной печени после трансплантации МСК, необходимо проведение дальнейших исследований.

Клиническое применение стволовых клеток костного мозга для лечения цирроза печени

Переход от доклинического этапа к клиническому применению стволовых клеток у пациентов с фиброзом / ЦП вызвал большой интерес. В настоящее время существует несколько клинических исследований по лечению ЦП стволовыми клетками костного мозга. Однако все они проведены на небольшом количестве пациентов, различаются по использованным видам клеток и технологиям цитотрансплантации.

S. Terai и соавт. для лечения девяти пациентов с декомпенсированным ЦП использовали аутологичные клетки костного мозга, которые вводили в периферическую вену. Через 24 недели от начала терапии в биохимическом анализе крови наблюдалось увеличение общего белка и альбуминов, уменьшение альфа-фетопротеина и степени тяжести ЦП по шкале Чайлд-Пью, а также снижение экспрессии ядерного антигена клеточной пролиферации при биопсии печени [32].

Позднее, в 2007 г., M. Mohamadnejad и соавт. провели два исследования с включением пациентов с декомпенсированным ЦП. В первом из них аутологичные МСК костного мозга вводили в периферическую вену пациентов, что

дало возможность наблюдать улучшение функции печени (снижение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), уменьшение количества баллов MELD) и сделать выводы об эффективности и безопасности исследования [5]. Во втором своем исследовании для лечения пациентов с декомпенсированным ЦП авторы использовали трансплантацию CD34+ стволовых клеток костного мозга, вводя их через печеночную артерию, но не получили аналогичных оптимистических результатов [33]. Кроме того, было сделано заключение о небезопасности процедуры доставки CD34+ клеток таким путем.

Исследование P. Kharaziha с соавт., в которое были включены восемь пациентов с терминальной стадией ЦП различной этиологии (4 — в исходе HBV-инфекции, 1 — в исходе HCV-инфекции, 1 — алкогольной этиологии, 2 — криптогенных ЦП) показало, что введение МСК является безопасным и эффективным методом терапии для лечения терминальной стадии ЦП, т. к. после введения аутологичных МСК все пациенты имели хорошее самочувствие и улучшение функции печени [34].

Собственный опыт применения стволовых клеток костного мозга для лечения цирроза печени

Учитывая важность описываемой патологии, авторы настоящей статьи провели собственное проспективное пилотное клиническое исследование с применением аутологичных МСК костного мозга для оценки влияния МСК, полученных из костного мозга и имплантированных в паренхиму печени, на процессы фиброгенеза / фибролиза и регенерации в ткани печени у пациентов с HCV-ассоциированным ЦП.

При планировании исследования на основании знаний о структуре и результатов доклинических и предыдущих клинических испытаний нами проведена коррекция некоторых принципиальных составляющих для нивелирования их негативного влияния на объективность получаемых данных и более точную оценку результатов терапии.

После утвержденного протокола исследования комитетом по этике в исследование включены шесть пациентов (три мужчины и три женщины) с HCV-ассоциированным ЦП класса В и С по Чайлд-Пью (средний возраст — 44,5±2,7 года). Всем пациентам проводили общеклинические

и биохимические анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, исследование крови на маркеры вирусов гепатитов (HBsAg, anti-HCV, HCV RNA), пункционную биопсию печени (ПБП).

Для получения аутоотрансплантата МСК применяли технологию [35], модификация которой заключалась в трехкратной отмывке поверхности флакона с адгезированными клетками через 48 часов после начала культивирования мононуклеарных клеток костного мозга с целью минимизации возможной контаминации клетками крови с вирусной инфекцией. Мононуклеарные клетки выделяли из костного мозга пациента, который в объеме 40–60 мл получали посредством пункции (под анестезией) за 35–45 дней до планируемой инфузии МСК, и в концентрации $1-2 \times 10^6$ /мл переносили во флаконы для последующего культивирования в CO₂ инкубаторе. Выполняли несколько пассажей, при которых МСК наращивали *in vitro* в среде IMDM с 10% ЭТС (Sigma, США), 2 mM L-глутамина и 10⁻⁴ M 2-меркаптоэтанола до нужного объема в зависимости от массы тела пациента. Клетки, снятые с поверхности культуральных флаконов последнего пассажа дважды отмывали в физиологическом растворе и переносили в 5 мл NaCl для дальнейшей инфузии пациенту. Принадлежность полученных данным методом клеток к МСК подтверждали наличием поверхностных маркеров CD105+, CD90+, CD73+. Обязательным требованием являлось исследование МСК из каждого пассажа на стерильность по всему спектру возможной бактериальной и вирусной контаминации.

Для анализа жизнеспособности клетки окрашивали 0,4%-ным раствором трипанового синего. Рассчитывали коэффициент жизнеспособности клеток (в процентах от общего числа подсчитанных клеток).

Выбор способа трансплантации

Применен метод внутривенной трансплантации МСК в ткань печени: под контролем УЗИ вводили 5 мл взвеси МСК из расчета 1×10^6 /кг массы тела — по 1 мл в 5 точек. Преимуществом предложенного способа, по нашему мнению, является его относительная безопасность, воздействие МСК на определенные участки органа, устранение возможности хоминга клеток за пределы ткани печени. Последнее важно с точки зрения объективизации результатов и точности интерпретации полученных при контрольном

морфологическом исследовании биоптатов, забранных из того же участка печени, куда вводились МСК.

Критерии оценки эффективности трансплантации

В шкалу оценки нами было введено морфологическое исследование биоптата печени, которое до сих пор считается золотым стандартом диагностики хронических гепатитов и ЦП. Эффективность оценивали в динамике с интервалом в 6 мес.

Наряду с рутинным морфологическим определением степени активности и стадии хронизации использованы методы иммуногистохимической (ИГХ) оценки изменений в печени, позволяющие оценить активацию миофибробластов по экспрессии альфа-гладкомышечного актина (α -SMA) и феномен «капилляризации» синусоидов по экспрессии CD34+. Для проведения иммуногистохимического исследования биоптаты печени фиксировали в 10%-ном нейтральном растворе формалина и заливали в парафин по стандартной методике. В последующем использовали коммерческие антитела к антигенам CD34+ и α -SMA («Dako», Дания).

Кроме того, в шкалу оценки эффективности результатов терапии МСК нами введено

электронномикроскопическое (ЭМ) исследование биоптата, что позволило выявить многие процессы, происходящие в печени на ультраструктурном уровне. ЭМ изучение проводили в биоптатах печени, фиксированных 1%-ным раствором четырехоксида осмия на 0,1 М буфере Миллонига и 2,5% растворе глutarового альдегида на 0,1 М буфере Миллонига [36]. Изготовленные ультратонкие срезы контрастировали 2% раствором уранилацетата на 50% метаноле [37] и цитратом свинца по E.S. Reynolds [38]. ЭМ препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (Япония) при увеличении 10000–40000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Изображения фотографировали вмонтированной цифровой камерой Olympus MegaView III (Германия).

Клиническая оценка общего состояния пациентов показала улучшение самочувствия уже через месяц после трансплантации МСК. Через 6 мес. отмечалось улучшение функциональных проб печени: снижение активности АЛТ и содержания билирубина. Морфологическое исследование биоптатов печени до лечения и через 6 месяцев после трансплантации выявило активацию процессов фибролиза и регенерации гепатоцитов, что продемонстрировано на рисунках 2–5 (случай ЦП у пациента Д.).

1-я группа пациентов с ЦП	2-я группа пациентов с ЦП	3-я группа пациентов с ЦП
n=6 ПБП Внутрипаренхимальное введение МСК	n=6 Амбулаторное динамическое наблюдение 5 мес.	n=6 Оценка результатов терапии на 6 мес. ПБП
Осмотры 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 мес.		

Рис. 1. Общая схема дизайна исследования

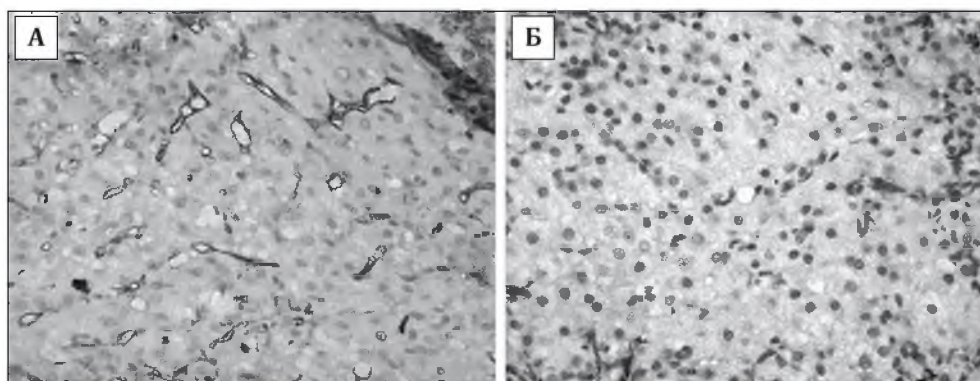


Рис. 2. Капилляризация синусоидов. А — до трансплантации МСК: выраженная капилляризация синусоидов. ИГХ: CD34+. x 400. Б — через 6 мес. после трансплантации МСК: слабо выраженная капилляризация синусоидов. ИГХ: CD34 + x 400

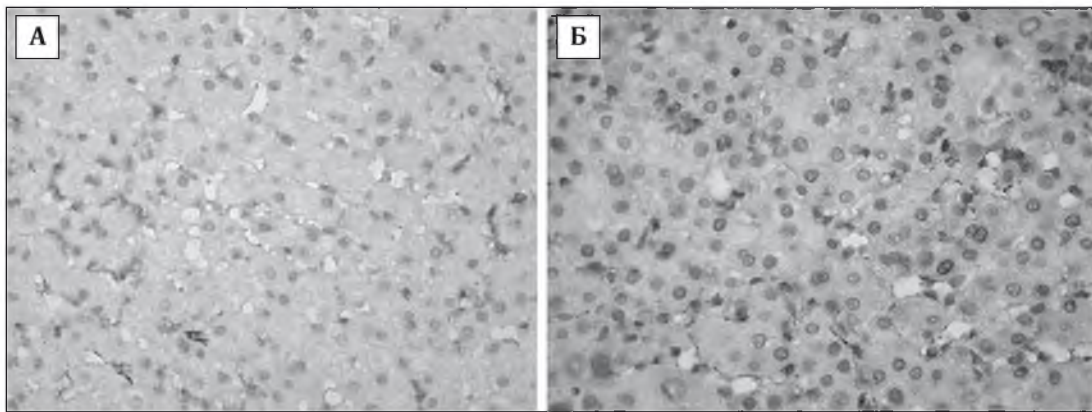


Рис. 3. Активация миофибробластов. А — до трансплантации МСК: умеренно выраженная: ИГХ: α -SMA x 400. Б — через 6 месяцев после трансплантации МСК: слабо выраженная: ИГХ: α -SMA x 400

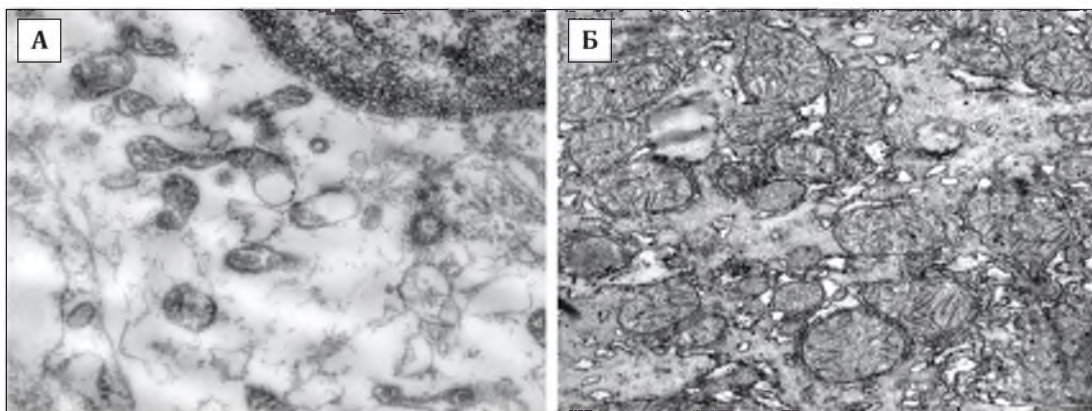


Рис. 4. Состояние митохондрий гепатоцитов. А — до трансплантации МСК: митохондрии с атипизмом форм, редукцией крист, конденсированным матриксом, отслоением наружной мембраны, образованием пузырей x 10000. Б — через 6 мес. после трансплантации МСК: митохондрии многочисленные, гипертрофированные, с диффузной локализацией, полиморфизмом, делящиеся, с многочисленными кристами x 10000

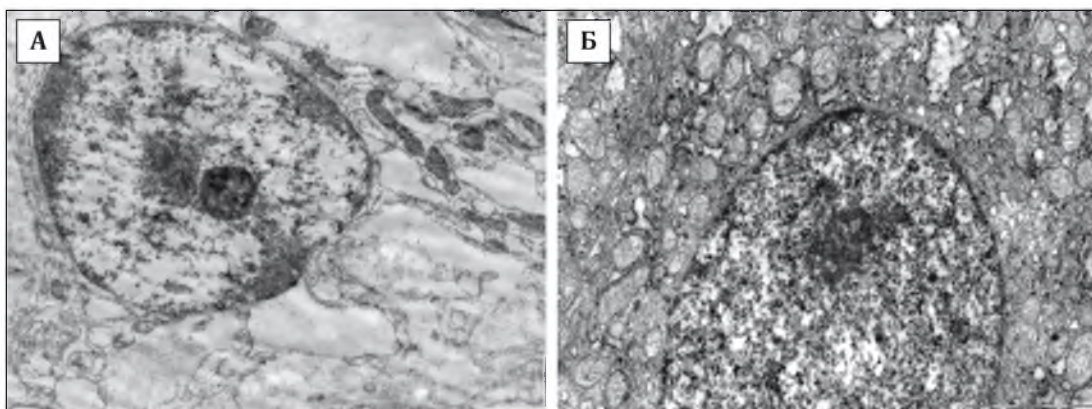


Рис. 5. Ядра гепатоцитов. А — до трансплантации. Ядро гепатоцита округлой формы. Маргинация хроматина. Компактное ядрышко с преимущественно фибриллярным компонентом. Вакуольная дистрофия в цитоплазме гепатоцита x 10000. Б — через 6 мес. после трансплантации МСК. Ядро гепатоцита овальной формы. Ядрышко с преимущественно гранулярным компонентом x 15000

В процессе введения МСК и на протяжении всего периода наблюдения ни у кого из пациентов осложнений не наблюдалось.

Таким образом, продемонстрировано, что МСК костного мозга могут *in vitro* проходить процесс дифференцировки в гепатоцитоподобные клетки, обладающие морфологией, характерной для гепатоцитов. Терапевтическое использование интрапаренхимальных инъекций МСК является безопасной процедурой, может улучшить функциональное состояние печени, ускорить репаративные процессы в гепатоцитах и уменьшить количество ЭМП в ткани печени у пациентов с ЦП.

Заключение

Проведенные к настоящему времени позитивные клинические исследования при лечении декомпенсированного цирроза печени могут открыть новые возможности для лечения этого мало курабельного заболевания и позволяют планировать дальнейшее расширение контингента больных с целью продолжения испытаний. Доказана хорошая переносимость и безопасность введения МСК при лечении патологии печени. Следующий этап должен предусматривать модификацию доз, кратности и путей введения с последующей оценкой эффективности и безопасности использования МСК.

