

ISSN 2070-7916

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

В мире вирусных гепатитов

Главный редактор

М.И. Михайлов

Заместители главного редактора

И.А. Морозов

Л.Ю. Ильченко

Издательская группа

С.А. Кичатов

И.В. Гордейчук

Секретарь

М.А. Букина

Редакционная коллегия

Е.В. Винницкая (Москва)

О.О. Знойко (Москва)

А.Н. Каира (Московская область)

А.В. Козлова (Москва)

О.В. Корочкина (Нижний Новгород)

М.К. Мамедов (Азербайджан, Баку)

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

В.Г. Морозов (Самара)

С.Л. Мукомолов (Санкт-Петербург)

В.И. Покровский (Москва)

В.В. Романенко (Екатеринбург)

Т.А. Семененко (Москва)

Е.В. Эсауленко (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

А.К. Амброзайтис (Литва, Вильнюс)

А.Г. Анджапаридзе (Грузия, Тбилиси)

Н.П. Блохина (Россия, Москва)

Э.Ш. Боцвадзе (Грузия, Тбилиси)

С.О. Вязов (Россия, Германия, Эссен)

Б.А. Герасун (Украина, Львов)

Н.И. Громова (Москва)

Ж.А. Дробенюк (США, Атланта)

С.В. Жаворонок (Республика Беларусь, Гомель)

И.А. Карпов (Республика Беларусь, Минск)

А.А. Ключарева (Республика Беларусь, Минск)

Ю.Ю. Кусов (Германия, Любек)

К.К. Кюрегян (Россия, Москва)

Л. Магниус (Швеция, Стокгольм)

Г. Мироджов (Таджикистан, Душанбе)

Е.Ю. Малинникова (Россия, Москва)

Х. Нордер (Швеция, Стокгольм)

М. Рогендорф (Германия, Эссен)

Д. Шувал (Израиль, Иерусалим)

Содержание

Заметки главного редактора	4
<i>М.И. Михайлов</i>	
<hr/>	
Лекции и обзоры	
Вирус гепатита Е у животных	6
<i>Мохаммед Ахмед Мохаммед Еладли, М.А. Лопатухина, М.И. Михайлов</i>	
ВГС-подобные вирусы у животных	15
<i>И.В. Гордейчук</i>	
<hr/>	
Оригинальные исследования	
Вакцинопрофилактика гепатита А и «новые» риски эпидемиологического неблагополучия по гепатиту А в Свердловской области	22
<i>А.И. Юровских, В.В. Романенко, М.И. Михайлов, С.Л. Мукомолов, С.В. Скрябина, Л.В. Семенова, С.Н. Осипова авторам нужно доработать</i>	
Определение avidности антител к вирусу гепатита Е IgG для диагностики данной инфекции	27
<i>А. Дьяррассуба, М.А. Лопатухина, И.А. Потемкин, А.П. Обрядина, Т.И. Уланова, О.С. Федотчева</i>	
<hr/>	
Описание вспышек гепатитов А, Е и С	33
<i>С.А. Солонин</i>	
<hr/>	
Рефераты статей	37
<i>К.К. Кюрегян</i>	
<hr/>	
Информация о предстоящих конференциях	45

Contents

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

Lectures and reviews

Hepatitis E virus of animal species	6
<i>Mohammed Ahmed Mohammed Eladly, M.A. Lopatukhina, M.I. Mikhailov</i>	
Nonhuman HCV-like viruses	15
<i>I.V. Gordeychuk</i>	

Original studies

Vaccine prophylaxis of hepatitis A and “new” risks of unfavorable epidemiological situations concerning hepatitis A in Sverdlovsk region.....	22
<i>A.I. Yurovskih, V.V. Romanenko, M.I. Mikhailov, S.L. Mukomolov, I.V. Srkriabina, L.V. Semienova, S.N. Osipova</i>	
Determination avidity of antibodies to hepatitis E IgG for diagnosis of this infection	27
<i>A. Diarrassouba, M.A. Lopatukhina, I.A. Potemkin, A.P. Obryadina, T.I. Ulanova, O.S. Fedotcheva</i>	

Descriptions of outbreaks of viral hepatitis A, E and C	33
<i>S.A. Solonin</i>	

Abstracts of latest articles	37
<i>K.K. Kyuregyan</i>	

Upcoming events	45
------------------------------	-----------

Заметки главного редактора

Глубокоуважаемый читатель!

Во втором номере нашего журнала «В мире вирусных гепатитов» мы предлагаем Вам познакомиться с двумя обзорами, касающимися интересных и достаточно новых проблем для вирусологии и эпидемиологии.

Первая работа «Вирус гепатита E у животных» подготовлена аспирантами РУДН и ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН Мохаммедом Ахмедом Мохаммедом Еладли, М.А. Лопатухиной. Мне приятно представить нашу творческую молодежь, особенно потому, что именно в институте полиомиелита проводились исследования, благодаря которым был открыт вирус гепатита E (ВГЕ) у человека. Позднее доктор М.С. Балаян с соавторами первыми описали заражение домашних свиней азиатским штаммом человеческого ВГЕ в ходе эксперимента в 1990 г.

Первый ВГЕ животных был обнаружен у свиней в США. С тех пор ВГЕ выявлялся у различных видов животных. С момента открытия у домашних свиней в США в 1997 г. ВГЕ изоляты вируса были обнаружены по всему миру, как у домашних, так и у диких свиней. ВГЕ был выявлен у крыс, кабанов, домашних свиней, мангустов, кроликов, кур, хорьков, форели Кларка, летучих мышей и оленей.

Развитие современных методов молекулярной биологии - метагеномики и пиросеквенирования позволяет предполагать, что диапазон хозяев ВГЕ будет расширяться, что позволит в ближайшем будущем определить новые штаммы ВГЕ у других видов животных, включая крупный рогатый скот, овец и коз, у которых также возможно существование новых вариантов ВГЕ.

Обзор анализирует данные об открытии, характеристике, географическом распространении и путях передачи ВГЕ у домашних и диких животных. Вызывает определенную обеспокоенность постоянно расширяющийся круг хозяев и высокая частота встречаемости ВГЕ среди различных видов млекопитающих, что не исключает наличие общего способа передачи заболевания ВГЕ и может стать потенциальной проблемой для мирового здравоохранения.

Второй обзор «ВГС-подобные вирусы у животных», на мой взгляд, не менее интересен. Руководитель лаборатории патогенеза вирусных гепатитов ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН Гордейчук И.В. знакомит читателя с наиболее актуальными исследованиями последних лет, направленными на решение двух важнейших задач, а именно: поиск лабораторной модели для изучения инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (ВГС), а также идентификацию эволюционных предшественников ВГС.