Литература

- Zatonski W.A., Sulkowska U., Manczuk M., Rehm J., Boffetta P., Lowenfels A.B., La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe // *Eur. Ad. dict. Res.* – 2010. – Vol. 16. – P. 193–201.
- Актуальные вопросы гепатологии: материалы 10-го межд. симпозиума гепатологов Беларуси / под ред. В.М. Цыркунова. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – 172 с.
- Forbes S.J., Newsome P.N. New horizons for stem cell therapy in liver disease // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 496–499.
- Friedman S.L. Evolving challenges in hepatic fibrosis // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 425–436.
- Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Mohyeddin-Bonab M., Bagheri M., Bashtar M., Ghanaati H., Baharvand H., Ghavamzadeh A., Malekzadeh R. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis // *Arch. Iran Med.* – 2007. – Vol. 10. – P. 459–466.
- Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 726–736.
- Zhang L., Theise N., Chua M., Reid L.M. The stem cell niche of human livers: symmetry between development and regeneration // *Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1598–1607.
- Zhang Z., Lin H., Shi M., Xu R., Fu J., Lv J., Chen L., Lv S., Li Y., Yu S., Geng H., Jin L., Lau G.K., Wang F.S. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 112–120.
- Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P. Bone marrow stromal stem cells, nature, biology, and potential applications // *Stem Cells* – 2001. – Vol. 19. – P. 180–192.
- Владимирская Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии // *Онко-гематол.* – 2007. – № 1. – С. 4–16.
- Makino S., Fukuda K., Miyoshi S., Konishi F., Kodama H., Pan J., Sano M., Takahashi T., Hori S., Abe H., Hata J., Umezawa A., Ogawa S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro* // *J. Clin. invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 697–705.
- Beltrami A.P., Urbanek K., Kajstura J., Yan S.M., Finato N., Bussani R., Nadal-Ginard B., Silvestri F., Leri A., Beltrami C.A., Anversa P. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1750–1757.
- Talens-Visconti R., Bonora A., Jover R. Hepatogenic differentiation of human mesenchymal stem cells from adipose tissue in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 5834–5845.
- Luk J.M., Wang P.P., Lee C.K., Wang J.H., Fan S.T. Hepatic potential of bone marrow stromal cells: development of *in vitro* coculture and intra-portal transplantation models // *J. Immunol. Methods* – 2005. – Vol. 305. – P. 39–47.
- Seo M.J., Suh S.Y., Bae Y.C., Jung J.S. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage *in vitro* and *in vivo* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 328. – P. 258–264.
- Aziz M.T.A., Atta H.M., Mahfouz S., Fouad H.H., Roshdy N.K., Ahmed H.H., Rashed L.A., Sabry D., Hassouna A.A., Hasan N.M. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on experimental liver fibrosis // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40. – P. 893–899.
- Fang B., Shi M., Liao L., Yang S., Liu Y., Zhao R.C. Systemic infusion of FLK1+ mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice // *Transplant.* – 2004. – Vol. 78. – P. 83–88.
- Лукашик С.П., Цыркунов В.М., Андреев В.П., Кравчук Р.И., Абакарова В.А. Патогенетическая роль популяции звездчатых клеток Ито и клеточных коопераций в формировании фиброза при хроническом гепатите С // *Инфекционные болезни.* – 2010. – 8 (2) – С. 7–12.
- Friedman S.L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88. – P. 125–172.
- Asai K., Tamakawa S., Yamamoto M., Yoshie M., Tokusashi Y., Yaginuma Y., Kasai S., Ogawa K. Activated hepatic stellate cells overexpress p75 NTR after partial hepatectomy and undergo apoptosis on nerve growth factor stimulation // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26. – P. 295–303.
- Chen X., Li Y., Wang L., Katakowski M., Zhang L., Chen J., Xu Y., Gautam S.C., Chopp M. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production // *Neuropathol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 275–279.
- Trim N., Morgan S., Evans M., Issa R., Fine D., Afford S., Wilkins B., Iredale J. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156. – P. 1235–1243.
- Zhao D.C., Lei J.X., Chen R., Yu W.H., Zhang X.M., Li S.N., Xiang P. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rat // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 3431–3440.

24. Parekkadan B., van Poll D., Megeed Z., Kobayashi N., Tilles A.W., Berthiaume F., Yarmush M.L. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells // *Biochem. Bio-phys. Res. Commun.* — 2007a. — Vol. 363. — P. 247–252.
25. Murphy F.R., Issa R., Zhou X., Ratnarajah S., Nagase H., Arthur M.J., Benyon C., Iredale J.P. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 11069–11076.
26. Xu X., Xu Z., Xu Y., Cui G. Effects of mesenchymal stem cell transplantation on extracellular matrix after myocardial infarction in rats // *Corn. Artery. Dis.* — 2005. — Vol. 16. — P. 245–255.
27. Долгих М.С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток // *Биомедицинская химия* — 2008. — № 4. — С. 376–391.
28. Parekkadan B., van Poll D., Sukanuma K., Carter E.A., Berthiaume F., Tilles A.W., Yarmush M.L. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure // *PLoS One.* — 2007. — Vol. 7. — P. 1018–1028.
29. Carvalho A.B., Quintanilha L.F., Dias J.V., Paredes B.D., Mannheimer E.G., Carvalho F.G., Asensi K.D., Gutflen B., Fonseca L.M., Resende C.M., Rezende G.F., Takiya C.M., de Carvalho A.C., Goldenberg R.C. Bone marrow multipotent mesenchymal stem cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury // *Stem Cells.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1307–1314.
30. Di Bonzo L.V., Ferrero I., Cravanzola C., Mareschi K., Rustichell D., Novo E., Sanavio F., Cannito S., Zamara E., Bertero M., Davit A., Francica S., Novelli F., Colombatto S., Fagioli F., Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential // *Gut* — 2008. — Vol. 57. — P. 223–231.
31. Russo F.P., Alison M.R., Bigger B.W., Amofah E., Florou A., Amin F., Bou-Gharios G., Jeffery R., Iredale J.P., Forbes S.J. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis // *Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1807–1821.
32. Terai S., Ishikawa T., Omori K., Aoyama K., Marumoto Y., Urata Y., Yokoyama Y., Uchida K., Yamasaki T., Fujii Y., Okita K., Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy // *Stem Cells.* — 2006. — Vol. 24. — P. 2292–2298.
33. Mohamadnejad M., Namiri M., Bagheri M., Hashemi S.M., Ghaanaati H., Zare Mehrjardi N., Kazemi Ashtiani S., Malekzadeh R., Baharvand H. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 3359–3363.
34. Kharaziha P., Hellstrom P.M., Noorinayer B., Farzaneh F., Aghajani K., Jafari F., Telkabadi M., Atashi A., Honardoost M., Zali M.R., Soleimani M. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 1199–1205.
35. Способ экспансии мезенхимальных стволовых клеток: пат. 11560 Респ. Беларусь от 10.27.2008 / Я. И. Исайкина, О.В. Олейникова: заявитель Респ. науч.-практ. центр детской онкологии и гематологии. — № а20070657; заяв. 31.05.2007; опубл. 25.02.2009 // *Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці.* — 2009. — № 1. — С. 93.
36. Millonig G.A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation // *J. Appl. Physics.* — 1961. — Vol. 32. — P. 1637–1643.
37. Watson M.L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals // *J. Biophys. Biochem. Cyt.* — 1958. — Vol. 4. — P. 475–478.
38. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // *J. Cell. Biol.* — 1963. — Vol. 17. — P. 208–212.

Контактная информация

Лукашик Светлана Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Контактная информация: Svetlanalukashik@mail.ru; 220116, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Дзержинского, д. 83.

Цыркунов Владимир Максимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Контактная информация: tvm111@mail.ru; Республика Беларусь, 230015, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

Исайкина Янина Ивановна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной биотехнологии и цитотерапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Контактная информация: yaninai@mail.ru; Республика Беларусь, 223053, Минская обл., Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43.

Lukashyk Svetlana Petrovna — PhD, assistant of professor of infection diseases department of Belarusians state medical university. Contact information: Svetlanalukashik@mail.ru; 220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinsky street, 83.

Tsirkunov Vladimir Maksimovich — MD, professor, head of the infectious diseases department of Grodno state medical university. Contact information: tvm111@mail.ru; 230015, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo street, 80.

Isaikina Yanina Ivanovna — cand, head of the laboratory cell biotechnology and tsitoterapii of the State Institution «Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology». Contact information: yaninai@mail.ru; 223053, Republic of Belarus, Minsk region, v. Borovlyani, Frunzenskaya street, 43.

Романова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по клинике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Контактная информация: romox@tut.by; Республика Беларусь, 223053, Минская обл., Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43.

Шиманский Артур Тадеушевич — кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Контактная информация: Республика Беларусь, 223053, Минская обл., Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43.

Алейникова Ольга Витальевна — член-корреспондент НАН РБ, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Контактная информация: aleinikova2004@mail.ru; Республика Беларусь, 223053, Минская обл., Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43.

Кравчук Римма Ивановна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Контактная информация: Республика Беларусь, 230015, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

Romanova Oksana Nikolaevna — MD, deputy of director of the State Institution «Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology». Contact information: romox@tut.by; 223053, Republic of Belarus, Minsk region, v. Borovlyani, Frunzenskaya street, 43.

Shimanskiy Arthur Tadeushevich — PhD, head of the operating unit of the State Institution «Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology». Contact information: 223053, Republic of Belarus, Minsk region, v. Borovlyani, Frunzenskaya street, 43.

Aleinikova Olga Vitalyevna — Doctor of Medicine, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, professor, director of the State Institution «Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology». Contact information: aleinikova2004@mail.ru; 223053, Republic of Belarus, Minsk region, v. Borovlyani, Frunzenskaya street, 43.

Kravchuk Rimma Ivanovna — cand, Leading Researcher central scientific research laboratory, Department of Grodno State Medical University. Contact information: 230015, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo street, 80.

Инфекции, вызываемые вирусами гепатитов В и С, среди лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования: эпидемиологическая и вирусологическая характеристика и патогенетические особенности

А.Э. Дадашева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва; Республиканский центр по борьбе со СПИДом Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку

Цель исследования: определение особенностей распространения инфекций, вызванных вирусом гепатита В (ВГВ) и вирусом гепатита С (ВГС) среди лиц, живущих в Азербайджане, из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ) и выяснение общих клинико-патогенетических особенностей этих инфекций.

Материалы и методы: иммуноферментным методом были исследованы 3219 сывороток представителей ГВРПИ (ВИЧ-инфицированных лиц, больных туберкулезом легких, гемобластозами, хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе и потребителей инъекционных наркотиков) и 1541 сыворотка условно здоровых лиц на наличие HBsAg и anti-HCV. Далее сыворотки были исследованы с помощью дополнительных серологических, а также молекулярно-генетических, биохимических и иммунологических методов.

Результаты. Частоты определения HBsAg и anti-HCV у лиц из всех ГВРПИ были достоверно выше, чем в контрольной группе. Наиболее часто эти маркеры были найдены у ВИЧ-инфицированных лиц и потребителей инъекционных наркотиков. Генотипный состав ВГВ и ВГС не имел существенного отличия от таковых у здоровых лиц из контрольной группы. Доля реконвалесцентов после острого гепатита С, сохраняющих антитела к ВГС, среди лиц из ГВРПИ оказалась меньше, чем среди инфицированных клинически здоровых лиц. Частота развития того или иного патогенетического варианта у лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования предопределялась особенностями отмечаемого у них преморбидного состояния. Развившийся вариант зависел от баланса между выраженностью у них признаков иммунологической недостаточности и субклинической дисфункции печени.

Заключение. Установлено, что при высокой широте распространения ВГВ и ВГС среди ГВРПИ группы риска характеризовались разными показателями частот выявления HBsAg и anti-HCV. Эти показатели отражали разную степень эпидемиологической опасности этих лиц для окружающих. Кроме того, характер течения ВГВ- и ВГС-инфекций у таких пациентов зависит от специфики преморбидного состояния, которое имеется у большинства лиц, принадлежащих к названным группам риска.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита С, группы с высоким риском парентерального инфицирования.

Infections caused with hepatitis b and c viruses among persons from groups with parenteral contamination high risk: epidemiologic and virologic characteristics and pathogenetical peculiarities

A.E. Dadasheva

Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; Republican Center of the struggle against AIDS of Azerbaijan Republic Ministry of Health, Baku

Aim: determination of spreading features of the infections caused by HBV and HCV among persons living in Azerbaijan from various groups with high risk of parenteral contamination (GHRPC) and clarification of the general clinical-pathogenetical features of these infections at persons from different GHRPC.

Material and methods: 3219 serums of GHRPC representatives (HIV-infected persons, patients with lung tuberculosis, patients with hemoblastoses, patients with chronic kidney deficiency undergoing hemodialysis and injecting drug users) and 1541 serums of healthy persons were investigated for HBsAg and anti-HCV by immuno-enzyme method. Further serums were investigated by means of additional the serological, and also molecular-genetical, biochemical and immunological methods.

Results. Frequencies of HBsAg and anti-HCV detection at persons from all GHRPC had reliably higher than in control group. These markers were found most frequently at HIV-infected persons and injecting drug users. HBV and HCV genotypes had no essential difference from healthy persons from control group. Results show that share of acute hepatitis C reconvalescents with antibodies to HCV among persons from GHRPC appeared less, than among infected healthy persons. Frequency of one of the pathogenetical variants development at persons from different high risk of parenteral contamination was predetermined with peculiarities of premorbide condition. Type of developed variant depended of balance between expressiveness of signs of immunological deficiency and liver's subclinical dysfunction.

Conclusion. It is established that at the high rate of HBV and HCV spreading among GHRPC, different risk groups were characterized by different HBsAg and anti-HCV identification frequencies. These indicators reflected different degree of epidemiological danger of these persons for surrounding people. Besides, the character of these infection course at such persons depended of specificity of the premorbide condition which existed at majority of persons belonged to named risk groups.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis C virus, groups with parenteral contamination high risk.

Как известно, в поддержании интенсивности циркуляции вирусов гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) на высоком уровне важная роль принадлежит контингентам лиц из групп с высоким риском инфицирования этими вирусами [1].

Ранее, взяв за основу способность ВГВ и ВГС передаваться посредством контактного и парентерального механизмов инфицирования и в зависимости от преимущественной реализации этих механизмов инфицирования в пределах разных групп с высоким риском инфицирования, мы условно выделили два типа таких групп [2]. При этом мы указывали, что наибольшее эпидемиологическое значение в настоящее время имеют группы с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ), поскольку именно инфицированные

лица из этих групп формируют важнейшие коллективные «резервуары» сохранения ВГВ и ВГС, из которых эти вирусы регулярно «выносятся» в общую популяцию населения, поддерживая соответствующие эпидемические процессы в масштабах, характерных для начала XXI в. [3].

Необходимость повышения эффективности профилактических мероприятий, проводимых в отношении этих групп, требует расширения информации в первую очередь о региональных особенностях распространения этих инфекций среди указанных контингентов лиц.

В то же время мы отмечали, что объединение разных ГВРПИ целесообразно и с клинической точки зрения, поскольку ВГВ- и ВГС-инфекции у лиц из ГВРПИ могут обретать определенные клиничко-патогенетические особенности, от-

личающие их течение у лиц, не относящихся к этим группам [4].

Вместе с тем общие закономерности в изменении клинико-патогенетических характеристик этих инфекций у инфицированных лиц из разных ГВРПИ, как и вызывающие эти изменения причины, до сих пор систематически не исследовались. Поэтому выяснение этих закономерностей и идентификация общих причин, лежащих в основе патогенетического и клинического своеобразия ВГВ- и ВГС-инфекций у лиц, принадлежащих к различным ГВРПИ, нам представлялось весьма важным с научно-клинической точки зрения.

Мы полагали, что результаты целенаправленного изучения проблемы распространения ВГВ- и ВГС-инфекций у парентерально инфицированных ими лиц из разных ГВРПИ смогут расширить теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и лечению вирусных гепатитов у упомянутого контингента лиц. Это и побудило нас сосредоточить внимание на исследовании некоторых эпидемиологических и клинико-патогенетических аспектов этой проблемы.

Целью такого исследования было определение особенностей распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди живущих в Азербайджане лиц из различных ГВРПИ, и выяснение общих клинико-патогенетических особенностей этих инфекций.