ВГС, относящийся к семейству *Flaviviridae* был открыт более 20 лет назад, однако долгое время у животных не удавалось обнаружить гомологичных вирусов, а источник происхождения ВГС по-прежнему оставался неясным. Первым схожим с ВГС вирусом стал вирус гепатита G (GBV-B), обнаруженный при лабораторном пассировании на тамаринах плазмы крови пациента с гепатитом неуточненной этиологии и вызывавший гепатит у обезьян при экспериментальном заражении. GBV-B относится к роду пегивирусов, семейство *Flaviviridae*. Использование GBV-B, вызывающего гепатит у игрунковых обезьян, в качестве суррогатной модели ВГС внесло значимую роль в изучение патогенеза гепатита. Последовательное открытие вируса GBV-B, неприматных гепацивирусов лошадей, собак, грызунов расширило возможности моделирования молекулярных механизмов формирования инфекции и фаз иммунного ответа организма. Кроме того эволюционный анализ нуклеотидных последовательностей, их сравнение с ранее идентифицированными последовательностями вирусов человека и животных показал, что все известные гепацивирусы и пегивирусы распределяются в филогенетическом разнообразии последовательностей, выделенных от летучих мышей, что позволило сделать вывод о том, что летучие мыши являются древним источником гепацивирусов и пегивирусов человека и животных.

Проблема поиска удобной и недорогой модели для лабораторного суррогатного моделирования ВГС-инфекции продолжается и я, надеюсь, будет в ближайшем будущем решена.

В разделе «Оригинальные исследования» представлена совместная работа сотрудников ФГБУ «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАМН и наших коллег из ООО НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород). Она посвящена диагностической значимости определения авидности антител к вирусу гепатита Е иммуноглобулинов класса G (анти-ВГЕ IgG).

Как известно, авидность (лат. - avidity) - характеристика прочности связи специфических антител с соответствующими антигенами. Проведенные исследования по измерению авидности анти-ВГЕ IgG при тестировании образцов сыворотки крови от пациентов с разными стадиями ВГЕ-инфекции позволили авторам сделать вывод о возможности использования этой методики для диагностики ГЕ (включая острый ГЕ) в качестве дополнительного этапа до постановки полимеразной цепной реакции.

Представляя вторую статью этого раздела, я с болью вспоминаю столь недавно ушедшего из жизни, большого друга нашего института, ученого и замечательного человека, чью светлую память я и мои коллеги глубоко чтим, – члена-корреспондента РАМН, профессора Иосифа Ва-

сильевича Шахгильдяна. Это статья «Вакцинопрофилактика гепатита А и «новые» риски эпидемиологического неблагополучия по гепатиту А в Свердловской области» от группы авторов из Екатеринбурга, Санкт-Петербурга и Москвы оказалась незавершенной для Иосифа Васильевича. Но его вклад в эпидемиологию и профилактику гепатита А в Российской Федерации огромен.

Наши коллеги делятся своими трудностями и опытом успешной борьбы с этой распространенной инфекцией в своем регионе.

Традиционные разделы журнала: «Описание вспышек гепатитов А, Е и С», «Рефераты статей» и «Информация о предстоящих конференциях» позволят Вам, дорогие читатели, следить за современными исследованиями и быть в курсе тематик научных форумов мира.

В заключение, редакционная коллегия журнала «В мире вирусных гепатитов» выражает признательность всем читателям нашего издания и желает интересного чтения.

С уважением,
Михаил Михайлов

Вирус гепатита E у животных

^{1,2}Мохаммед Ахмед Мохаммед Еладли, ²Лопатухина М.А., ²Михайлов М.И.

¹Российский университет дружбы народов; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва

Резюме. В обзоре представлены данные литературы об открытии, характеристике, географическом распространении и путях передачи вируса гепатита E у животных.

Ключевые слова: гепатит E свиней, кроликов, крыс, кабанов, мангустов, кур, кошек, собак.

Hepatitis E virus of animal species

^{1,2}Mohammed Ahmed Mohammed Eladly, ²Lopatukhina M.A., ²Mikhailov M.I.

¹People's Friendship University of Russia; ²Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Abstract. This review summarize the published data on discovery, characterization, geographical distribution and route of transmission of hepatitis E virus of animal species.

Key words: hepatitis E, swine, rabbits, rat, wild boar, mongoose, chickens, cats, dogs.

Как известно, некоторые виды животных являются естественными носителями вируса гепатита E (ВГЕ). ВГЕ был идентифицирован у крыс, кабанов, домашних свиней, мангустов, кроликов, кур, хорьков, фореи Кларка, летучих мышей и оленей [1]. Антитела к ВГЕ (анти-ВГЕ) были обнаружены у других видов животных, включая крупный рогатый скот, овец и коз, у которых также возможно существование новых вариантов ВГЕ. С развитием современных методов молекулярной биологии, таких как метагеномика и пиросеквенирование ожидается, что диапазон хозяев ВГЕ будет расширяться и в ближайшем будущем будут определены новые штаммы ВГЕ у других видов животных [2].

Первый ВГЕ животных был обнаружен у свиней в США. С тех пор ВГЕ выявлялся у различных видов животных. ВГЕ был идентифицирован у кур с синдромом увеличения печени и является генетически и антигенно связанным с человеческим и свиным ВГЕ [3]. С помощью секвенирования генома ВГЕ, обнаруженного у мангуста, вирус был классифицирован в уникальную подгруппу генотипа 3. В Германии ВГЕ был идентифицирован у рыб [4] и в фекалиях диких крыс.

Открытие новых штаммов ВГЕ диких и сельскохозяйственных животных расширило известный диапазон хозяев этого вируса. ВГЕ человека имеет природно-очаговое распространение. В 2011 г. ВГЕ был выявлен у выращиваемых на фермах кроликов в Северо-Западном Китае (провинция Ганьсу), северном Китае (Пекин, провинции Хэбэй и Шаньси), центральном Китае (провинция Ухань) и штате Вирджиния (США) [5].

Вирус гепатита E домашних и диких свиней

Открытие и характеристика

Доктор М.С. Балаян с соавт. первыми описали заражение домашних свиней азиатским штаммом человеческого ВГЕ в ходе эксперимента в 1990 г. В дальнейшем Е.Т. Clayson с соавторами [6] опубликовал сообщение об обнаружении РНК ВГЕ в сыворотке и фекалиях свиней Непала. Вирус, обнаруженный в этом исследовании, не был охарактеризован. В 1997 г. Х.Ж. Meng с соавт. [7] выделили и охарактеризовали первый штамм ВГЕ животных, обозначенный как свиной ВГЕ, ими была определена полная геномная последовательность свиной РНК ВГЕ.

Организация генома свиного ВГЕ очень похожа на ВГЕ человека. Предполагаемые функциональные домены и мотивы, такие как метилтрансферазы, РСР, гипервариабельная области, геликазы и RdRp также были определены в ОРС 1. ОРС 2 кодирует предполагаемый белок капсида, а ОРС 3 кодирует небольшой белок.

Природные переносчики и распространенность

С момента открытия у домашних свиней в США в 1997 г. ВГЕ изоляты вируса были обнаружены по всему миру, как у домашних, так и у диких свиней. Уровень обнаружения РНК ВГЕ среди животных варьирует в различных регионах мира. Исследования распространенности ВГЕ в Японии показали, что антитела к анти-ВГЕ присутствуют на всех проверенных свинофермах, достигая 93% в популяции. Все выявленные штаммы ВГЕ принадлежат либо генотипу 3, либо 4.

Распространенность анти-ВГЕ у диких кабанов в Японии также широко варьирует: от 4,5% до 34,3%, а РНК ВГЕ - от 1,1% до 13,3%. ВГЕ удается обнаружить в фекалиях свиней, сточных водах с свиноферм и в компостных кучах навоза. [8]. Так ВГЕ был обнаружен в четырех из пяти компостных куч, которые находились на первых этапах процесса перегнивания. Среди домашних свиней на фермах в Нидерландах зарегистрирована высокая распространенность HEV. Об этом свидетельствует обнаружение РНК ВГЕ в 55% фекалий. В Канаде, исследователи обнаружили вирус у восемнадцатинедельных свиней и у более взрослых особей в сыворотке крови и в фекалиях; частота их детекции соответственно составила 86,2% и 47,1% [9].

Частота обнаружения анти-ВГЕ среди поросят колеблется в различных регионах мира, территориях и фермах. Так в Испании распространенность антител к анти-ВГЕ на коммерческих свинофермах достигает 98%, в Новой Зеландии, Лаосе и Бразилии составляет 90%, 46% и 81% соответственно.

Частота выявления анти-ВГЕ у кабанов варьировала от 17% до 50,3%, РНК ВГЕ была обнаружена почти в 25% образцов сывороток кабанов в Германии, Италии, Испании, Австралии и Венгрии [10].

Таким образом, генотип 3 или 4 ВГЕ у свиней широко распространен в популяции свиней по всему миру, повышая тем самым обеспокоен-

ность по поводу зоонозной трансмиссии инфекции и инфицирования свинины [11].

Географическое распространение

Серозидемиологические исследования установили, что свиной ВГЕ распространен повсеместно у свиней не только в эндемичных регионах по ГЕ человека, но и в промышленно развитых странах. Свиной ВГЕ был обнаружен в США, Канаде, Тайване, Японии, Корее, Австралии, Новой Зеландии и многих странах Европы и Азии. Обычно инфекция регистрируется у свиней в возрасте 2-4 месяцев.

Исходя из работ по сравнению выделенных штаммов свиного ВГЕ, он является гетерогенным в различных географических регионах. В качестве примера можно привести данные о генетической идентичности свиных ВГЕ, выделенных в Тайване (84-100% совпадения) и различии со свиным ВГЕ из США (только около 74-77% идентичности). Аналогичным образом можно сравнить индийский свиной ВГЕ, для которого характерна высокая степень идентичности внутри вида (96-98%), имевшего примерно 84-88% совпадения с тайваньским свиным ВГЕ, но только 73-78% - идентичности свиного ВГЕ из США [12].

Свиной ВГЕ, выявленный в Японии, более гетерогенный: 137 изолятов ВГЕ, обнаруженных у поросят в Японии, были сгруппированы в четыре отдельных кластера. Один кластер был отнесен к генотипу 4, а остальные три группы, выявленные, принадлежат к генотипу 3. Все штаммы свиного ВГЕ, идентифицированные к настоящему времени, принадлежат либо генотипу 3, либо генотипу 4. Большинство штаммов свиного ВГЕ идентифицированы в Соединенных Штатах, Канаде, Австралии и других промышленно развитых странах Азии и Европы и принадлежат к генотипу 3. Свиной ВГЕ, выявленный в эндемичных регионах, таких как Индия и в ряде промышленно развитых стран Азии, таких как Япония и Тайвань, относится к генотипу 4. Наличие генотипов 1 и 2 не было установлено для свиного ВГЕ [13].

Пути передачи гепатита E от свиньи к человеку

Как показано в исследованиях, ВГЕ может передаваться от свиней к людям. Эксперименты по межвидовому инфицированию показали, что

штаммом ВГЕ человека (США) можно заразить свиней, а прототипом свиного ВГЕ - человеческих приматов. Повышенный риск природно-очагового распространения был зарегистрирован у ветеринаров и других работников свиноводческих ферм, особенно в странах, где ВГЕ считается редким заболеванием (Тайвань, США и Молдова) [14].

С помощью секвенирования было показано, что штаммы ВГЕ, выделенные от людей в разных географических регионах мира, являются гетерогенными, но и они близки ВГЕ, выделенному от поросят, идентифицированных в тех же географических районах. В качестве примера можно привести данные о штаммах ВГЕ млекопитающих США и ряда европейских стран, которые относятся к единому генотипу 3. Однако в США штаммы ВГЕ человека более тесно связаны со свиным ВГЕ. Кроме того, испанские штаммы ВГЕ человека более тесно связаны с испанским свиным ВГЕ. Человеческий ВГЕ и свиной ВГЕ в Великобритании имеют одинаковую последовательность аминокислот. Японский штамм ВГЕ, выявленный у пациента на о. Хоккайдо в 1997 г. имел 100% идентичность последовательности со свиным ВГЕ, идентифицированным у свиней на Хоккайдо в 2002 г. Прямые доказательства природно-очагового распространения ВГЕ - это случаи заболевания ГЕ людей, употреблявших сырую свиную печень или сырое мясо кабана [15].

Вирус гепатита Е кроликов

Природные носители возбудителя вируса гепатита Е и частота встречаемости

Открытие штаммом ВГЕ кроликов, принадлежащих к генотипу 3, привело к выводу о том, что кролики являются природными носителями возбудителя ВГЕ. В экспериментах было показано, что после заражения этих животных ВГЕ вирус обнаруживался в фекалиях и в крови. Заболевание животных происходит с повышением активности АЛТ, наличием множественных лимфо-гистiocитарных инфильтратов и печёночно-клеточных некрозов. Среди кроликов, экспериментально заражённых ВГЕ человека 4 генотипа, виремия и диарея была обнаружена только у двух из девяти кроликов и ни у одной особи, заражённой человеческим ВГЕ 1 генотипа. Использование кроликов в качестве лабораторной модели ВГЕ-инфекции перспек-

тивно для изучения некоторых аспектов заболевания. Исходя из экспериментов по моделированию ГЕ на кроликах, был сделан вывод о наличии ограничений по моделированию ГЕ, вызванного 1 и 2 генотипами человека [16].

Кролики могут являться переносчиками ВГЕ для человека, учитывая генетическую идентификацию генотипа 3 ВГЕ у кроликов в Китае, США и Франции. Кролики восприимчивы к заражению ВГЕ человека 4 генотипом; у инфицированных кроликов развивается виремия, появление в крови анти-ВГЕ, развивается диарея. ВГЕ кроликов является генетически и антигенно тесно связанным с другим ВГЕ млекопитающих. Белок капсида ВГЕ кролика 3 генотипа был способен к перекрестному взаимодействию с антителами других штаммов ВГЕ, в том числе крыс, свиней, человека и кур [17]. Согласно литературным данным, распространённость антител к ВГЕ у выращиваемых в провинции Ганьсу в Китае кроликов составляет 57%, в Пекине и Китае - 54,6%, на двух кролиководческих фермах в штате Вирджиния (США) - 36,5%, в то время как РНК ВГЕ была обнаружена у 7,5%, 7,0%, 16,5% и 15,3% кроликов соответственно. Также ВГЕ кроликов был выявлен у работников двух различных американских производителей, доминирование серотипа составляло 40% у поставщика А и 50% - у поставщика В при тестировании на наличие антител против ВГЕ. Поставщиком А являлась обычная кроличья ферма, а поставщиком В была торговая организация по поставке особого вида кроликов, устойчивых к различным инфекциям [18].