В этом сообщении мы приводим наиболее важные результаты, сгруппированные в соответствии с характером решенных нами научных задач.

Серологические маркеры инфицирования у лиц из ГВРПИ

Учитывая ограниченность сведений о широте распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди лиц из различных ГВРПИ, проживающих в Азербайджане, мы подвергли серологическому исследованию на наличие HBsAg и anti-HCV сыворотки крови, полученные у лиц из 5 различных ГВРПИ: лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, больных туберкулезом легких (ТБЛ), больных гемобластозами (ГБ), находящихся на гемодиализе (ГД) больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также лиц, потреблявших инъекционные наркотики (ПИН).

Кроме того были исследованы сыворотки крови лиц из контрольной группы, представленной «условно» здоровыми жителями г. Баку в возрасте 18-60 лет, однократно сдавших кровь как доноры. Число исследованных нами сывороток указано в таблице 1, в которой приведены и результаты этого исследования.

Сопоставив показатели, приведенные в таблице 1, мы убедились в том, что частоты выявления у них HBsAg и anti-HCV значительно превышали аналогичные показатели у группы «условно» здорового населения [5, 6].

В то же время потенциальное эпидемиологическое значение лиц из разных ГВРПИ в качестве коллективных резервуаров ВГВ и ВГС оказалось неравноценным. Судя по величине суммарной частоты выявления HBsAg и anti-HCV можно было заключить, что наиболее интенсивно ВГВ и ВГС циркулировали среди ВИЧ-инфицированных лиц и ПИН [7], наименьшая интенсивность циркуляции этих вирусов отмечена у больных ТБЛ [8, 9]. Промежуточное место в этом отношении заняли пациенты с ГБ и ХПН, находившиеся на программном ГД [10, 11].

Таблица 1. Частота изолированного и сочетанного выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС в сыворотках крови лиц, относившихся к различным ГВРПИ

Группы обследованных	Сыворотки, N	Частота выявления маркеров			
		HBsAg	anti-HCV	HBsAg + anti-HCV	Всего
ВИЧ-инфицированные	1320	1,3%	49,0%	8,9%	59,2%
Больные ТБЛ	600	9,0%	12,2%	2,3%	23,5%
Больные ГБ	440	10,7%	19,8%	2,0%	32,5%
Больные ХПН (на ГД)	434	9,9%	19,4%	3,5%	32,7%
ПИН	425	2,8%	51,1%	7,1%	60,0%
Всего	3219	5,4%	34,3%	5,8%	45,4%
«Условно» здоровые лица	1541	2,9%	4,0%	0,6%	7,5%

Вирусологическая характеристика популяций ВГВ и ВГС

Для характеристики ВГВ и ВГС, циркулирующих в Азербайджане, среди «условно» здорового населения и лиц из разных ГВРПИ мы использовали серологические и молекулярно-генетические методы.

Определение генотипной принадлежности ВГВ в сыворотках показало, что содержащийся в этих сыворотках ВГВ относился либо к генотипу А (выявился в 9,5% сывороток), либо к генотипу D (выявился в 90,5% сывороток). При этом соотношение частоты обнаружения этих генотипов ВГВ у лиц из ГВРПИ не имело существенно отличия от этих показателей у здоровых лиц из контрольной группы.

Вирусологическая характеристика ВГС-инфекции ограничилась определением генотипной принадлежности ВГС в сыворотках, в которых была выявлена вирусная РНК. Судя по полученным результатам, выявленный в сыворотках вирус относился к одному из трех генотипов. Так, более чем в 70% сывороток содержался вирус генотипа 1, примерно в 20% сывороток присутствовал ВГС генотипа 2, а вирус генотипа 3 был выявлен менее чем в 10% сывороток. Оказалось, что генотипный состав популяции ВГС, циркулирующего среди лиц из ГВРПИ, существенно не отличался от лиц контрольной группы.

Итак, несмотря на то что лица из разных ГВРПИ заметно отличались от здоровых лиц контрольной группы более высокими частотами выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, в нашем наблюдении у пациентов из ГВРПИ не были обнаружены какие-либо существенные отличия в отношении вирусологических характеристик популяций этих вирусов.

Вместе с тем, проанализировав результаты исследования содержащих anti-HCV сывороток крови лиц из ГВРПИ и доноров на наличие в них РНК ВГС и определения в них вирусной нагрузки, мы обратили внимание на две особенности, отличавшие развитие ВГС-инфекции у лиц из ГВРПИ и у инфицированных доноров: 1) более низкую частоту спонтанной элиминации ВГС и соответственно более высокую частоту хронизации острой инфекции и 2) относительно более высокую, нежели у доноров, концентрацию вирусной РНК в крови [12].

Патогенетическая характеристика инфекций

Не располагая результатами клинико-инструментального и морфологического обследования указанных лиц, мы не могли обоснованно идентифицировать у них варианты течения инфекций, предусмотренные современной классификацией хронических гепатитов. Поэтому мы попытались путем ретроспективного сопоставления лишь результатов определения активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и концентрации билирубина (БР) в сыворотке установить соотношение у этих лиц условно выделенных нами патогенетических вариантов течения этих инфекций.

В частности, мы идентифицировали четыре таких варианта течения этих инфекций: 1) инаппарантный вариант, при котором в сыворотке отсутствовали изменения указанных биохимических показателей; 2) гиперферментемический вариант, сопровождавшийся повышением активности АЛТ, но без повышения уровня БР; 3) гипербилирубинемический вариант, при котором наряду с повышением активности АЛТ выявлялось повышение уровня БР, но до уровня 50 мкмоль/л, при котором симптом желтухи обычно визуально не проявляется и 4) желтушный вариант, при котором выявлялось значительное повышение уровня БР, превышающее 50 мкмоль/л.

Определив частоту регистрации этих патогенетических вариантов течения ВГВ- и ВГС-инфекций, мы приняли во внимание тот факт, что среди обследованных лиц отмечалась относительно высокая частота одновременного выявления HBsAg и anti-HCV в одних и тех же сыворотках, поэтому нами отдельно учитывалась частота регистрации этих вариантов течения обеих инфекций в трех подгруппах обследованных лиц. Первую подгруппу составили лица с наличием в сыворотке только HBsAg («моноинфекция», вызванная ВГВ), вторую подгруппу — лица с наличием в сыворотке только anti-HCV («моноинфекция», вызванная ВГС); а третью подгруппу — лица с наличием в сыворотке как HBsAg, так anti-HCV («смешанная» инфекция).

Частота регистрации выделенных нами четырех патогенетических вариантов течения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у лиц из пяти разных ГВРПИ, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Частота регистрации патогенетических вариантов течения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у лиц из разных ГВРПИ

Группы обследованных	Выявленные маркеры инфицирования	Сыворотки, N	Патогенетические варианты			
			1-й	2-й	3-й	4-й
ВИЧ-инфицированные	HBsAg	17	94,1%	5,9%	0	0
	anti-HCV	647	88,6%	7,0%	3,7%	0,8%
	оба маркера	118	84,7%	11,0%	3,6%	0,7%
Больные ТБЛ	HBsAg	54	31,5%	59,3%	9,3%	0
	anti-HCV	73	20,5%	69,9%	5,5%	4,1%
	оба маркера	14	14,3%	64,3%	14,3%	7,1%
Больные ГБ	HBsAg	47	57,4%	21,2%	19,3%	2,1%
	anti-HCV	87	49,4%	31,0%	16,2%	3,4%
	оба маркера	9	33,3%	33,3%	22,2%	11,1%
Больные ХПН (на ГД)	HBsAg	43	74,4%	23,3%	2,3%	0
	anti-HCV	84	72,6%	22,6%	3,6%	1,2%
	оба маркера	15	66,7%	26,7%	6,6%	0
ПИН	HBsAg	12	25,0%	41,7%	25,0%	8,3%
	anti-HCV	213	31,4%	36,2%	27,2%	5,2%
	оба маркера	30	30,0%	33,3%	26,7%	10,0%

Из этой таблицы следует, что соотношение между частотой регистрации этих вариантов у лиц из разных ГВРПИ имело свои особенности [6].

Сопоставив величины этого соотношения в разных ГВРПИ, мы обнаружили, что в каждой из ГВРПИ это соотношение у лиц, инфицированных только ВГВ, и у лиц, инфицированных только ВГС, а также у лиц, имевших в крови и HBsAg, и anti-HCV, они оказались достаточно близкими. Данный факт мы связали с определенным сходством тех звеньев патогенеза этих инфекций, которые связаны с иммуноопосредованными механизмами повреждения гепатоцитов.

Вместе с тем величина этого соотношения в разных ГВРПИ оказалась различной. В зависимости от этой величины мы разделили все ГВРПИ на три типа. К первому типу мы отнесли группу лиц с ВИЧ-инфекцией и находящихся на ГД больных ХПН. У них при обеих инфекциях частота инаппарантного варианта отчетливо превалировала над частотой регистрации остальных трех вариантов. Ко второму типу были отнесены больные ГБ. У них инаппарантный вариант регистрировался с частотой, примерно равной общей частоте регистрации вариантов с биохимическими признаками гепатопатии. И наконец, к третьему типу мы отнесли больных ТБЛ и ПИН. У них при смешанной инфекции частота регистрации инаппарантного варианта

течения оказалась заметно ниже общей частоты регистрации вариантов, сопровождавшихся появлением биохимических признаков патологии печени [13].

Исходя из изложенного, мы пришли к выводу о том, что течение ВГВ- и ВГС-инфекций у лиц из разным ГВРПИ характеризовалось определенными патогенетическими особенностями.

Характеристика преморбидных состояний лиц из ГВРПИ

Ранее мы отмечали, что общей особенностью лиц из разных ГВРПИ является то, что у большинства из них еще до инфицирования ВГВ и ВГС имеются хронические заболевания, развитие которых ведет к формированию у этих лиц особого преморбидного состояния (ПМС), которое при инфицировании этих лиц ВГВ или ВГС может приобретать определенное патогенетическое значение в качестве фона, на котором у них будут протекать ВГВ- и ВГС-инфекции [14].

На основе анализа почерпнутых из литературы сведений, мы предположили, что специфика такого ПМС состоит в том, что у большинства лиц из ГВРПИ имеются различные иммунологические нарушения, а у части из них — еще и лабораторные признаки гепатоцеллюлярной дисфункции [15].

Это предположение побудило нас осуществить исследование, посвященное оценке значимости патогенетических компонентов указанного ПМС у лиц из различных ГВРПИ, неинфицированных гепатотропными вирусами.

В первую очередь мы провели исследование, в котором у неинфицированных ВГВ и ВГС лиц из разных ГВРПИ были определены важнейшие показатели врожденного иммунитета — наиболее консервативного звена иммунологической реактивности: процентное содержание НСТ-активных нейтрофилов и естественных киллерных клеток, цитотоксической активности последних в отношении аллогенных клеток, концентрацию альфа-интерферона и активность аденозиндезаминазы в лимфоцитах [16].

С помощью этих методов мы исследовали образцы крови 38 лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, 50 больных ТБЛ, 40 больных ГБ, 70 больных ХПН, находящихся на гемодиализе, и 60 ПИН, у которых маркеры инфицирования ВГВ и ВГС отсутствовали.

Сопоставив результаты этого исследования, мы пришли к заключению о том, что отчетливые признаки депрессии врожденного иммунитета (ВИМ) были выявлены у лиц из всех ГВРПИ. При этом частота и выраженность этих признаков убывали в ряду: лица с ВИЧ-инфекцией — больные ХПН — больные ГБ — больные ТБЛ — ПИН [17].

Мы также провели исследование, целью которого было определение частоты выявления биохимических признаков дисфункции печени. А поскольку у обследованных нами лиц из ГВРПИ ни в одном случае не было отмечено жалоб или клинических симптомов заболевания печени, такую дисфункцию мы обозначили как «субклиническая гепатопатия» (СКГ).

Это исследование включало определение в сыворотке крови активности АЛТ, аспарат-аминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, а также концентрации в них БР. Кроме того, в крови (в эритроцитах) всех этих лиц определили концентрацию восстановленного глутатиона. Такому обследованию были подвергнуты 80 ВИЧ-инфицированных лиц, 60 больных ТБЛ, 94 больных ГБ, 60 находящихся на ГД больных ХПН, а также 60 ПИН. В качестве контрольной группы были исследованы сыворотки и образцы крови 200 «условно» здоровых лиц.

Согласно результатам, полученным в этом исследовании, средняя частота выявления повышения активности АЛТ, наиболее чувствительного биохимического признака СКГ, у пациентов из ГВРПИ ощутимо превышала таковую у здоровых лиц. При этом, однако, частота выявления этого лабораторного признака СКГ в группах из разных ГВРПИ не была одинаковой. Так, частота выявления этого признака СКГ убывала в ряду: ПИН — больные ТБЛ — больные ГБ — лица с ВИЧ-инфекцией — больные ХПН [18].

Таким образом, результаты иммунологического и биохимического исследований крови лиц из различных ГВРПИ позволили прийти к заключению о том, что они действительно отличаются наличием у них более или менее выраженных признаков иммунокомпрометации и субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции [19, 20].

Вместе с тем соотношение этих патогенетических составляющих у лиц из разных ГВРПИ оказалось различным. Так, если иммунокомпрометация была наиболее выраженной у лиц с ВИЧ-инфекцией, больных ТБЛ и находящихся на ГД больных ХПН, то более часто признаки СКГ выявлялись у ПИН, больных ТБЛ и больных ГБ.

Последняя закономерность позволила дать приемлемую, на наш взгляд, интерпретацию выявленного нами патогенетического своеобразия развития гепатотропных инфекций у лиц из разных ГВРПИ и связать его с особенностями ПМС организма лиц, принадлежащих к разным ГВРПИ.

Исходя из этой посылки, мы полагали, что преимущественное течение этих инфекций в том или ином патогенетическом варианте у лиц из разных ГВРПИ предопределялось балансом между выраженностью у них указанных компонентов преморбидного фона: иммунологической недостаточностью и субклинической дисфункцией печени.

Это позволило полагать, что преимущественно инаппарантное течение этих инфекций отмечалось у лиц из тех ГВРПИ, у которых более выраженной была иммунокомпрометация — у этих лиц интенсивность иммунозависимой деструкции гепатоцитов была пониженной [21].

Соответственно более частые случаи течения, сопровождавшиеся биохимическими признаками дисфункции печени, были отмечены у лиц из тех ГВРПИ, для которых более характерно на-

личие изначально более выраженной субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции.

В заключение необходимо отметить, что, опираясь на данные, полученные в ходе наших наблюдений, можно утверждать, что в основе своеобразия лиц из большинства ГВРПИ как потенциальных больных гепатитом В или гепатитом С, скорее всего, лежат характерные для большинства из них преморбидные состояния [22]. И несмотря на различные механизмы формирования этих состояний, именно их наличие позволяет объединить лиц из разных ГВРПИ в особый и достаточно многочисленный клинический контингент пациентов.