Во Франции РНК ВГЕ также была выявлена у 7,0% разводимых кроликов, при этом 23,0% анализов диких кроликов также оказались положительными по РНК ВГЕ [17]. В России РНК ВГЕ также были обнаружены у 13,8% разводимых кроликов. Похоже, что кролики могут стать опасными переносчиками ВГЕ для человека, и в будущем необходимо проведение углубленного изучения способности ВГЕ преодолевать видовой барьер и связанных с этим рисков природно-очагового распространения заболевания [19].

Кролики в качестве объекта исследования вируса гепатита Е

Течение заболевания у приматов, инфицированных в ходе исследования, подобно течению болезни у человека с некоторыми изменениями инкубационных периодов. В экспериментах

было произведено заражение кроликов, не имеющих конкретного патогена (SPF), ВГЕ, выделенным из кроликов; изучался патогенез ВГЕ и репликация ВГЕ кролика в его естественном хозяине. Кроме того учёные также исследовали ВГЕ кроликов 1 и 4 генотипов, чтобы охарактеризовать клиническое течение заболевания, связанное с межвидовым барьером ВГЕ. Редко сообщается о распространении ВГЕ кроликов у особей в разные периоды течения заболевания. Исследователи повторно заражали кроликов ВГЕ интраперитонеально. Было отмечено, что после инфицирования, развивалось два типа течения болезни: временный и постоянный. Степень обнаружения РНК ВГЕ в кале менялась со временем, а антиген серотипа коррелировал с РНК ВГЕ в фекалиях. Виремия проявилась только через 72 дня после инфицирования. На протяжении всего периода эксперимента у кроликов наблюдался отрицательный результат теста на антитела. Когда ВГЕ был локализован, анализы на РНК ВГЕ в нескольких органах, кроме печени, были положительными. С помощью иммуногистохимических методов наблюдали антигены в клетках тканей разных органов, особенно в тонкой кишке и в характерной для кроликов лимфоидной ткани кишечника [20].

Генетические исследования вируса гепатита Е у кроликов

Недавние исследования показывают, что ВГЕ кроликов является антигенно связанным с другими штаммами ВГЕ. Исключая последовательность поли (А) - участка, полный геном ВГЕ кролика составляет 7282 нт в длину, а соотношение G/C = 55,6%. Организация генома ВГЕ кроликов совпадает с геномом других ВГЕ млекопитающих: 5'-нетранслируемая область (5'-НТО) (от 1 нт до 26 нт), а затем открытая рамка считывания (ОРС) 1 (от 27 нт до 5195 нт), ОРС 2 (от 5230 нт в 7212 нт), ОРС 3 (от 5192 нт до 5560 нт), а также 3'-НТО (от 7213 нт до 7306 нт). Идентичность последовательностей нуклеотидов ВГЕ американских кроликов ВГЕ млекопитающих 1, 2, 3 и 4 генотипов составляет 74%, 73%, 79% и 75% соответственно. Филогенетический анализ показал, что ВГЕ кроликов является дальним ответвлением ВГЕ 3 генотипа, который имеет природноочаговое распространение и способен преодолевать межвидовой барьер. По сравнению с известными 1-4 генотипами ВГЕ млекопитающих,

у кроликов, крыс и у ВГЕ человека 3 генотипа обнаружили уникальную вставку – 90-нт внутри Х домена ОРС 1. Поскольку вставка 171-нуклеотидной последовательности гена рибосомного белка человеческого S17 находящегося в гипервариабельной области, прилегающей к Х области, в генотип 3 ВГЕ генома связана с расширением диапазона хозяев межвидовой инфекции, эта уникальная 90-нт вставка в ВГЕ кроликов может играть определенную роль в видовом разнообразии носителей [21].

В работах французских исследователей были проанализированы частичные и полные нуклеотидные последовательности штаммов ВГЕ кроликов, а также проведено сравнение их со штаммами заболевания, выявленными у людей, чтобы определить могут ли быть кролики природными переносчиками возбудителя ВГЕ человека. Организация генома ВГЕ кролика является аналогичной ВГЕ других млекопитающих с 5'-нетранслируемой областью, ОРС 1, ОРС 2, ОРС 3, которая частично перекрывает ОРС 2, и 3'-НТО. ОРС 3 кодирует белок, содержащий 113 аминокислот, похожий на ВГЕ 3 генотипа. С использованием филогенетического анализа на основе ОРС 1 (~ 1400 нт) и полнометражного генома показано, что все штаммы ВГЕ кроликов Китая и Франции принадлежат к одной и той же группе [17].

Проведённый кластерный анализ одного человеческого штамма TLS - 18516 со штаммом кроликов показал, что ВГЕ кроликов несколько отличается от 4 основных генотипов ВГЕ млекопитающих и вновь описанных генотипов ВГЕ крыс и диких кабанов. Хотя последовательности геномов штаммов кроликов и человеческим TLS - 18516 более сходны с ВГЕ 3 генотипа, чем с генотипами 1, 2 и 4 ВГЕ, они, по-видимому, не принадлежат к установленной группе ВГЕ 3 генотипа людей и свиней, как это предполагалось ранее. Различия в классификации ВГЕ кролика может быть связано с использованием полнометражных геномных последовательностей для филогенетического анализа. Генотип 3 очень разнообразен, состоит из 10 выявленных подтипов. Эксперименты, проведённые во Франции, включали в себя полнометражные геномы подтипов 3f, 3c, и 3e, на которые приходится около 74%, 13% и 5% штаммов человека и свиного ВГЕ [22].

В представленный полнометражный геном ВГЕ также были включены подтипы 3d, 3h, и

3i, однако эти данные ещё не доступны в базе GenBank. Исходя из полученных данных, геномы ВГЕ кроликов или человеческого TLS - 18516 были менее, чем на 80% идентичны ВГЕ 3 генотипа, независимо от метода, используемого для выравнивания последовательностей. Это сопоставимо с определением нового генотипа, как и предлагалось ранее. Была идентифицирована вставка, состоящая из 93 нт, вставленная в Х домен ORC 1 человеческого штамма TLS - 18516 и всех штаммов ВГЕ кроликов. Эта вставка была также найдена в штаммах ВГЕ кроликов в Китае и США и не присутствовала в любом известном штамме ВГЕ 1-4 генотипов или в новых генотипах ВГЕ крыс, диких кабанов и летучих мышей. Этот домен может быть местом присоединения поли- (АДФ-рибозы) и может играть определенную роль в репликации и/или транскрипции РНК вируса. Наличие или отсутствие вставки в Х область влияет на дальнейшее исследование функции макро-домена ВГЕ. Несколько эпитопов, в том числе этой вставки, могут иметь важное значение для определения круга носителей, природное распространение и патогенез ВГЕ кроликов. Характеристика штаммом человеческого ВГЕ, который тесно связан с ВГЕ кроликов, подтверждает возможность передачи инфекции от кроликов человеку [23].

Географическое распространение вируса гепатита Е у кроликов

В нескольких географических районах Китая у выращиваемых на фермах кроликов был выявлен ВГЕ. В недавних исследованиях также сообщается о случаях инфицирования кроликов в США. Кроме того, анти-ВГЕ и РНК ВГЕ были обнаружены у различных пород кроликов на двух фермах в провинции Ганьсу в Пекине (Китай) и на двух фермах в штате Вирджиния (США). Общая распространенность анти-ВГЕ у кроликов из США (36%) была ниже, чем у кроликов из Ганьсу в Пекине (Китай) (57% и 55% соответственно). Напротив, преобладание ВГЕ РНК в сывотке и образцах фекалий у кроликов в Соединенных Штатах (16,5% и 15,3% соответственно) было выше, чем в России на московских фермах (13,8%) и Ганьсу в Пекине (Китай) (7,5% и 7,0% соответственно). Нейтрализующие антитела могут играть определенную роль в этом маркерном гене.

Наблюдаемые различия могут быть объяснены возрастом кроликов и изменением продолжительности воздействия. Это также может быть связано с различиями в условиях содержания животных [24]. Исходя из результатов исследования, проведенных в США, распространенность антител была выше у кроликов, живущих в клетке группами по 2-9 особей, чем у кроликов, живущих в клетке индивидуально. В связи с тем, что ВГЕ фекально-оральный механизм передачи, вирус, скорее всего, распространяется легче между соседями по клетке, тем самым увеличивая количество ВГЕ-положительных кроликов. Недавние исследования продемонстрировали естественное инфицирование кроликов в Европе [17]. Во Франции, где, как правило, сообщается о спорадических случаях ГЕ, недавно было зафиксировано увеличение случаев ВГЕ-инфицирования как в сельскохозяйственных, так и в диких популяциях кроликов. Также есть данные о выявлении у 13,8% выращиваемых кроликов в Москве (Россия) РНК ВГЕ [19].

ВГЕ РНК было обнаружено у 7,0% сельскохозяйственных кроликов и у 23% особей из диких популяций. Наблюдаемое отличие в распространенности ВГЕ может быть объяснено как различиями возрастных групп (менее 3 месяцев - для сельскохозяйственных кроликов, более 6 месяцев - для диких особей), так и тканей, взятых на анализ (желчь - у сельскохозяйственных кроликов и печень - у диких кроликов). Предыдущие исследования показали, что вирусы, выделенные из проб печени и желчевыводящих протоков свиней, инфицированных ВГЕ, очень похожи. Хотя большая распространенность ВГЕ среди диких кроликов может быть обусловлена их возрастом; однако зависимость между распространенностью и возрастом не могла быть рассчитана достоверно, так как их точный возраст не был известен. [24].

Пути передачи вируса гепатита Е от кроликов к человеку

Известно, что ВГЕ широко распространен не только в популяции свиней, но и среди кроликов. По аналогии со свиным ВГЕ, можно предположить, что источниками заражения человека являются: прямой контакт с инфицированными кроликами, потребление плохо приготовленного или сырого мяса или воды, зараженной ВГЕ кроликов. ВГЕ кроликов недавно был идентифи-

цирован у пациента, что указывает на возможность передачи ВГЕ от кролика человеку. Вклад ВГЕ кроликов в эпидемиологию ГЕ для человека является до сих пор неопределенным [26].

ВГЕ является эндемичным заболеванием для юго-западной Франции и ежегодная спорадическая заболеваемость ГЕ, по оценкам, составляет 3,2%. В ходе исследований типа «случай-контроль» выявлено, что единственный фактор, независимо связанный с ВГЕ - это потребление мяса дичи, в основном диких кабанов, оленей и диких кроликов. Тем не менее, данные различных молекулярно-эпидемиологических исследований, проведенных во Франции, показывают, что большинство выявленных штаммов ВГЕ принадлежат генотипам 3f, 3c или 3e, которые распространены среди свиней и диких кабанов. В недавних исследованиях было показано, что соотношение случаев заболевания генотипами 3f, 3c, и 3e в популяциях человека и свиньи одинаково. Хотя предполагается, что это может означать, что ВГЕ кроликов не так легко передается человеку, по сравнению с ВГЕ 3 генотипа. Данные различия могут быть обусловлены тем, что использованные праймеры для ПЦР-амплификации не были специфичны для ВГЕ кролика. Поэтому истинная картина распространения РНК ВГЕ у кроликов и человека возможно, ещё до конца не выяснена. Кроме того, подобные исследования были сложны для выполнения, поскольку нуклеотидные последовательности ВГЕ кролика только недавно стали доступны в базах данных [27].

Сравнение последовательностей штаммов ВГЕ человека и кроликов по базам данных выявило, что эти два типа ВГЕ тесно связаны между собой. Тогда же и была идентифицирована вставка 93-нт в X области ОРС 1 штаммов человека и всех штаммов ВГЕ кроликов. Эти данные показывают, что круг хозяев ВГЕ в Европе расширяется, и что кролики могут являться естественным резервуаром ВГЕ. Недавно было выяснено, что ВГЕ кроликов может передаваться яванским макакам, которые могут быть использованы в качестве биологической модели для исследования ГЕ кроликов у человека [28].

Вирус гепатита Е у птиц

Птичий ВГЕ был идентифицирован в США в 2001 г. у кур с синдромом увеличения селезёнки (HS). Кроме того вирус BLSV, выявленный у птиц в

Австралии, на 80% идентичен птичьему ВГЕ [3]. Предполагается, что оба этих ранее выявленных синдрома (HS и BLS) вызваны штаммами одного и того же птичьего ВГЕ, который теперь охватывает три различных, но связанных между собой генотипа по всему миру. В США, по оценкам специалистов, 71% кур, живущих группами и 30% цыплят, которых выращивают отдельно являются ВГЕ-положительными. Частота заболеваний птичьим ВГЕ у кур зависит от возраста: 17% среди восемнадцатинедельных особей и 36% - взрослых кур являются серопозитивными [29]. Как следует из данных, птичий ВГЕ может преодолевать видовой барьер и являться причиной заболевания индеек. До сих пор неизвестно могут ли люди или другие млекопитающие быть заражены птичьим ВГЕ; хотя известно, что макаки-резусы и мыши не восприимчивы к птичьему ВГЕ в экспериментальных условиях [1].

Вирус гепатита Е у оленей

Олени могут быть естественным резервуаром возбудителя ВГЕ и являться источником заражения для человека. Среди пятнистых оленей в Японии выявлено 3%, а среди благородных - 35% анти-ВГЕ-положительных особей на ВГЕ человека и на ранее идентифицированные нуклеотидные последовательности штаммов ВГЕ местных диких кабанов.