Литература

- Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. — 383 с.
- Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение // В мире вирусных гепатитов — 2011. — № 1. — С. 12–14.
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Прогресс в медицине как фактор, невольно способствовавший глобальному распространению вирусов гепатитов В и С // Медицинские новости (Минск) — 2011. — № 9. — С. 45–49.
- Дадашева А.Э. Клинические особенности лиц из групп с высоким риском, парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // Украинский медицинский альманах — 2011. — № 3. — С. 34–37.
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Субклинические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С среди лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования этими вирусами // Вестник службы крови России — 2011. — № 4. — С. 34–36.
- Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Сравнительная оценка распространенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди лиц из разных групп с высоким риском инфицирования // ЖМЭИ — 2013. — № 4. — С. 44–48.
- Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных лиц, живущих в Азербайджане // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии — 2012. — № 2. — С. 116–119.
- Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у потребителей инъекционных наркотиков, жителей Азербайджанской Республики // Вопросы наркологии — 2011. — № 5. — С. 39–45.
- Ахундова И.М., Мамедбеков Э.Н., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Эпидемиологическая характеристика и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких, живущих в Азербайджане // Туберкулез и болезни легких — 2011. — № 12. — С. 28–31.
- Мамедов М.К., Рагимов А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Распространение и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди больных гемобластозами, находившихся в онкогематологических клиниках Азербайджана // Сибирский онкологический журнал — 2011. — № 6. — С. 66–69.
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилов Х.И. Эпидемиологические и патогенетические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, у находящихся на гемодиализе больных почечной недостаточностью, жителей Азербайджана // Нефрология и гемодиализ — 2013. — № 2. — С. 144–147.
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Вирусологические характеристики субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, у живущих в Азербайджане лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — 2012. — № 4. — С. 49–52.
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Патогенетическая характеристика гепатитов В и С у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — 2012. — № 1. — С. 55–58.
- Дадашева А.Э. Особенности преморбидного статуса лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // Биомедицина (Баку) — 2011. — № 1. — С. 3–11.
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С как потенциальные пациенты с особым преморбидным статусом // Медцинские новости (Минск) — 2011. — № 5 — С. 48–50.
- Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А., Гамидова Н.А., Гулиева А.А. Методические рекомендации. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. — Баку, 2005. — 18 с.
- Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Мамедов М.К. Показатели врожденного иммунитета у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // ДЖИП — 2011. — № 18. — С. 13–17.
- Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Гаджиев А.Б. и др. Лабораторные признаки субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции у лиц из групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С // Соврем. достижения азербайдж. медицины — 2011. — № 1. — С. 53–57.
- Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Лица из групп с высоким риском, парентерально инфицированные вирусами гепатита В и гепатита С как иммунокомпрометированные пациенты с гепатоцеллюлярной дисфункцией // Азербайджанский медицинский журн. — 2011. — № 2. — С. 126–130.
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Характеристика преморбидных состояний, выявляемых у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // Лечебное дело — 2012. — № 3. — С. 60–63.
- Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение // Журнал инфектологии — 2012. — № 1. — С. 19–22.
- Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов // В мире вирусных гепатитов — 2011. — № 2–3. — С. 9–13.

Контактная информация

Дадашева Айбениз Эльмар кызы – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела мониторинга и оценки Республиканского центра по борьбе со СПИДом Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку. Контактная информация: aibeniz@inbox.ru; AZ 1147, Баку, Азербайджан, ул. Мир-Джалала, д. 127/30.

Dadasheva Aybeniz Elmar kizi – PhD, researcher of monitoring and evaluation department of the Republican Center of the struggle against AIDS of Azerbaijan Republic Ministry of Health. Contact information: aibeniz@inbox.ru; AZ 1147, Baku, Azerbaijan, Mir-Jalal str., 127/30.

Цирроз печени в исходе латентной дельта-инфекции

Л.Ю. Ильченко¹, Т.В. Кожанова¹, И.А. Морозов¹, И.Г. Федоров^{2,3}, Н.И. Миронова⁴

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

²Кафедра 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, Москва;

³Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница № 12» Департамента здравоохранения г. Москвы;

⁴Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 имени В.И. Разумовского», Саратов

Резюме. Представлена история болезни пациента пожилого возраста с латентным течением хронической дельта-инфекции, приведшей к формированию цирроза печени. Отмечена недостаточная эффективность интерферонотерапии при ее применении на стадии цирроза. Следует подчеркнуть необходимость официальной регистрации дельта-инфекции, до настоящего времени отсутствующей в Российской Федерации, и включения определения anti-HDV у всех HBsAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом В. Вакцинация против гепатита В является единственным методом профилактики инфицирования HDV.

Ключевые слова: вирус гепатита дельта, цирроз печени.

Liver cirrhosis as outcome of latent delta-infection

L.Yu. Ilchenko¹, T.V. Kozhanova¹, I.A. Morozov¹, I.G. Fedorov^{2,3}, N.I. Mironova⁴

¹Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

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

³City clinical hospital № 12, Moscow;

⁴City clinical hospital № 2 named by V.I. Rasumovsky, Saratov

Abstract. The past history of elderly patient with latent course of chronic delta infection, which led to the formation of liver cirrhosis, was presented. Interferon treatment was noted to be no effective on stage of cirrhosis. It should emphasize that official registration delta infection and including of anti-HDV definition in all HBsAg-positive patients with chronic hepatitis B are need. There are no official registration delta infection in Russian Federation. Hepatitis B vaccination is the only way to prevent HDV infection.

Key words: hepatitis D, liver cirrhosis.

Значительная часть заболеваний печени, ранее считавшихся результатом лишь инфицирования вирусом гепатита В (HBV), вызвана вирусом гепатита дельта (HDV) [1–3]. HDV — вирус-саттелит, который требует для своего воспроиз-

водства присутствия HBV (а именно HBsAg как поверхностной оболочки).

Около 10% больных хроническим HBsAg-позитивным гепатитом инфицированы HDV (20–30 млн). Уровень эндемичности дельта-

инфекции связан с распространенностью гепатита В (ГВ) на территории, однако эта связь не является абсолютной [4].

На современном этапе главными факторами, влияющими на распространенность дельта-инфекции, являются процессы глобализации и миграции населения.

Регионы Российской Федерации характеризуются неравномерной циркуляцией HDV, о чем свидетельствует различная частота выявления anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц. В России выделяют зоны средней (Республика Саха (Якутия), Республика Тыва) и низкой эндемичности (Европейская часть России) по уровню распространенности дельта-инфекции среди пациентов с хроническим ГВ (ХГВ) [5–8].

HDV вызывает развитие гепатита в виде коинфекции (одновременное заражение HBV и HDV) и суперинфекции (инфицирование HDV на фоне ХГВ). В случае присоединения HDV-инфекции быстро прогрессирует фиброз печени, а сроки формирования цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) существенно сокращаются. Хронический гепатит дельта (ХГД) — тяжелая и быстро прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита, приводящая к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет [4,9]. Полагают, что течение дельта-инфекции зависит от генотипов вирусов HBV и HDV [10]. Значительно реже (в 10–15%) может наблюдаться мягкое, не прогрессирующее течение (бессимптомное) ХГД. Клинические проявления ХГД характеризуются усталостью, недомоганием, отсутствием аппетита, дискомфортом в правом верхнем квадранте живота, мышечной слабостью, желтухой. У большинства пациентов с ХГД отмечается повышенный уровень активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, высокий показатель репликации HDV и низкий — HBV. ХГД нередко сопровождается аутоиммунными нарушениями; в сыворотке крови выявляются различные аутоантитела (антиядерные (ANA), антигладкомышечные (SMA) и др.). Почти у 15% пациентов с ХГД выявляются аутоантитела против микросомальных мембран печени и почек третьего типа (anti-LKM 3) [11]. Формирование декомпенсированного ЦП сопровождается развитием портальной гипертензии (ПГ), появлением асцита и печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Диагностика HDV-инфекции основывается на выявлении дельта-антигена, anti-HDV IgM и IgG и рибонуклеиновой кислоты HDV (HDV RNA) в сыворотке крови [12].

Эффективность противовирусной терапии (ПВТ) доказана только на фоне лечения препаратами интерферона-альфа (ИФН-2α и ПЭГ-ИФН-2α) в 25–28% случаев [13].

Хроническая дельта-инфекция в России остается нерешенной диагностической и терапевтической проблемой. Представленное нами клиническое наблюдение подтверждает сложившуюся ситуацию с этой инфекцией.

Больной С., 68 лет, служащий, поступил в отделение гастроэнтерологии ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы в декабре 2012 г. с жалобами на слабость, утомляемость при физических нагрузках (ежедневное плавание 3–5 км в течение многих лет), чувство тяжести в правом подреберье.

В ноябре 2010 г. при обследовании по месту жительства (г. Саратов) с целью подготовки к плановой холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ) впервые выявлен HBsAg. В анамнезе острую форму ГВ пациент отрицал. Среди факторов риска инфицирования вирусами гепатитов указывал на систематическую стоматологическую помощь, урологическое обследование.

После операции при повторном обследовании обнаружены антитела к Е-антигену HBV (anti-HBe), anti-HDV, HDV RNA. Anti-HBc IgM, HBeAg, HBV DNA, anti-HCV, HCV RNA не выявлены.

По данным УЗИ брюшной полости размеры печени и селезенки не увеличены. Печеночные вены и желчные протоки не расширены. Желчный пузырь удален. Холедох 4 мм. Диффузные изменения печени, поджелудочной железы.

В январе 2011 г. при контрольном обследовании выявлены HBV DNA (< 300 коп/мл) и HDV RNA. Показатели клинического анализа крови были не изменены.

С целью подавления виремии и нормализации гиперферментемии (2,5 нормы от верхней границы) с 28.03.2011 г. проводилась ПВТ — ПегИФН-альфа 2а 180 мкг/нед. подкожно. Однако через 12 и 24 недели от начала лечения в сыворотке крови по-прежнему выявлялись HBV DNA и HDV RNA. Пациент получил 36 инъекций препарата, далее терапия прекращена вследствие плохой переносимости — постоянно от-

мечал значительную слабость, мышечные боли, субфебрильную температуру тела.

Кроме того, было зарегистрировано значительное нарастание активности ферментов цитолиза (АЛТ — 384 МЕ/л, АСТ — 458 МЕ/л; норма — до 40 МЕ/мл) и холестаза (щелочная фосфатаза (ЩФ) — 1258 МЕ/л (норма — до 257 МЕ/мл, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) — 351 МЕ/л (норма — до 55 МЕ/мл). Содержание билирубина — в пределах референсных значений.

Прием гепатотоксических препаратов и алкоголя пациент категорически отрицал. Назначены урсокислоты (урсофальк 1000 мг/сут.) и адеметионин 800 мг/сут. На фоне терапии (от 28.12.2011 г.) активность АЛТ составила 131 МЕ/л, АСТ — 138 МЕ/л, ЩФ — 599 МЕ/л, ГГТП — 300 МЕ/л.

16 ноября 2011 г. при фиброэластометрии плотность печени достигала 17,1 КПа (F4 по METAVIR). При динамическом обследовании в сыворотке крови по-прежнему обнаруживали HBV DNA и HDV RNA (июнь 2012 г.). Самочувствие самим пациентом расценивалось как хорошее, уровень активности АЛТ не превышал 1,5–2 норм. Клинические и инструментальные признаки ПГ отсутствовали.

Ухудшение состояния с сентября 2012 г., когда отметил появление темной мочи, интенсивной желтухи. В биохимическом анализе крови: АЛТ — 224 МЕ/л, АСТ — 195 МЕ/л, билирубин общий — 184,66 мкмоль/л (норма — 5–21 мкмоль/л), прямой билирубин — 87,42 мкмоль/л (норма — 0–3,6 мкмоль/л), ЩФ — 517 МЕ/л, ГГТП — 930 МЕ/л, общий белок — 72 г/л (норма — 60–83 г/л), альбумин — 29,5 г/л (норма — 35–55 г/л), протромбиновое время (ПВ) — 16,7 с (норма — 17–21 с).

ЭГДС (осень 2012 г.): эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит, дуоденит. Варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) не обнаружены.

Данные проведенной фиброэластометрии повторно (F4 по METAVIR), снижение белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемия) могли быть обусловлены формированием ЦП в исходе ХГД, протекающего с выраженной активностью. Для уточнения стадии заболевания печени (ЦП?), а также определения тактики ведения пациент госпитализирован в стационар (декабрь 2012 г.).

При поступлении состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нор-

мостеническое, индекс массы тела (ИМТ) — 24 кг/м². Кожные покровы и склеры чистые, нормальной окраски, влажные. Периферических отеков нет. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечный аппарат без патологии. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались; ЧДД — 16/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные; ЧСС — 70/мин; АД — 115 и 80 мм рт. ст. Живот обычной формы, симметричный; при пальпации мягкий, безболезненный. Свободная жидкость в брюшной полости не определялась. Печень — у края реберной дуги незначительная спленомегалия.

На основании выявления маркеров инфицирования HBV и HDV, гиперферментемии поставлен диагноз ХГВ с дельта-агентом, активный, прогрессирующего течения.

Результаты обследования

В клиническом анализе крови отмечено незначительное снижение тромбоцитов $144 \times 10^3/\text{мкл}$ (норма — $150 \times 10^3/\text{мкл}$ — $500 \times 10^3/\text{мкл}$), другие показатели — в пределах референсных значений.

Среди биохимических показателей крови зарегистрировано повышение активности АСТ — 103 МЕ/л (норма 5–34 МЕ/л), АЛТ — 84 МЕ/л (норма 0–42 МЕ/л). Содержание билирубина и активность ферментов холестаза — в пределах референсных значений. Обращало внимание незначительное снижение альбумина — 29 г/л (норма 35–55 г/л) и протромбинового индекса (ПТИ) — 65,8% (норма — 70–130%) при сохранном содержании общего белка — 72 г/л (норма — 65–86 г/л). Альфа-фетопротейн (АФП) составил 4,20 МЕ/л (<7,29 МЕ/л).

УЗИ органов брюшной полости от 1.10.2012 г. — диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Размеры печени, селезенки не изменены.

Учитывая отрицательную динамику в клиническом течении заболевания (увеличение селезенки пальпаторно, тромбоцитопения, гипоальбуминемия), высказано предположение о формировании ЦП в исходе ХГД.

С целью уточнения стадии заболевания проведена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и пункционная биопсия печени (ПБП).

При КТ получено изображение органов брюшной полости до и после контрастного бо-

люсного усиления. Печень расположена обычно, увеличена в размерах, с четкими ровными контурами. Паренхима печени без очаговых образований. Желчные протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь оперативно удален. Селезенка умеренно увеличена в размере. Поджелудочная железа обычно расположена, размеры не увеличены. Паренхима без патологии. Вирсунгов проток и холедох не расширены. Парапанкреатическое пространство не уплотнено. Надпочечники не изменены. Почки обычно расположены, с четкими ровными контурами. Паренхима почек однородной структуры, без очаговых образований, чашечно-лоханочная система не расширена. Рентгеноконтрастные конкременты не выявлены. Лимфоузлы не увеличены. Жидкости в брюшной полости нет.

При проведении ПБП получен фрагмент ткани длиной 1,5 см серо-коричневого цвета. В препарате 6 портальных трактов (ПТ), 6 центральных вен. Структура печени нарушена, ПТ расширены за счет фиброза, сближены с формированием порто-портальных септ и образованием разного размера ложных долек. ПТ интенсивно инфильтрированы лимфоидными элементами с формированием фолликулоподобных образований, единичными эозинофилами, отмечается выход клеток за пределы пограничной пластинки. Желчные протоки с умеренной пролиферацией. Центральные вены рас-

ширены, с явлениями слабого фиброза. Синусы не расширены, в просвете единичные лимфоидные элементы. Гепатоциты в состоянии гидропической и очаговой крупнокапельной жировой дистрофии, двуядерные гепатоциты и гепатоциты с вакуолизованными ядрами. При окраске (Ван-Гизон) выявляются: фиброз ПТ, незначительный перисинусоидальный фиброз, полные порто-портальные септы, фиброз стенки центральной вены. Окраска орсеином и судан III отрицательная. Заключение: мелкоузловой ЦП, выраженной степени гистологической активности.

Развитие мелкоузлового ЦП с формированием порто-портальных септ связано, несомненно, с выраженной лимфоидной инфильтрацией ПТ. При углубленном морфологическом изучении биопсийного материала мы обратили внимание на довольно слабую внутريدольковую инфильтрацию, достаточно хорошую сохранность гепатоцитов внутри ложных долек и небольшую мелко- и среднекапельную жировую инфильтрацию (рис. 1А). Признаки фиброза внутри долек практически отсутствовали. Однако при электронной микроскопии биоптата вокруг синусоидов в пространстве Диссе были обнаружены множественные фибриллы коллагена между микроворсинками сосудистого полюса гепатоцитов, не организованные в фиброзные пучки (рис. 1Б).