К естественным резервуарам ВГЕ в Венгрии были отнесены европейские косули, а в Нидерландах у 5% всех особей благородных оленей была выявлена положительная тест-реакция на наличие анти- ВГЕ [21]. У 62,7% белохвостых оленей из Северной Мексики обнаружены анти-ВГЕ. Улучшение содержания оленей, а именно улучшение качества питания и питья, облегчение передвижения групп и ограничение охоты в Мексике создают все условия для распространения ВГЕ. Это может служить дополнительным фактором увеличения риска заболевания людей в США.

Нахождение на одной территории диких кабанов и оленей может играть роль в процессе передачи ВГЕ человеку. Тем не менее, без дополнительных прямых доказательств передачи заболевания в пределах вида оленей трудно определить, являются ли олени естественными резервуарами вируса или заболеваемость данных животных ГЕ носит спорадический характер [1].

Вирус гепатита Е у крыс

Крысиный штамм ВГЕ был выявлен у диких норвежских крыс из Гамбурга (Германия). При сравнении нуклеотидных последовательностей с известными человеческими и птичьими штаммами ВГЕ составляет 59,9% и 49,9% соответственно [2]. Исследования, проведенные в США, Германии, Индонезии, Китае и Японии выявили различную распространенность ВГЕ среди крыс в целом. Для США среди крыс рода *Rattus* частота встречаемости анти-ВГЕ составила 59,7%, однако различалась для отдельных штатов в частности: 44% крыс инфицированы ВГЕ в Луизиане, 77% - в штате Мэриленд и 90% - на Гавайях. В Японии анти-ВГЕ обнаруживались у норвежских и черных крыс в 32% и 13% соответственно [30].

В Китае анти-ВГЕ IgG обнаруживались у 23,3% крыс, причём высокая распространенность антител была выявлена у крыс, пойманных на мусорных свалках (45,3% от общего числа особей) [31]. В Индонезии анти-ВГЕ обнаруживались у 18,1% крыс, а у 14,7% особей была выявлена РНК ВГЕ [30]. Недавно с помощью генетических методов у диких крыс в США был обнаружен штамм ВГЕ крыс 3 генотипа, что свидетельствует о природно-очаговом распространении заболевания и генетической вариабильности ВГЕ крыс [1]. Дальнейшие независимые исследования подтверждают существование ВГЕ 3 генотипа у крыс. В условиях эксперимента лабораторные крысы не восприимчивы к искусственному заражению ВГЕ 3 генотипа [32].

Вирус гепатита Е у жвачных животных

У жвачных животных (крупный рогатый скот, овцы и козы) до сих пор не была обнаружена РНК ВГЕ, однако многочисленные исследования серотипов анти-ВГЕ указывают на возможность их существования у этих животных [21]. В Египте у 11% коров, 14% буйволов, 4,4 % овец и 9,4% коз были выявлены положительные результаты на антитела к ВГЕ. По результатам исследований примерно у 4,4-6,9% коров в Индии, 1,4% коров в Бразилии обнаружены анти-ВГЕ, при это у коз и овец антитела к ВГЕ не были обнаружены. Сообщается, что в Китае наличие серотипов анти-ВГЕ у крупного рогатого скота колеблется от 6% до 93%, а у овец - до 10-12% [33].

Появляются сообщения об идентификации короткой последовательности (189 нт) ВГЕ 4 генотипа у некоторых видов коров, хотя независи-

мого подтверждения этого факта по-прежнему нет [1]. Несмотря на большое количество серологически подтвержденных случаев выявления анти-ВГЕ у жвачных животных, окончательная генетическая идентификация ВГЕ до сих пор отсутствует. Вполне возможно, что штамм ВГЕ жвачных генетически значительно отличается от известных штаммов, в связи с чем невозможно определить наличие данного вируса современными методами. Данные, полученные в результате серологических экспериментов со жвачными животными, основаны на перекрестных реакциях образцов сывороток жвачных млекопитающих с известными белками ВГЕ (ОРС 2) [21].

Вирус гепатита Е у кошек и собак

С ростом урбанизации повышается количество домашних животных, которых содержит человек, особенно в экономически развитых районах. Так, эпидемиологическое исследование было направлено на изучение роли в передаче ВГЕ в Японии домашних собак и кошек. Результат продемонстрировал присутствие ВГЕ у кошек. Описан спорадический острый ГЕ у 47-летнего человека, у которого любимая кошка была положительна на антитела к ВГЕ. Анти-ВГЕ были обнаружены у 27% исследованных образцов сывороток собак во Вьетнаме и 7% животных - в Бразилии. Среди 135 обследованных домашних кошек в Японии анти-ВГЕ обнаружены у 44 (33%) из них. В Китайском районе Цзян-Чжэ анти-ВГЕ были выявлены у 13,5% домашних собак. Положительные сыворотки от собак могут быть выявлены при взаимодействии с антигенами свиного ВГЕ [34].

Старые домашние кошки имеют более высокий риск заражения ВГЕ, однако зависимость между возрастом и полом не наблюдалась. Кроме того было выявлено, что для популяции бродячих собак, в отличие от домашних собак и кошек, которые питаются дома, характерен более высокий риск заражения ВГЕ [35].

Вирус гепатита Е у других видов животных

Другие известные штаммы ВГЕ животных, выявленные к настоящему времени, обнаружены у мангустов, хорьков и летучих мышей. У дикого мангуста из Окинавы (Япония) были выявлены ВГЕ 3 генотипа, а частота встречаемости анти-

ВГЕ варьировала от 8% до 21%. В Нидерландах, у хорьков идентифицировали штамм ВГЕ, имеющий 72,3% сходства нуклеотидных последовательностей с ВГЕ крыс. Хищная форель из США имеет уникальный штамм ВГЕ, который только на 13-27% идентичен известным штаммам ВГЕ млекопитающих и птиц [3].

Не совсем известно природно-очаговое распространение данных штаммов ВГЕ, но постоянно расширяющийся круг хозяев и высокая частота встречаемости анти-ВГЕ среди видов млекопитающих предполагает наличие общего способа передачи заболевания и, следовательно, может представлять потенциальную проблему для общественного здравоохранения [36].