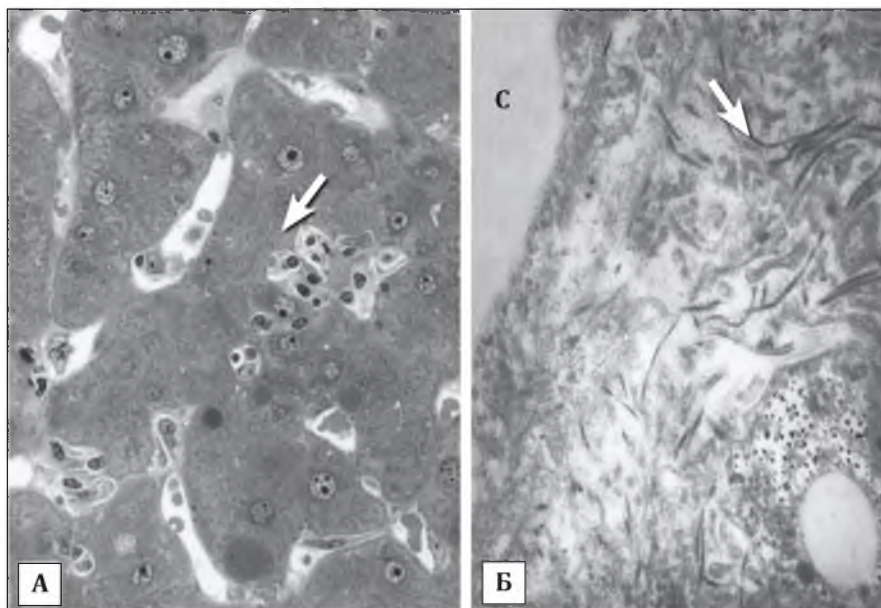


Рис. 1. Гепатобиоптат больного С. а) Слабая лимфоидная инфильтрация (стрелка). Окраска толуидиновым синим x 800; б) Перисинусоидальные (С — синусоид) неорганизованные фибриллы коллагена (стрелка) в пространстве Диссе x 15000

Аналогичная картина наблюдалась в перипеллюлярных межклеточных пространствах (рис. 2А), а также в зоне желчных капилляров (рис. 2Б).

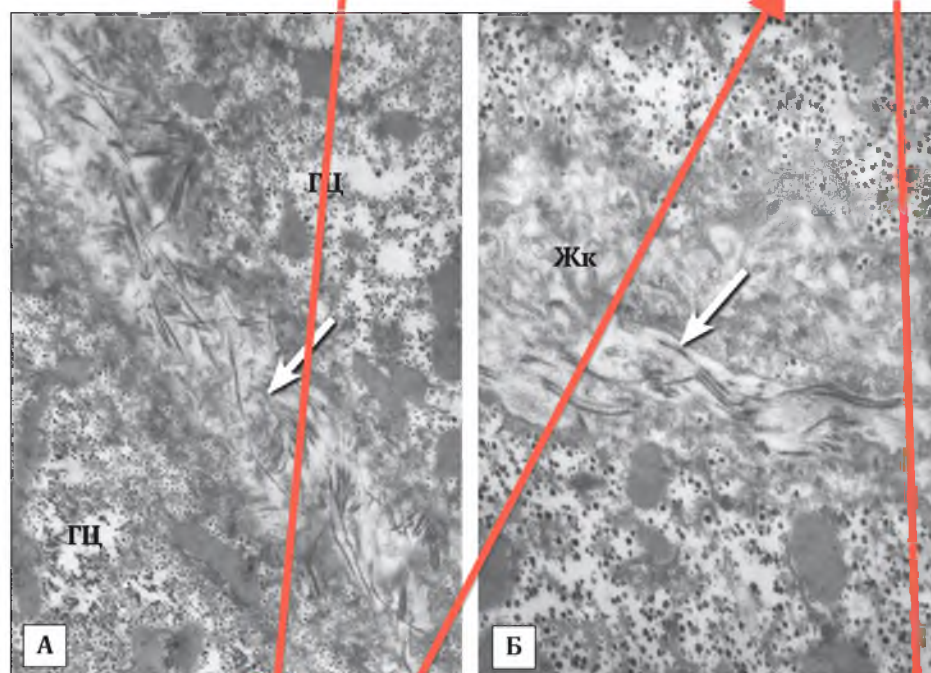


Рис. 2. Неорганизованные фибриллы коллагена (стрелка).

а) В межклеточном пространстве двух гепатоцитов (ГЦ) x 10000;
б) в зоне желчного капилляра (Жк) x 15000

При ЭМ изучении биоптата печени больного было установлено, что во всех гепатоцитах обнаруживается большое количество вирионов, которые по размерам соответствуют HBV (46–52 нм) и HDV (32–36 нм). Причем редко, но встречаются клетки, содержащие только HBV (рис. 3А), тогда как все

остальные гепатоциты имеют в своей цитоплазме оба вируса с преобладанием HBV или HDV (рис. 3Б).

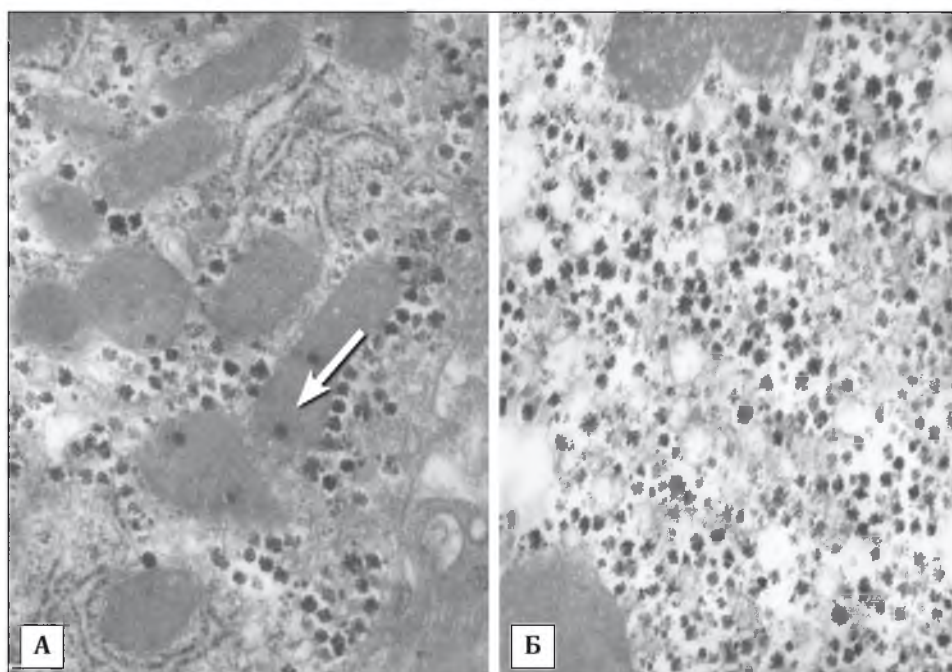
В процессе углубленного морфологического исследования нами было отмечено необыч-

но большое количество матовостекловидных гепатоцитов (рис. 4А), которые при ЭМ (рис. 4Б) представляют собой клетки с выраженной цитопатией, внутреннее пространство которых заполнено вирионами обоих видов.

По результатам проведенного обследования диагностирован ХГД, HBV DNA- и HDV RNA-

Рис. 3. Гепатобиоптат больного С.

а) Гепатоцит, содержащий только вирионы HBV (стрелка);
б) гепатоцит, содержащий в цитоплазме оба вируса: крупные – HBV, мелкие – HDV x 30000



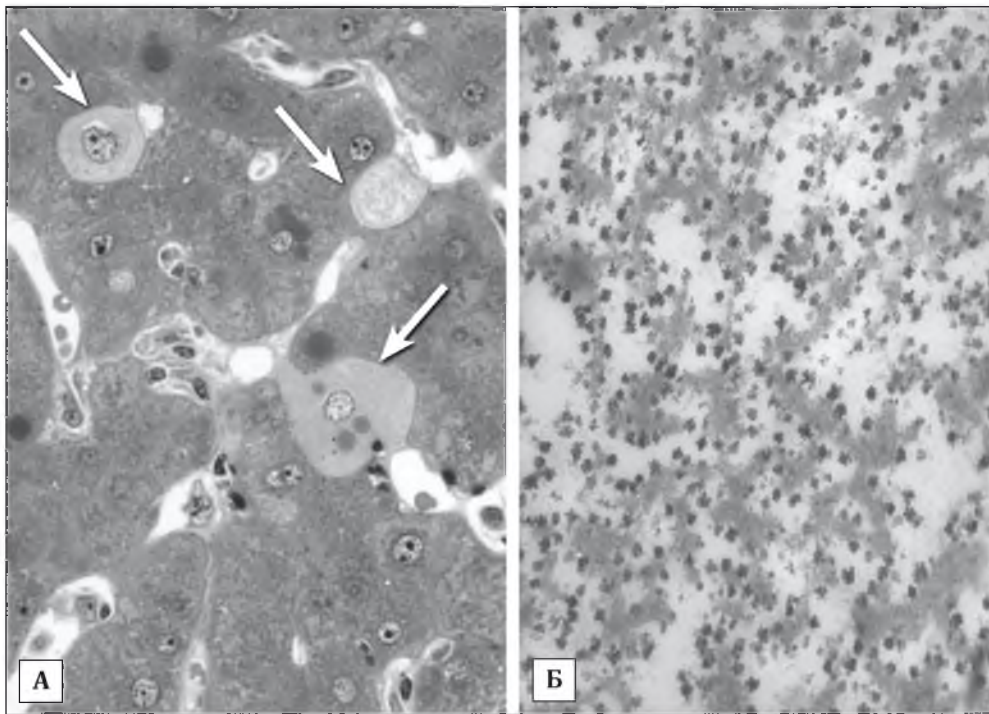


Рис. 4. Гепатобиоптат больного С.
а) Матово-стекловидные гепатоциты (стрелка). Окраска толудиновым синим $\times 800$;
б) множественные вирионы в матово-стекловидном гепатоците $\times 30000$ (объяснения в тексте)

позитивный, с исходом в ЦП, выраженной степени гистологической активности.

Через три месяца после стационарного обследования в марте 2013 г. отмечено прогрессирование цитопенического синдрома: тромбоциты крови — $72 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $3,2 \times 10^9/\text{л}$ (гранулоциты — 1070).

В биохимическом анализе крови АЛТ — 244 МЕ/л, АСТ — 160 МЕ/л, билирубин общий — 21 мкмоль/л, ЩФ — 674 МЕ/л, ГГТП — 159 МЕ/л, общий белок — 82 г/л (норма 62–81 г/л), альбумин — 36 г/л, альфа-1-глобулины — 2,5 г/л (норма — 2,10–3,50 г/л), альфа-2-глобулины — 5,8 г/л (норма 5,1–8,5 г/л), бета-глобулины — 8,9 г/л (норма — 6,0–9,4 г/л), гамма-глобулины — 28,5 г/л (норма — 13,5–13,5 г/л). АФП — 5,52 МЕ/л.

ANA, SMA, антимитохондриальные (AMA) антитела к микросомам печени и почек 1 типа (LKM 1) не обнаружены.

В сыворотке крови содержание HBsAg составило 19979,69 Ед/мл, HBV DNA не выявлена, HDV RNA обнаружена.

Продолжена терапия препаратом урсофальк (15 мг/кг).

Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует активное течение хронической дельта-инфекции с формированием в течение короткого периода времени (1–2 года от момента выявления HBsAg, anti-HDV) ЦП.

Цель описания данного наблюдения определяется не только анализом клинической характеристики хронической дельта-инфекции у больного, но и целесообразностью обсуждения дальнейшей тактики введения.

Постановка диагноза ГД — непростая задача, требующая понимания сложной структуры и особенностей репликации HDV. Это комплексная оценка выявляемых вирусологических маркеров инфекции, показателей функционального состояния печени, а также изменения структуры ее ткани при репликации вирусов в ней.

В России до настоящего времени отсутствуют официальная регистрация дельта-инфекции и обязательное определение anti-HDV у HBsAg-позитивных пациентов с ХГВ.

Данные о генотипическом разнообразии HDV на территории Российской Федерации малочисленны. Генотипирование и последующий филогенетический анализ изолятов HDV, выделенных из образцов сывороток крови инфицированных лиц, проживающих на эндемичных территориях страны, показал принадлежность HDV к генотипу 1 — в Республике Тыва, к генотипам 1 и 2 — в Республике Саха (Якутия) [14, 15].

Немаловажное значение в мире уделяют исследованию клинических проявлений заболевания при различных генотипах HBV и HDV. Инфекция, вызванная HDV генотипа 1, ассоциирована с широким спектром клинических проявлений; преимущественно обуславливает более

тяжелое течение болезни с прогрессированием в ЦП за короткий срок (2–6 лет) и развитием ГЦК; низким ответом на ПТВ.

ХГ, обусловленный HDV генотипов 2 и 4, циркулирующих преимущественно на Дальнем Востоке, характеризуется более благоприятным течением инфекции и меньшей частотой формирования ЦП и ГЦК, тогда как HDV генотипа 3, обнаруженного в Южной Америке, ассоциируется со вспышками тяжелого и молниеносного гепатита [16].

Так, в недавно проведенном исследовании показано (восточная Амазония, Южная Америка), что существует специфичное взаимодействие HDV генотипа 3 с HBV генотипов F. Инфекция, вызванная HDV генотипа 3 в сочетании с HBV генотипа F, связана с фульминантным гепатитом вследствие развития массивного цитопатического некрозо-воспалительного процесса в печени [17].

Основная цель противовирусной терапии — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Задачами лечения являются: подавление репликации вирусов HBV, HDV; клиренс антигенов HBeAg, HBsAg или их сероконверсия; нормализация уровня активности АЛТ; уменьшение воспаления и фиброза; снижение риска развития ЦП, декомпенсации ЦП, ГЦК; уменьшение внепеченочных проявлений.

В терапии ХГД применяют препараты интерферонов (ИФН- α , ПегИФН- α). Малые рандомизированные контролируемые испытания с использованием 3–9 млн МЕ ИФН- α в течение 3–24 месяцев показали, что биохимический и вирусологический ответ достигается у 70% пациентов с ХГД к концу терапии [16].

Установлено, что более высокие дозы ИФН- α (9 млн МЕ 3 раза в неделю) в течение 12 месяцев подавляют HDV, нормализуется АЛТ и улучшается гистологическая структура печени у пациентов с ХГД. Однако более чем у половины пациентов наблюдается рецидив заболевания после окончания лечения. Таким образом, устойчивый вирусологический ответ (УВО) — неопределяемый уровень HDV RNA через 6 месяцев после завершения ПТВ — отмечают в среднем у 25–28% больных [13, 16, 18].

ПегИФН-альфа были внедрены в терапию ХГД в 2006 г. Аналоги нуклеоз(т)идов (АН) — ламивудин, телбивудин, адефовир и энтекавир не-

эффективны для подавления репликации HDV (в связи с отсутствием у вируса главной мишени их действия — обратной транскриптазы). Тем не менее терапию АН следует рассматривать у пациентов с ХГВ, имеющих активную репликацию HBV (HBV DNA более 2000 МЕ/мл), либо ЦП [18].

Так, исследование **НIDIT-1** (NIDIT-1 — The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial) показало значимую противовирусную эффективность ПегИФН-альфа-2 α (180 мкг/нед. подкожно) в отношении HDV более чем у 40% пациентов, причем у 27% из них был достигнут вирусологический ответ на 48-й неделе лечения. Адефовир (10 мг/сут. перорально) не оказал влияния на снижение уровня HDV RNA, его применение необходимо только для пациентов с выраженной репликацией HBV. Комбинация ПегИФН-альфа-2 α с адефовиром привела к снижению HBsAg в сыворотке крови лишь на 1,1 \log_{10} после 48 недель терапии и не способствовала увеличению УВО в сравнении с пациентами, получавшими только Пег-ИФН-альфа-2 α [19].

В июне 2009 г. начато второе исследование эффективности ПегИФН-альфа-2 α в сочетании с ИОТ (NIDIT-II), окончание которого запланировано на май 2017 г. Пациенты с ХГД (n=70) получают ПегИФН-альфа-2 α (180 мкг) в комбинации с тенофовиром (245 мг), группа сравнения — ПегИФН-альфа-2 α (180 мкг) в сочетании с плацебо.

Последние годы развивается новое направление в терапии ХГД — разработка препаратов, ингибирующих связывание HDV и HBV и влияющих на процессы посттрансляционной модификации антигенов HDV, в частности, **на прениляцию**, т. е. на модификацию цистеинового остатка на С-конце молекулы L-антигена HDV, которая усиливает липофильные свойства вируса и обеспечивает устойчивую связь нуклеокапсида HDV с оболочкой (HBsAg) [20].

Myrcludex B — первый разработанный ингибитор связывания HDV и HBV. Предполагаемый механизм его действия заключается в способности прочно связываться со специфическими рецепторами к HBV, расположенными на поверхности гепатоцитов, что не позволяет вирусным частицам проникать внутрь клетки и, как следствие, предотвращает распространение инфекции.

К концу 2011 г. были проведены доклинические исследования безопасности разрабатываемых

мого препарата, а также оценка его противовирусной эффективности на *in vitro* и *in vivo* моделях. В *in vivo* на модели с трансплантированными гепатоцитами, чувствительными к заражению HBV, применение препарата полностью предотвращало развитие ГВ [20].

В начале 2012 г. завершилось клиническое исследование Ia фазы, которое показало безопасность и хорошую переносимость препарата. Получено разрешение на проведение клинических исследований Ib–IIa фазы у пациентов с ХГВ и ХГД.

Приведенные данные нашего пациента о ПВТ ПегИФН-альфа в течение 36 недель при сохраняющейся на этом фоне репликации HBV и HDV свидетельствуют, к сожалению, о недостаточной активности этого лекарственного средства в отношении HDV при ЦП.

Это указывает на важность своевременной диагностики ХГД, до формирования необратимых изменений в печени. Эффективность лечения больных с хронической дельта-инфекцией зависит также от возраста пациента, длительности заболевания и стадии ХЗП. Вакцинация против ГВ является единственным методом профилактики инфицирования HDV.

Необходимо ввести официальную регистрацию заболеваемости гепатитом дельта в Российской Федерации и включить обязательное тестирование на anti-HDV всех HBsAg-положительных лиц в стране.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2010. – 288 с.
2. Pascarella S., Negro F. Hepatitis D virus: an update // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 7–21.
3. Rizzetto M., Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D // *Semin. Liver. Dis.* – 2012. – Vol. 32. – P. 211–219.
4. Wedemeyer H., Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 31–40.
5. Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Эпидемиологические и вирусологические аспекты изучения дельта-инфекции // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* – 2012. – № 6. – С. 18–25.
6. Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыглар А.А., Сонам-Байыр Я.Н.Д., Сарыг-Хаа О.Н., Соян Р.М., Зубков Ю.П., Исаева О.В., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе (Республика Тыва) // *Архив внутренней медицины.* – 2012. – № 5. – С. 51–56.
7. Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Бугаева Т.Т. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2012. – № 2. – С. 109–116.
8. Яшина Т.Л., Фаворов М.О., Шахгильдян И.В. Распространение маркеров гепатита В и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости // *Вопросы вирусол.* – 1992. – № 4. – С. 194–196.
9. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F., Funalleras G., Jordi R., Sauleda S., Taberero D., Schaper M., Esteban R. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study // *J. Vir. Hepat.* – 2011. – Vol. 18. – P. 434–442.
10. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H., Bozdayi A. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis // *J. Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17. – P. 749–756.
11. Philipp T., Durazzo M., Trautwein C., Alex B., Straub P., Lamb J., Johnson E., Tukey R., Manns M. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 578–581.
12. Olivero A., Smedile A. Hepatitis Delta Virus Diagnosis // *Semin. Liver. Dis.* – 2012. – Vol. 32. – P. 220–227.
13. Lamers M., Kirgiz O., Heidrich B., Wedemeyer H., Drenth J. Interferon- α for patients with chronic hepatitis delta: a systematic review of randomized clinical trials // *Antiviral. Ther.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1029–1037.
14. Kozhanova T.V., Klushkina V.V., Ilchenko L.Yu., Isaeva O.V., Saryglar A.A., Kyuregyan K.K., Michailov M. I. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation / 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Shanghai, Chine, 22–25 June 2012. – P. 126–127.
15. Ilchenko L.Yu., Kozhanova T.V., Isaeva O.V., Saryglar A.A., Sonam-Baiyr Y.D., Saryg-Chaa O.N., Soyan R.M., Kyuregyan K.K., Michailov M.I. Clinical features and outcomes of chronic hepatitis delta in hyperendemic region / 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Shanghai, Chine, 22–25 June 2012. – P. 224–225.
16. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D // *Semin. Liver. Dis.* – 2012. – Vol. 32. – P. 228–236.
17. Gomes-Gouve M., Soares M., Bensabath G., de Carvalho-Mello I., Brito E., Souza O., Queiroz A., Carrilho F., Pinho J. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region // *J. Gen. Virol.* – 2009. – Vol. 90. – P. 2638–2643
18. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis // *Semin. Liver. Dis.* – 2012. – Vol. 32. – P. 237–244.
19. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G., Erhardt A., Çakaloğlu Y., Değertekin H., Gürel S., Zeuzem S., Zachou K., Bozkaya H., Koch A., Bock T., Dienes H., Manns M. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta // *NEJM.* – 2011. – Vol. 364. – P. 322–331.
20. Schultze A., Schieck A., Gähler C., Müller T., Haberkorn U., Alexandrov A., Urban S., Mier W. Preclinical studies on Myrcludex B, a novel hepatitis B virus (HBV)-envelope protein derived entry inhibitor // *Z. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 48 – P. 40–43.

Контактная информация

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.

Кожанова Татьяна Владимировна – 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.

Морозов Игорь Александрович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патоморфологии вирусных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: moroz38@gmail.com; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Федоров Илья Германович – 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; заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии Городской клинической больницы № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация: iliyafedorov@mail.ru; 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.

Миронова Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая инфекционным отделением муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 имени В.И. Разумовского», внештатный инфекционист Министерства здравоохранения Саратовской области. Контактная информация: mironovani@yandex.ru; 410028, Саратов, ул. Н.Г. Чернышевского, д. 141.

Ilchenko Liudmila Yur`evna – MD, professor of Hospital therapy department №2, medical faculty of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov; chief of viral hepatitis department of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» 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.

Kozhanona Tatyana Viktorovna – PhD, senior researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» 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.

Морозов Игорь Александрович – MD, professor, head of laboratory of viral infection pathomorphology of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: moroz38@gmail.com; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Fedorov Il'ya Germanovich – PhD, assistant of Hospital therapy department №2, medical faculty of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov; chief of gastroenterology and hepatology department, City clinical hospital №12. Contact information: iliyafedorov@mail.ru; 115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.

Mironova Natalia Ivanovna – PhD, chief of infection department of City clinical hospital № 2 named by V.I. Rasumovsky, Saratov, supernumerary infectious physician of Ministry of Health, Saratov. Contact information: mironovani@yandex.ru; 410028, Saratov, Chernyshevskaya street, 141.

Описание вспышек гепатитов А и Е

С.А. Солонин

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва;
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения г. Москвы*

Цель исследования: представить информацию о заболеваемости вирусными гепатитами А и Е за зимний период 2013–2014 гг.

Результаты: представлены данные о вспышечной заболеваемости гепатитами А и Е в Индии, Узбекистане, Танзании и Уганде. Установлено, что причины подобных вспышек связаны с употреблением контаминированной воды и продуктов питания, несоблюдением правил личной гигиены, а также отсутствием национальных программ иммунизации детского и взрослого населения против гепатита А.

Заключение: несмотря на наличие эффективных механизмов профилактики вирусных гепатитов А и Е, заболеваемость указанными инфекциями по-прежнему остается высокой.

Ключевые слова: гепатит А, гепатит Е, вспышка.

Descriptions outbreaks of hepatitis A and E

S.A. Solonin

*Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
«Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care», Moscow*

Aim: to provide information on the incidence of viral hepatitis A and E worldwide in the winter 2013-2014.

Results: data about outbreaks of hepatitis A and E in India, Uzbekistan, Tanzania and Uganda are presented. It was established that the reasons for these outbreaks associated with consumption of contaminated water and food by viruses' hepatitis A and E, as well as non-compliance with the rules of personal hygiene and a lack of national immunization programs for children and adults against hepatitis A.

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

Keywords: hepatitis A, hepatitis E, outbreak.

Вспышка гепатита А в Узбекистане

12 декабря 2013 г., Узбекистан

По данным электронного издания Uznews.net [1], в результате вспышки гепатита А (ГА) в Ферганской долине Узбекистана пострадали сотни людей. Местная больница переполнена, госпитализировано свыше 100 человек. По данным главного врача местной больницы, ежедневно у 4–5 человек диагностируется ГА, особенно

много пострадавших среди детей в возрасте до 14 лет. Специалистами здравоохранения отмечены необычные клинические проявления ГА-инфекции, сходные с простудными заболеваниями — потеря аппетита и высокая температура, что затрудняет постановку диагноза.

Глава санитарно-эпидемиологического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан Дилором Турсунова сообще-

ла журналистам, что не видит причин для беспокойства, поскольку вспышечная заболеваемость ГА в республике регистрируется ежегодно. В качестве профилактических мер по сдерживанию распространения инфекции Турсунова порекомендовала своевременно прививаться против ГА и соблюдать правила личной гигиены.

Необходимо отметить, что вакцинация против ГА в республике является платной. Стоимость курса прививок для детей составляет 40 \$ и 86 \$ — для взрослого жителя республики. Эти расходы значительно выше, чем минимальная заработная плата в Узбекистане – 41,65 \$, поэтому многие жители попросту не могут себе это позволить.

Вспышка гепатита Е в Танзании

13 декабря 2013 г., Танзания

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подтвердила, что причиной 690 случаев острого заболевания, сопровождавшегося у большинства пострадавших рвотой, потерей аппетита, общей слабостью, болями в животе, высокой температурой и головной болью в период с 20 августа по 29 октября 2013 г. в Kigoma Region послужил вирус гепатита Е (ВГЕ) [2]. Отсроченная реакция властей на вспышечную заболеваемость гепатитом Е (ГЕ) была обусловлена трудностями дифференциальной диагностики и схожестью клинической симптоматики ГЕ-инфекции у пострадавших с побочными эффектами от приема лекарственной терапии для лечения малярии.

Усугубили эпидемическую ситуацию длительный инкубационный период ВГЕ-инфекции, что привело к увеличению случаев заболеваемости после проведения контрольных дезинфекционных мероприятий, а также большое количество бессимптомных форм ВГЕ-инфекции. Более половины пострадавших (61% случаев) были дети в возрасте до 15 лет, в структуре заболевших доля женщин составила 54%.

При исследовании биологического материала методом полимеразной цепной реакции в медицинской лаборатории Кенийского научно-исследовательского института в г. Найроби в 32,6% случаев выявлен генетический материал ВГЕ (РНК ВГЕ).

В настоящее время продолжают молекулярно-генетические исследования воз-

будителя с целью установления источника инфицирования и путей передачи вируса.

Среди населения проводится просветительская работа, направленная на повышение санитарной грамотности с целью дальнейшего прекращения распространения ВГЕ.

Вспышка гепатита Е в Уганде

6 января 2014 года, Уганда

По сообщению электронного издательства Уганды – The Observer [3], накануне нового 2014 г. в субрегионе Karamoja, районе Napak District на северо-востоке Уганды, зарегистрировано 344 случая заболевания ГЕ. В настоящее время инфекция уже унесла 13 жизней, в числе которых 10 (77%) беременных женщин.

Причиной вспышечной заболеваемости, по данным министра здравоохранения Уганды Dr. Jane Ruth Aceng, послужили:

- недостаточный уровень питьевого снабжения населения доброкачественной питьевой водой;

- крайне низкий уровень санитарного состояния водоемов;

- неудовлетворительные санитарно-бытовые условия для жизни.

Специалистами Министерства здравоохранения Республики Уганда разработан комплексный план мероприятий по сдерживанию распространения вспышки, проводится просветительская работа среди населения, направленная на повышение санитарной грамотности.

Вспышка гепатита А в Индии

1 февраля 2014 года, Индия

По данным электронного издания Daily mail, в Дели в женском общежитии медицинского колледжа Маулана Азад (Girls' Hostel of the Maulana Azad Medical College) 53 студентки были инфицированы вирусом ГА (ВГА) в результате употребления контаминированной воды и, возможно, пищи. Ранее студенты неоднократно жаловались на низкий уровень санитарно-бытовых условий проживания и качество питьевой воды в администрацию колледжа, а также близкое соседство с фермой по разведению кроликов, находящуюся неподалеку. Все жалобы студентов были оставлены руководством колледжа без внимания.

В настоящее время сотрудники Национального института инфекционных болезней Индии

совместно с сотрудниками медицинского колледжа проводят текущую и заключительную дезинфекцию с целью прекращения передачи ВГА восприимчивым лицам.

Литература

1. Hepatitis A epidemic in Uzbekistan. URL: http://www.uznews.net/news_single.php?lng=en&sub=hot&cid=30&nid=24652

(Дата обращения: 10.02.2014).

2. WHO confirms hepatitis E virus in Tanzania. URL: http://vaccine-newsdaily.com/world_health_organization/328870-who-confirms-hepatitis-e-virus-in-tanzania (Дата обращения: 10.02.2014).
3. Hepatitis E cited in Karamoja. URL: http://www.observer.ug/index.php?option=com_content&task=view&id=29464&Itemid=114 (Дата обращения: 10.02.2014).
4. Fifty-three fall ill at medical college in Hepatitis outbreak. URL: <http://www.dailymail.co.uk/indiahome/indianews/article-2549848/Fifty-three-fall-ill-medical-college-Hepatitis-outbreak.html> (Дата обращения: 10.02.2014).

Контактная информация

Солонин Сергей Александрович – 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; 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.

Solonin Sergey Aleksandrovich – PhD, senior 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

Расчетная продолжительность сохранения поствакцинальных антител после иммунизации взрослых инактивированной вакциной против гепатита А

Model based estimates of long-term persistence of inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies in adults.

Hens N, Habteab Ghebretinsae A, Hardt K, Van Damme P, Van Herck K.

Vaccine. 2014 Feb 7.

Авторы анализировали результаты расчетов продолжительности сохранения поствакцинальных антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА), полученные с помощью математических моделей, в свете новых данных двух клинических испытаний иммуногенности вакцины (с периодом наблюдения до 17 лет). Взрослые здоровые добровольцы наблюдались на протяжении 17 лет после введения первой дозы вакцины в ходе двух двойных слепых рандомизированных клинических испытаний. Иммунизация проводилась двумя дозами по схеме 0, 12 месяцев в исследовании А и 0, 6 месяцев — в исследовании В (NCT00289757/NCT00291876). Уровни антител определяли в тест-системе «in-house» ИФА в первые 11 лет наблюдения; в последующие годы использовали коммерческие тест-системы. Продолжительность сохранения антител в исследованиях А и В оценивали отдельно с помощью статистических моделей. В анализ были включены 173 участника исследования А и 108 участников исследования В. Линейная смешанная модель с двумя точками изменения позволила учитывать все полученные результаты. Данная модель позволила прогнозировать, что 98% (95% CI: 94–100%) участников исследования А и 97% (95% CI: 94–100%) участников исследования В останутся серопозитивными через 25 лет после получения первой дозы вакцины. Другие модели, в которых учитывалась часть данных, дали согласованные результаты: $\geq 95\%$ участников останутся серопозитивными ≥ 25 лет.