Литература

- Meng X.J. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus // *Semin. Liver. Dis.* – 2013. – Vol. 33. – P. 41–49.
- Danielle M.Y., Meng X.J. Hepatitis E Virus: Foodborne, Waterborne and Zoonotic Transmission // *Int. J. Environ. Res. Public Health* – 2013. – Vol. 10. – P. 4507-4533.
- Haqshenas G., Shivaprasad H.L., Woolcock P.R., Read D.H., Meng X.J. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatosplenomegaly syndrome in the United States // *J. Gen. Virol.* – 2001. – Vol. 82. – P. 2449–2462.
- Batts W., Yun S., Hedrick R., Winton J. A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*) // *Virus Res.* – 2011. – Vol. 158. – P. 116–123.
- Geng Y., Zhao C., Song A., Wang J., Zhang X., Harrison T.J., Zhou Y., Wang W., Wang Y. The serological prevalence and genetic diversity of hepatitis E virus in farmed rabbits in China // *Infect. Genet. Evol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 476–482.
- Clayson E.T., Innis B.L., Myint K.S., Narupiti S., Vaughn D.W., Giri S., Ranabhat P., Shrestha M.P. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *Am J Trop Med Hyg.* – 1995. – Vol. 53. – P. 228-232.
- Meng X.J., Purcell R.H., Halbur P.G., Lehman J.R., Webb D.M., Tsareva T.S., Haynes J.S., Thacker B.J., Emerson S.U. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus // *Proc Natl Acad Sci U S A* – 1997. – Vol. 94. – P. 9860-9865.
- Takahashi M., Okamoto H. Features of hepatitis E virus infection in humans and animals in Japan // *Hepatol. Res.* – 2014. – Vol. 4. – P. 43-58.
- García M., Fernández-Barredo S., Pérez-Gracia M. T. Detection of hepatitis E virus (HEV) through the different stages of pig manure composting plants // *Microb. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 26–31.
- Krumbholz A., Joel S., Dremsek P., Neubert A., Johne R., Dürwald R., Walther M., Müller T.H., Kühnel D., Lange J., Wutzler P., Sauerbrei A., Ulrich G.R., Zell R. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in humans living in high pig density areas of Germany // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2014. – DOI 10.1007/s00430-014-0336-3.
- Lainšček R.P., Toplak I., Kirbiš A. Detection of hepatitis E virus in faeces and liver of pigs collected at two Slovenian slaughter houses // *Mac. Vet. Rev.* – 2013. – Vol. 36. – P. 97–100.
- Hsieh S.Y., Yang P.Y., Ho Y.P., Chu C.M., Liaw Y.F. Identification of a novel strain of hepatitis E virus responsible for sporadic acute hepatitis in Taiwan // *J. Med. Virol.* – 1998. – Vol. 55. – P. 300–304.
- Takahashi M., Nishizawa T., Miyajima H., Gotanda Y., Iida T., Tsuda F., Okamoto H. Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84. – P. 851-862.
- Meng X.J., Wiseman B., Elvinger F., Guenette D., Toth T., Engle R., Emerson S., Purcell R. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 117–122.
- Yazaki Y., Mizuo H., Takahashi M., Nishizawa T., Sasaki N., Gotanda Y., Okamoto H. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be foodborne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84. – P. 2351–2357.
- Danielle M.Y., Meng X.J. Hepatitis E Virus: Foodborne, Waterborne and Zoonotic Transmission // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2013. – Vol. 10. – P. 4507-4533.
- Izopet J., Dubois M., Bertagnoli S., Lhomme S., Marchandeu S., Boucher S., Kamar N., Abravanel F., Guerin J.L. Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1274–1281.
- Birke L., Cormier S.A., You D., Stout R.W., Clement C., Johnson M., Thompson H. Hepatitis E antibodies in laboratory rabbits from 2 US vendors // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 20. – P. 693-696.
- Исаева О.В., Мохаммед А.М.Е., Козлов В.Г., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Обнаружение вируса гепатита E среди кроликов на территории Российской Федерации (Москва) // В мире вирусных гепатитов. – 2013. – № 2. – С. 27-31.
- Mao J., Zhao Y., She R., Cao B., Xiao P., Wu Q., Guo Z., Ma L., Soomro M. H. Detection and localization of rabbit hepatitis E virus and antigen in systemic tissues from experimentally intraperitoneally infected rabbits // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – e88607.
- Cossaboom C.M., Cordoba L., Sanford B.J., Pineyro P., Kenney S.P., Dryman B.A., Wang Y., Meng X.J. Cross-species infection of pigs with a novel rabbit, but not rat, strain of hepatitis E virus isolated in the United States // *J. Gen. Virol.* – 2012. – Vol. 93. – P. 1687–1695.
- Bouquet J., Tesse S., Lunazzi A., Eloit M., Rose N., Nicand E. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France 2008–2009 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2018–2025.
- Lhomme S., Dubois M., Abravanel F., Top S., Bertagnoli S., Guerin J.L., Izopet J. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits // *J. Clin. Virol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 357-362.
- Zhang J., Li S.W., Wu T., Zhao Q., Ng M.H., Xia N.S. Hepatitis E virus neutralizing sites, diagnosis // *Rev. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 339–349.
- Leblanc D., Poitras E., Gagne M.J., Ward P., Houde A. Hepatitis E virus load in swine organs and tissues at slaughterhouse determined by real-time RT-PCR // *Int. J. Food Microbiol.* – 2010. – Vol. 139. – P. 206–209.
- Meng X.J. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety // *Virus Res.* – 2011. – Vol. 161. – P. 23–30.
- Meng X.J. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk // *Vet. Microbiol.* – 2010. – Vol. 140. – P. 256–265.
- Liu P., Bu Q.N., Wang L., Han J., Du R.J., Lei Y.X., Ouyang Y.Q., Li J., Zhu Y.H., Lu F.M., Zhuang H. Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 559-565.

29. Zhao Q., Sun Y., Zhao J., Hu S., Zhao F., Chen F., Clavijo A., Zhou E.M., Xiao Y. Development and application of an indirect ELISA for detection of antibodies against avian hepatitis E virus // *J. Virol. Methods.* – 2013. – Vol. 187. – P. 32–36.
30. Mulyanto, Depamede S.N., Sriasih M., Takahashi M., Nagashima S., Jirintai S., Nishizawa T., Okamoto H. Frequent detection and characterization of hepatitis E virus variants in wild rats (*Rattus rattus*) in Indonesia // *Arch. Virol.* – 2013. – Vol. 158. – P. 87–96.
31. Li W., Guan D., Su J., Takeda N., Wakita T., Li T.C., Ke C.W. High prevalence of rat hepatitis E virus in wild rats in China // *Vet. Microbiol.* – 2013. – Vol. 165. – P. 275–280.
32. Li T.C., Ami Y., Suzaki Y., Takeda N., Takaji W. No evidence for hepatitis E virus genotype 3 susceptibility in rats // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1343–1345.
33. El-Tras W.F., Tayel A.A., El-Kady N.N. Seroprevalence of hepatitis E virus in humans and geographically matched food animals in Egypt // *Zoonoses Public Health.* – 2012. – Vol. 60. – P. 244–251.
34. Liu J., Zhang W., Shen O., Yang S., Huang F., Li P., Guo X., Yang Z., Cui L., Zhu J., Hua X. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among pet dogs in the Jiang-Zhe area of China // *Scand. J. infect. Dis.* – 2009. – Vol. 41. – P. 291–295.
35. Huanbin L., Jidang C., Jiexiong X., Long S, Fangxiao J., Shuyi H., Yun Z., Chumin L., Guihong Z., Shuo S., Shoujun L. Hepatitis E Virus Serosurvey among Pet Dogs and Cats in Several Developed Cities in China // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – e98068.
36. Li W., Guan D., Su J., Takeda N., Wakita T., Li T.C., Ke C.W. High prevalence of rat hepatitis E virus in wild rats in China // *Vet. Microbiol.* – 2013. – Vol. 165. – P. 275–280.