Заключение: с помощью новых и использовавшихся ранее математических моделей показано сохранение доли серопозитивности $\geq 95\%$ на протяжении не менее 25 лет.

Острый вирусный гепатит – нужно ли менять современную стратегию скрининга?

Acute viral hepatitis — Should the current screening strategy be modified?

Harvala H, Wong V, Simmonds P, Johannessen I, Ramalingam S.

J Clin Virol. 2014 Mar; 59(3): 184–187.

Эпидемиология вирусных гепатитов изменилась. Например, в Великобритании после внедрения безопасных и эффективных вакцин против гепатита А и гепатита В в 1980-е годы заболеваемость острыми инфекциями, вызванными этими вирусами, снизилась. В то же время значимость вируса гепатита Е (HEV) как агента, вызывающего острый гепатит, возросла. Однако диагностика ВГЕ-инфекции недоступна повсеместно. Авторы анализировали вирусную этиологию случаев острого гепатита с целью оптимизации существующего алгоритма диагностики. Анализировали все случаи тестирования на HAV, HBV, HCV, HEV, EBV и CMV с июня 2010 г. по декабрь 2012 г. Наряду с вирусологическими данными анализировали уровни АЛТ, если их определение проводилось в течение пяти дней после вирусологического теста. Из 3462 лиц с подозрением на острый гепатит только у 25% имелись биохимические проявления острого гепатита ($n=854$; АЛТ >100 МЕ/л). Частота выявления острой HEV-инфекции (25/409) в 31 раз превышала частоту выявления HAV (6/3462) и в 7 раз – частоту выявления острой HBV-инфекции (24/3462). В большинстве случаев острые инфекции HAV, HEV, EBV и CMV сопровождались повышением уровней АЛТ. Большинство случаев инфекции EBV сопровождалось лимфаденопатией (23/34); наоборот, в большинстве случаев инфекции CMV лимфаденопатия отсутствовала (18/22).

Заключение: скрининг на HEV должен быть включен в первичное обследование при остром гепатите. Все пациенты с повышенными АЛТ должны тестироваться на HAV и HEV.

Метод выявления ВГЕ в продуктах из сырой свиной печени и его применение для выявления естественной контаминации продуктов питания

Method for HEV detection in raw pig liver products and its implementation for naturally contaminated food.

Martin-Latil S1, Hennechart-Collette C1, Guillier L2, Perelle S3.

Int J Food Microbiol. 2014 Jan 31; 176: 1–8.

Значимость вируса гепатита Е (ВГЕ) для здравоохранения развитых стран возрастает по мере накопления данных об автохтонных случаях ВГЕ-инфекции, вызванной третьим и четвертым генотипами вируса, предположительно зоонозного происхождения. ВГЕ вызывает у человека острый гепатит и передается преимущественно через контаминированную пищу и воду. Вследствие низкой концентрации ВГЕ в образцах воды и пищевых продуктов для рутинного контроля за инфекцией необходимы эффективные и быстрые методы концентрации вируса. Из-за отсутствия надежного метода культивирования в клеточной культуре кишечных вирусов, наиболее часто вызывающих вспышки, метод количественной ПЦР в реальном времени, совмещенной с обратной транскрипцией (RT-qPCR), в настоящее время широко используется для детекции РНК-содержащих вирусов в образцах всех типов. С целью выявления ВГЕ в образцах свиной печени авторы валидировали метод, включающий концентрацию вируса с помощью полиэтиленгликоля (PEG). Использовали одностадийную дуплексную RT-qPCR для выявления ВГЕ и мышинового норовируса (MNV-1), который применялся как контроль для мониторинга качества всего процесса выделения. Средняя частота выявления ВГЕ и MNV-1 из образцов колбасы из свиной печени составила 3,94 и 2,92% соответственно и возрастала до 18,38 и 13,11% соответственно в образцах фигаделли.

Заключение: данный метод оказался эффективным для выявления естественной контаминации

ВГЕ пищевых продуктов, производимых из свиной печени.

Профилактика зоонозной передачи вируса гепатита Е (ВГЕ): защита кроликов от заражения ВГЕ после иммунизации вакциной HEV 239

Management of Hepatitis E Virus (HEV) Zoonotic Transmission: Protection of Rabbits against HEV Challenge following Immunization with HEV 239 Vaccine.

Liu P, Du RJ, Wang L, Han J, Liu L, Zhang YL, Xia JK, Lu FM, Zhuang H.

PLoS One. 2014 Jan 30; 9 (1).

ВГЕ является значимой проблемой здравоохранения во всем мире, поскольку около 33% мирового населения имеют маркеры встречи с данным патогеном. Недавно лицензированная в Китае вакцина HEV 239 продемонстрировала прекрасную эффективность при защите от инфицирования ВГЕ генотипов 1 и 4 в общей популяции и среди беременных женщин. Поскольку гепатит Е является зоонозом, необходимо также оценить способность данной вакцины контролировать источники ВГЕ животного происхождения. Для оценки эффективности вакцины HEV 239 с точки зрения защиты восприимчивых животных от заражения ВГЕ, 12 кроликов (SPF) рандомизированно разделили на две группы по шесть животных и вводили внутримышечно HEV 239 или плацебо (PBS). Через семь недель после иммунизации всех животных заражали внутривенно свиным ВГЕ генотипа 4 или ВГЕ кроликов. Животных наблюдали 10 недель, определяли уровни АЛТ, продолжительность виремии и экскреции вируса с фекалиями, а также антитела к ВГЕ. У всех кроликов, иммунизированных HEV 239, выработались высокие титры анти-ВГЕ и на протяжении эксперимента отсутствовали признаки ВГЕ-инфекции, тогда как у кроликов, получивших плацебо (PBS), после заражения развилась ВГЕ-инфекция, сопровождавшаяся подъемом ферментов, виремией и выделением вируса с фекалиями.

Заключение: полученные результаты показали, что вакцина HEV 239 является высокоиммуногенной для кроликов и способна полностью защищать их от инфицирования гомологичны-

ми и гетерологичными вариантами ВГЕ. Эти данные могут способствовать предотвращению пищевой спорадической ВГЕ-инфекции в развитых и развивающихся странах.

Повышенная частота выявления серологических маркеров ВГЕ-инфекции у пациентов с аутоиммунным гепатитом

Increased HEV Seroprevalence in Patients with Autoimmune Hepatitis.

Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, Wursthorn K, Bantel H, Raupach R, Bremer B, Zacher BJ, Schmidt RE, Manns MP, Rifai K, Witte T3, Wedemeyer H.

PLoS One. 2014 Jan 21; 9 (1).

ВГЕ-инфекция зачастую может протекать бессимптомно и заканчиваться спонтанной элиминацией. Хронический гепатит E описан в некоторых когортах пациентов с иммуносупрессией. Роль ВГЕ-инфекции в развитии аутоиммунного гепатита (АИГ) не изучена. 969 человек тестировали на анти-ВГЕ (MP-diagnostics), включая 208 пациентов с АИГ, 537 здоровых лиц, 114 пациентов с другим аутоиммунным заболеванием (ревматоидным артритом, РА) и 109 пациентов с хронической HCV- или HBV-инфекцией (HBV/HCV). Пациентов с АИГ, РА и HBV/HCV также тестировали на РНК ВГЕ. ВГЕ-специфичный пролиферативный Т-клеточный ответ определяли методом окрашивания CFSE и стимулирования *in vitro* РВМС с использованием перекрывающихся пептидов ВГЕ. Анти-ВГЕ выявляли чаще у пациентов с АИГ (n=16; 7,7%) по сравнению со здоровыми лицами (n=11; 2%; p=0,0002), пациентами с РА (n=4; 3,5%; p=0,13) и пациентами с инфекцией HBV/HCV (n=2; 2,8%; p=0,03). ВГЕ-специфичный Т-клеточный ответ был выявлен у всех пациентов с АИГ, позитивных по анти-ВГЕ. У одного пациента с АИГ, получавшего иммуносупрессивную терапию циклоспорином и преднизолоном и имевшего повышенные уровни АЛТ, был выявлен острый гепатит E, однако вирусемия ВГЕ исчезла после уменьшения дозы иммуносупрессоров. Ни у одного из пациентов с РА или HBV/HCV не была выявлена РНК ВГЕ.

Заключение: среди пациентов с аутоиммунным гепатитом, но не среди пациентов с РА или

HBV/HCV, высока вероятность выявления анти-ВГЕ. При постановке диагноза АИГ должна быть исключена ВГЕ-инфекция. Определение РНК ВГЕ также рекомендуется для пациентов с АИГ, не отвечающих на иммуносупрессивную терапию.

Специфичное и негепатотоксичное разрушение ядерной кзкДНК вируса гепатита В

Specific and Nonhepatotoxic Degradation of Nuclear Hepatitis B Virus cccDNA.

Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, Sprinzl MF, Koppensteiner H, Makowska Z, Volz T, Remouchamps C, Chou WM, Thasler WE, Hüser N, Durantel D, Liang TJ, Münk C, Heim MH, Browning JL, Dejardin E, Dandri M, Schindler M, Heikenwalder M, Protzer U.

Science. 2014 Feb 20.

Применяемые в настоящее время противовирусные препараты позволяют контролировать, но не элиминировать вирус гепатита В (ВГВ), поскольку при ВГВ-инфекции в ядре гепатоцита формируется стабильная кзкДНК вируса. Терапия интерфероном-α позволяет элиминировать ВГВ, но вызывает системные побочные эффекты. Авторы дают описание механизма, по которому интерферон-α способен вызывать специфичную деградацию ядерной ДНК вируса без гепатотоксичности, и предлагают в качестве альтернативной терапии активацию рецептора β-лимфотоксина. Интерферон-α и активация рецептора лимфотоксина-β способствует увеличению количества АРОВЕС 3А и 3В цитидиндезаминаз в инфицированных ВГВ клетках, первичных гепатоцитах и биопсийных образцах печени человека. Белок core ВГВ является медиатором взаимодействия с ядерной кзкДНК, что приводит к цитидин-дезаминации, формированию апуриновых/апириимидиновых сайтов и в итоге деградации кзкДНК и предотвращению реактивации ВГВ. Геномная ДНК при этом не повреждается.

Заключение: индуцирование ядерных дезаминаз, например в результате активации рецептора лимфотоксина-β, позволяет создавать новые терапевтические препараты, которые в сочетании с существующими могут приводить к излечению гепатита В.

NTCP и далее: открывая дверь в понимание механизма проникновения вируса гепатита В в клетку

NTCP and Beyond: Opening the Door to Unveil Hepatitis B Virus Entry.

Watashi K, Urban S, Li W, Wakita T.

Int J Mol Sci. 2014 Feb 19;15(2):2892-2905.

Современная терапия ВГВ-инфекции ограничена применением интерферона и нуклеоз(т)идных аналогов, поэтому остро стоит потребность в создании новых терапевтических агентов, активных в отношении ВГВ. Процесс проникновения вируса в клетку всегда является привлекательной мишенью для создания стратегий противовирусной терапии. В экспериментах на первичных гепатоцитах человека и тупайи (*Tupaia belangeri*), а также клетках Нера RG были выявлены важные детерминанты проникновения ВГВ. Было установлено, что котранспортный полипептид таурохолата натрия (NTCP) является рецептором проникновения ВГВ и позволяет создавать восприимчивые клеточные линии, поддерживающие инфекцию ВГВ. Эти данные способствуют более глубокому пониманию молекулярного механизма проникновения ВГВ в клетку. Кроме того, фармакологические исследования показали, что NTCP может являться мишенью терапии.

Заключение: в обзоре рассматриваются новейшие данные о механизмах проникновения ВГВ и роли NTCP в этом процессе.

Клиническая значимость количественного определения поверхностного антигена гепатита В при хронической ВГВ-инфекции

Clinical implications of hepatitis B surface antigen quantitation in the natural history of chronic hepatitis B virus infection.

Tan Z, Li M, Kuang X, Tang Y, Fan Y, Deng G, Wang Y, He D.

J Clin Virol. 2014 Jan 26.

Количественное определение HBsAg может быть полезным при наблюдении пациентов с ВГВ-инфекцией. Авторы определяли клиниче-

скую значимость этого маркера у пациентов с уровнями HBsAg >250 МЕ/мл (Abbott Diagnostics). Среди участвовавших в исследовании 233 пациентов с ВГВ-инфекцией выделили 29 случаев инфекции в фазе иммунной толерантности, 49 пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В (ХГВ), не получавших ранее терапии, 91 случай неактивного носительства ВГВ и 64 пациента с HBeAg-негативным ХГВ, не получавших терапию. Количественное определение HBsAg проводили в тесте Architect HBsAg (Abbott Diagnostics) после автоматизированного разделения 1:500. Значения концентрации HBsAg (log₁₀ МЕ/мл) для пациентов в фазе иммунной толерантности составили 4,50±0,43, для пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ – 4,17±0,66, для носителей ВГВ – 3,32±0,44, для пациентов с HBeAg-негативным ХГВ – 3,23±0,40 (p=4,92×10⁻³⁵). Между «носителями» ВГВ и пациентами с HBeAg-негативным ХГВ различия по уровням HBsAg отсутствовали (p=0,247). Доля лиц с HBsAg <2000 МЕ/мл среди «носителей» ВГВ и пациентов с HBeAg-негативным ХГВ составила 51,6 и 59,3% соответственно (p=0,341). Положительная корреляция между уровнями HBsAg и ДНК ВГВ наблюдалась среди лиц в фазе иммунной толерантности (p=1,23×10⁻⁴) и пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ (p=0,003), но не при HBeAg-негативном ХГВ (p=0,432). Обратная корреляция между уровнями HBsAg и возрастом отмечалась в фазе иммунной толерантности (p=0,030), при HBeAg-позитивном ХГВ (p=0,16) и «носительстве» ВГВ (p=0,001), но не при HBeAg-негативном ХГВ (p=0,249). Не наблюдали достоверные отличия между уровнями HBsAg и АЛТ при HBeAg-позитивном (p=0,338) и HBeAg-негативном ХГВ (p=0,564). У пациентов с уровнями HBsAg >250 МЕ/мл концентрации HBsAg могут служить отражением репликации ДНК ВГВ у HBeAg-позитивных пациентов.

Заключение: концентрация HBsAg не является подходящим маркером для оценки степени активности гепатита и дифференциации между HBeAg-негативным ХГВ и «носительством» ВГВ.

ДНК вакцинация против гепатита В не предотвращает рецидив после прекращения терапии хронического гепатита В аналогами: результаты рандомизированных испытаний ANRS HB02 VAC-ADN

Anti-HBV DNA vaccination does not prevent relapse after discontinuation of analogues in the treatment of chronic hepatitis B: a randomised trial--ANRS HB02 VAC-ADN.

Fontaine H, Kahi S, Chazallon C, Bourguine M, Varaut A, Buffet C, Godon O, Meritet JF, Saïdi Y, Michel ML, Scott-Algara D, Aboulker JP, Pol S; for the ANRS HB02 study group.

Gut. 2014 Feb 20.

Основным ограничением антивирусной эффективности нуклеоз(т)идных аналогов является развитие рецидива после прекращения терапии и соответственно потребность в длительной терапии. Для преодоления риска рецидива и вирусологического прорыва при длительной терапии была проведена фаза I/II открытых проспективных мультицентровых испытаний ДНК-вакцины, экспрессирующей поверхностный белок ВГВ. Всего 70 пациентов, отвечающих на терапию нуклеоз(т)идными аналогами (ДНК ВГВ <12 МЕ/мл не менее 12 месяцев) в среднем в течение трех лет были рандомизированно разделены на две группы: одни получали пять внутримышечных инъекций вакцины (недели 0, 8, 16, 40 и 44), пациенты второй группы не получали вакцину. Терапию аналогами прекращали после дополнительных 48 недель терапии для пациентов, у которых на протяжении шести месяцев ДНК ВГВ постоянно была <12 МЕ/мл и отсутствовали клинические признаки прогрессирования заболевания. Первичной точкой служила реактивация вируса на 72-й неделе (ДНК ВГВ >120 МЕ/мл) или невозможность прекращения терапии на 48-й неделе. Реактивацию наблюдали у 97% пациентов в каждой группе в среднем через 28 дней, она не сопровождалась печеночной недостаточностью, но ДНК ВГВ достигала <2000 МЕ/мл в 33%; в 99% случаев побочные реакции были слабыми или средними. Иммуный ответ определяли методом элиспот и в пролиферативном тесте: после реактивации в обеих группах пациентов отсутствовали различия в доле лиц с секретирующими интерферон-γ

клетками и пролиферацией Т-клеток, специфичной HBsAg, но не HBsAg.

Заключение: несмотря на довольно легкую переносимость, ДНК-вакцина против ВГВ не снижает риск рецидива после терапии хронического гепатита В или частоту вирусологического прорыва и не способствует восстановлению иммунного ответа, направленного против ВГВ, несмотря на подавление вирусной репликации нуклеотидными аналогами. Регистрационный номер испытаний: NCT00536627.

Иммунитет к гепатиту В у подростков, вакцинированных в младенчестве: наблюдение в Италии на протяжении 17 лет

Hepatitis B immunity in teenagers vaccinated as infants: an Italian 17-year follow-up study.

Spada E, Romanò L, Tosti ME, Zuccaro O, Paladini S, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti CM, Mele A, Zanetti AR;

Clin Microbiol Infect. 2014 Feb 16.

Авторы анализировали сохранность анти-HBs иммунологическую память в когорте подростков (n=571), вакцинированных 17 лет назад, в младенчестве, против гепатита В. Вакцинированные проходили обследование в 2003 и в 2010 гг., т. е. через 10 и 17 лет после первичной иммунизации соответственно. При тестировании в 2003 г. у 199 лиц (группа А) титры анти-HBs составили <10 мМЕ/мл. Они получили бустерную дозу; 372 человека (группа В) не получали бустер, поскольку титры анти-HBs у них составляли ≥10 мМЕ/мл (n=344) или они отказались от бустерной дозы (n=28), несмотря на титры анти-HBs <10 мМЕ/мл. В 2010 г. у 72,9% (416/571) участников титры анти-HBs были ≥10 мМЕ/мл (67,3% в группе А против 75,8% в группе В; p=0,03). Средние геометрические концентрации (ГМС) были сходными в обеих группах. В период между 2003 г. и 2010 г. концентрации анти-HBs среди лиц, получавших бустерную дозу, значительно снизились, ГМС упали с 486 до 27,7 мМЕ/мл (p<0,001). У 15 человек отмечали значительный рост титров антител, вероятно, связанный с естественной стимуляцией вследствие контакта с вирусом. В 2010 г. 96 лиц (37 из группы А и 59 из группы В) с концентрацией

анти-HBs <10 мМЕ/мл получили бустерную дозу; все вакцинированные из первой группы и все во второй группе, за исключением двух человек, имели анамнестический ответ. Пост-бустерные ГМС были выше в группе В (895,6 против 492,2 мМЕ/мл; $p=0,039$).

Заключение: полученные данные свидетельствуют о сохранении иммунологической памяти в отношении HBsAg после исчезновения анти-HBs, обеспечивающей длительную защиту.

Выявление естественной межгенотипической рекомбинации между 1-м и 2-м генотипами вируса гепатита дельта у HBsAg-позитивных пациентов во Вьетнаме

Identification of a natural intergenotypic recombinant hepatitis delta virus genotype 1 and 2 in Vietnamese HBsAg-positive patients.

Sy BT, Nguyen HM, Toan NL, Song LH, Tong HV, Wolboldt C, Binh VQ, Kremsner PG, Velavan TP, Bock CT.

J Viral Hepat. 2014 Feb 18.

Инфицирование вирусом гепатита дельта (HDV) происходит как ко-/суперинфекция при инфекции вируса гепатита В (HBV) и может менять патфизиологию хронического гепатита В и ассоциированных заболеваний печени, включая гепатоцеллюлярную карциному. Известны 8 генотипов HDV, при этом мало данных о частоте смешанной инфекции разными генотипами вируса и случаях рекомбинации РНК HDV. Авторы изучали генетическое разнообразие HDV, генотипы вируса и возможную рекомбинацию при анализе 21 изолята HDV, выделенных от HBsAg-пациентов из Вьетнама, где распространенность HBV достигает 10–20%. Субгеномные и полногеномные последовательности HDV амплифицировали с помощью нового метода HDV-специфичной ОТ-ПЦР. Степень сходства нуклеотидной последовательности между полногеномными последовательностями изолятов составила от 74,6 до 99,4%. Среди вьетнамских пациентов были выявлены генотипы HDV 1 и 2. Случаи одновременной инфекции двух генотипов HDV выявлены не были, однако был обнаружен новый рекомбинант между генотипами 1 и 2 HDV. Последовательность данного изолята C03 была гомологична генотипу 1 (нт 1 – нт

907) и генотипу 2 HDV (нт 908 – нт 1675; кодирующий HDAg участок), точка перекреста находилась в нт 908. Таким образом, авторами описан случай рекомбинации между генотипами 1 и 2 HDV у пациента из Вьетнама.

Заключение: дальнейшие более широкие исследования по распространенности HDV, смешанной инфекции разных генотипов и рекомбинантных форм среди населения Вьетнама будут способствовать пониманию микроэпидемиологии HDV и патофизиологии хронических заболеваний печени, ассоциированных с HBV и HDV.

Определение клеточных факторов, участвующих в распространении ВГС от клетки к клетке, и их терапевтическое значение

Determining the involvement of host cellular factors in HCV cell-to-cell spread and the therapeutic implications.

Barretto N1, Sainz B Jr, Hussein S, Uprichard SL.

J Virol. 2014 Feb 19.

Известно, что вирус гепатита С (ВГС) может проникать в клетки, используя два разных механизма: проникновение «внеклеточных» инфекционных вирионов, выделенных из инфицированной клетки, и прямая передача от клетки клетке. Авторы изучали факторы клетки, необходимые для осуществления распространения ВГС, и установили, что рецептор проникновения холестерина NPC1L1, который, как было показано недавно, является антивирусной мишенью при внеклеточном распространении/проникновении ВГС, также необходим для передачи вируса от клетки клетке. Наоборот, метаболический путь VLDL, необходимый для секреции из клетки инфекционного вируса и поэтому являющийся антивирусной мишенью для блокирования выделения/распространения внеклеточного вируса, не требуется для передачи ВГС от клетки клетке. Учитывая, что внеклеточное и межклеточное распространение ВГС определяется частично общими, а частично разными факторами, авторы проверили терапевтическую значимость этих наблюдений и показали, что ингибирование клеточных факторов, необходимых для обоих способов распространения вируса, дает синергический эффект при исполь-

зовании в сочетании с интерфероном (ингибитором внутриклеточной продукции ВГС), тогда как применение ингибиторов, блокирующих только один путь передачи вируса, такого эффекта не вызывает.

Заключение: полученные данные способствуют пониманию механической основы синергического действия интерферона и ингибиторов проникновения ВГС и свидетельствуют о важности блокирования передачи ВГС от клетки клетке при комбинированной терапии ВГС-инфекции.

Начало конца: каково будущее интерферонотерапии хронического гепатита С?

The beginning of the end: What is the future of interferon therapy for chronic hepatitis C?

Feld JJ.

Antiviral Res. 2014 Feb 15.

Интерферон являлся основой терапии ВГС-инфекции на протяжении более 20 лет. Изначально ответ на терапию был слабым, затем он медленно, но верно улучшался. Так, благодаря пегилированию и добавлению нуклеотидного аналога рибавирина примерно 50% могут достигнуть излечения. Однако интерферонотерапия не идеальна, требует до года еженедельных инъекций и связана с рядом системных побочных эффектов. Достижения в понимании жизненного цикла ВГС привели к созданию целого ряда высокоэффективных, хорошо переносимых пероральных противовирусных препаратов прямого действия (DAA). Первые DAA используются в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином. Однако благодаря быстрому прогрессу в этой области, вероятно, в ближайшем будущем для большинства пациентов будет доступна безинтерфероновая терапия ВГС-инфекции. В ближайшей перспективе пегилированный интерферон потребует при использовании ингибитора протеазы симепревира или ингибитора полимеразы нуклеозидного аналога софосбувира для терапии инфекции, вызванной 1-м генотипом ВГС. По-видимому, пегилированный интерферон будет полезным компонентом при терапии софосбувиром и рибавирином ВГС-инфекции 3-го генотипа, особенно у пациентов с циррозом. В будущем, ког-

да будет доступна комбинированная терапия препаратами DAA, роль пегилированного интерферона будет только уменьшаться. Он может быть полезен в качестве компонента четверной (QUAD) терапии двумя DAA и рибавирином для пациентов, не ответивших на предыдущую терапию, или для пациентов, не ответивших на DAA из-за мультирезистентного штамма ВГС. Пегилированный интерферон также может сохранять значимость в бедных странах для уменьшения дозы/сокращения курса DAA.

Заключение: хотя пегилированный интерферон останется резервной терапией, его дни как основного препарата терапии ВГС-инфекции сочтены.

Аминокислотные остатки белка core вируса гепатита С, критичные для инфекционности вируса, также участвуют в формировании комплекса core-NS5A

HCV Core Residues Critical for Infectivity Are Also Involved in Core-NS5A Complex Formation.

Gawlik K, Baugh J, Chatterji U, Lim PJ, Bobardt MD, Galloway PA.

PLoS One. 2014 Feb 12;9(2)

Молекулярные механизмы сборки и выделения вирусных частиц ВГС остаются неясными. Понимание событий, происходящих при сборке вирионов, может способствовать выявлению новых мишеней для противовирусной терапии. Предполагается, что неструктурный белок 5A (NS5A), являющийся привлекательной мишенью для новых терапевтических препаратов, участвует в образовании инфекционных частиц, формирующихся в результате его взаимодействия с капсидным белком ВГС (core). До начала данной работы сайт связывания core с NS5A. Авторы установили, что домен D1 core содержит сайт связывания с NS5A, при этом наибольшая возможность связывания характерна для кластера основных аминокислотных остатков P38-K74. Также было показано, что N-терминальные основные остатки core в позициях 50, 51, 59 и 62 необходимы для связывания с NS5A. Анализ всех возможных сочетаний замен R50A, K51A, R59A и R62A в системе HCVcc показал, что единичные, двойные, тройные и четверные мутации не влияли на репликацию вирусной РНК,

однако приводили к снижению секреции вирусных частиц. Кроме того, было показано, что внеклеточная и внутриклеточная инфекционность у таких мутантов отсутствовала, что указывает на дефект при формировании инфекционных частиц. Взаимодействие с NS5A мутантного core, несущего одну или четыре мутации, было ослаблено в клетках, экспрессирующих полный геном ВГС. Мутации в четырех основных остатках core не оказывали влияния на ассоциацию core или NS5A с липидными каплями.

Заключение: основные аминокислотные остатки в домене D1 core, критичные для формирования инфекционных вирусных частиц, также играют роль в связывании core с NS5A.

Сравнение эффективности выявления РНК ВГС и анти-ВГС в сухих каплях крови и образцах плазмы

Comparison of Hepatitis C Virus RNA and antibody detection in dried blood spots and plasma specimens.

Dokubo EK1, Evans J2, Winkelman V3, Cyrus S3, Tobler LH4, Asher A2, Briceno A2, Page K2.

J Clin Virol. 2014 Jan 27.

Современные диагностические тесты для выявления ВГС связаны с забором крови и определением в сыворотке крови антител к ВГС (анти-ВГС) и вирусной РНК, что не всегда возможно. Сухая капля крови (СКК) является альтернативным малоинвазивным методом отбора образцов и удобна для сбора, хранения и те-

стирования. Авторы оценивали возможность применения СКК для детекции ВГС, определяли чувствительность и специфичность определения анти-ВГС и РНК ВГС в СКК в сравнении с образцами плазмы. Данное кросс-секционное валидационное исследование было выполнено в контексте существующего проспективного исследования ВГС среди молодых инъекционных наркоманов. Образцы крови получали методом венопункции в пробирки для отделения сыворотки (SST) и из пальца на карточки ватмана (Whatman 903®). Образцы плазмы и элюаты с СКК тестировали на анти-ВГС в тестах ИФА третьего поколения или в хемилюминесцентном тесте, РНК ВГС выявляли в дискриминаторном тесте методом транскрипционно опосредованной амплификации (dHCV TMA); сравнивали результаты, полученные в СКК и образцах плазмы. На анти-ВГС тестировали 148 участников исследования, на РНК ВГС — 132. При выявлении анти-ВГС в СКК чувствительность составила 70%, специфичность — 100%, положительная прогностическая значимость (PPV) — 100%, отрицательная прогностическая значимость (NPV) — 76%, Карра — 0,69. При выявлении РНК ВГС в СКК чувствительность составила 90%, специфичность — 100%, PPV — 100%, NPV — 94% и Карра — 0,92.

Заключение: тестирование СКК обеспечивает чувствительное и высокоспецифичное выявление анти-ВГС и РНК ВГС, обладает высокой степенью корреляции с результатами, полученными для образцов плазмы, и может способствовать упрощению диагностики ВГС-инфекции.

Информация о предстоящих конференциях

**3rd World Congress on Controversies
in the Management of Viral Hepatitis**

1–3 мая 2014

Берлин, Германия

Срок подачи тезисов: до 1 февраля 2014

www.comtecmed.com/chep

**21st International Symposium
on Hepatitis C and Related Viruses**

7–11 сентября 2014

Банф, Канада

Срок подачи тезисов: до 30 мая 2014

www.hcv2014.org

EASL Monothematic Conference:

Primary Biliary Cirrhosis

23–24 мая 2014

Милан, Италия

Срок подачи тезисов: до 22 февраля 2014

www.easl.eu

**23rd Latin American Congress
for the Study of the Liver**

11–13 сентября 2014

Канкун, Мексика

www.aleh2014.com

**XII International Symposium
on Viral Hepatitis**

30–31 мая 2014

Барселона, Испания

www.bcvh2014.com

Viral Hepatitis Congress

9–11 октября 2014

Франкфурт, Германия

Срок подачи тезисов: до 8 июля 2014

www.viral-hep.org

Singapore Hepatitis Conference

6–7 июня 2014

Сингапур

Срок подачи тезисов: до 25 апреля 2014

www.shc2014.com

**Двадцатая
Российская гастроэнтерологическая
неделя**

6–10 октября 2014

Москва

Срок подачи тезисов: до 1 июня 2014

www.liver.ru

**International Meeting on Molecular Biology
of Hepatitis B Viruses**

3–6 сентября 2014

www.hepb.org/hbvmeeting

**2nd International Conference
on Occult HBV infection**

10–11 октября 2014

Гуаньджоу, Китай

<http://www.obi-gzmeeting.com>

**The First Transcaucasus International Confer-
ence on Liver Diseases 2014**

5–6 сентября 2014

Тбилиси, Грузия

www.ticl-2014.com

**1st International Meeting
on Hepatitis Cure and Eradication**

6–7 ноября 2014

Торонто, Канада

www.virology-education.com

AASLD – The Liver Meeting

7–11 ноября 2014

Бостон, США

Срок подачи тезисов: до 4 июня 2014

www.aasld.org

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

18–21 марта 2015

Сингапур

www.aphpba2015.com

EASL Monothematic Conference.

Microbiota, Metabolism and NAFLD

26–28 февраля 2015

Инсбрук, Австрия

Срок подачи тезисов: до 12 декабря 2014

www.easl.eu

**15th International Symposium
on Viral Hepatitis and Liver Disease**

26–28 июня 2015

Берлин, Германия

www.isvhld2015.org

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 отражены:

- 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 четыре недели (четыре 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 мнений 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).