Контактная информация

Мохаммед Ахмед Мохаммед Еладли - аспирант Российского университета дружбы народов, Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе эл. почта: eladlv81@yahoo.com.

Лопатухина Мария Александровна – аспирантка Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: m.lopatukhina@gmail.com; 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

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@vandex.ru; 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Mohammed Ahmed Mohammed Eladly - graduate student of People's Friendship University of Russia, of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: eladlv81@yahoo.com; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Lopatukhina Mariya Aleksandrovna – graduate student of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: m.lopatukhina@gmail.com; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

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

ВГС-подобные вирусы животных

Гордейчук И.В.

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

Резюме. Гепатит С (ГС) является одним из наиболее значимых инфекционных заболеваний, поражающих человека. Разработка новых терапевтических препаратов, а также профилактической вакцины против ГС серьезно осложнена отсутствием адекватной животной модели ВГС-инфекции. Кроме того, до недавнего времени неясными оставались эволюционные источники ВГС. В данном обзоре систематизированы данные опубликованных за последние годы работ, направленных на решение этих двух проблем.

Ключевые слова: вирус гепатита С, эволюционные источники, моделирование инфекции.

Nonhuman HCV-like viruses

Gordeychuk I.V.

«Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Abstract. Hepatitis C is one of the most important infectious diseases of humans. The development of new therapeutic drugs and prophylactic vaccines is hampered by the lack of adequate animal models of HCV-infection. Until recently the evolutionary origins of HCV also remained obscure. The data from recent studies focused on these two problems are systemized in this review.

Key words: hepatitis C virus, evolutionary origins, animal model.

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности у людей вследствие вызываемого им гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1,2]. В развитых странах гепатит С (ГС) является ведущей причиной трансплантации печени и наносит существенный экономический вред [3]. Эффективность лечения ГС в последние годы значительно повысилась в результате оптимизации схем лечения с применением новых противовирусных препаратов [4]. В то же время стоимость излечения ВГС-инфекции для пациентов во многих случаях является недопустимо высокой, что не позволяет на настоящем этапе говорить о возможности контроля резервуара инфекции.

Наиболее эффективным средством для предотвращения новых случаев инфицирования

ВГС была бы профилактическая вакцина, однако ее разработка и ранние стадии испытаний требуют наличия удобной экспериментальной модели инфекции. К сожалению, единственным животным на котором возможно адекватное моделирование человеческого ГС является шимпанзе [5]. Мыши не поддерживают ВГС-инфекцию в естественных условиях; однако были предложены методы ее искусственного воспроизведения путем пересадки мышам клеток человеческой гепатомы, а также получения трансгенных мышей, экспрессировавших CD81 и другие ко-рецепторы ВГС [6]. В экспериментах по поиску нейтрализующих ВГС антител мыши, иммунизированные рекомбинантными белками ВГС E2 и HVR1, вырабатывали антитела, связывавшиеся с вирионами ВГС [7]. Также были получены варианты ВГС, адаптированные к мышам [8]. Однако все эти модели весьма дороги и

сложны в работе, тогда как их применение ограничено изучением лишь некоторых этапов патогенеза и цикла репликации вируса.

Суррогатные модели, в которых используют вирусы, схожие с инфицирующими человека, но имеющие другого естественного хозяина, доступны и с успехом используются в изучении многих других социально значимых инфекций. К таковым относятся вирус иммунодефицита обезьян, поксвирусы животных, герпесвирусы, норовирус мышей и вирус гепатита сурков. Кроме того, наличие филогенетически близких вирусов у других животных позволяет изучать изменчивость вируса при межвидовой передаче и процессы его адаптации.

В настоящее время установлено, что нынешняя пандемия ВГС началась в регионах Центральной и Западной части Африки, южнее Сахары и Южной и Юго-Восточной Азии, где генетически различные варианты ВГС циркулировали, по-видимому, сотни лет. Несмотря на соблазн сравнения пандемии ВГС с пандемией ВИЧ, где источником вируса определено являются центральноафриканские шимпанзе, до настоящего момента не опубликовано данных, подтверждающих присутствие ВГС-подобных вирусов у высших обезьян и обезьян Старого Света, хотя за время поиска были обследованы буквально сотни тысяч образцов плазмы крови [9].

Таким образом, несмотря на то, что ВГС был открыт более 20 лет назад, долгое время у животных не удавалось обнаружить гомологичных вирусов, а источник происхождения ВГС по-прежнему оставался неясным [10].

Поиск суррогатной модели ВГС

Первым схожим с ВГС вирусом стал GBV-B, обнаруженный при лабораторном пассировании на тамаринах плазмы крови пациента с гепатитом неуточненной этиологии и вызывавший гепатит у обезьян Нового Света при экспериментальном заражении [11]. GBV-B относится к роду пегивирусов, который, как и род гепацивирусов, относится к семейству *Flaviviridae*. Использование GBV-B, вызывающего гепатит у игрунковых обезьян, в качестве суррогатной модели ВГС внесло значимую роль в изучение патогенеза гепатита [12]. Тем не менее, эволюционные различия между родами гепацивирусов и пегивирусов настолько велики, что их объяснение непосредственным межвидовым переходом от

обезьян Нового Света к человеку было бы несостоятельным.

Первым обнаруженным представителем рода гепацивирусов помимо ВГС стал CHV (canine herpesvirus — гепацивирус собак), обнаруженный Кароог и соавт. в 2011 г. [13] при исследовании образцов соскобов с носовой полости 33 собак, вовлеченных в 5 различных вспышек респираторных заболеваний в США. В результате обогащения геномного материала, рэндом-амплификации и секвенирования авторами были получены геномные последовательности первого неприматного гепацивируса. Секвенирование участков гена NS3 (хеликазы) вируса показало 99,2% сходства выделенных последовательностей между собой с заменами только в синонимических позициях. В контрольной группе из 60 здоровых собак геномные последовательности CHV обнаружены не были. Также были обследованы образцы ткани печени и легких 19 собак, умерших от неустановленных заболеваний желудочно-кишечного тракта, при этом в 5 случаях были обнаружены последовательности генома CHV, а *in-situ* гибридизация показала присутствие вирусной РНК в цитоплазме гепатоцитов. Попытки накопления вируса на культурах клеток собак оказались безуспешными.

Доступные в настоящее время технологии секвенирования помогли идентифицировать множество генетических последовательностей вирусов человека и животных, однако сама по себе детекция вирусных нуклеиновых кислот, в особенности в фекалиях или дыхательных путях, скорее характеризует содержимое соответственно пищи и воздуха и недостаточна для подтверждения присутствия инфекции, не говоря уже об ассоциации с теми или иными заболеваниями [14]. Первичная идентификация последовательностей РНК нового вируса требовала подтверждения с использованием серологических, а в лучшем случае — культуральных методов.

Вслед за первичным обнаружением вируса, Burbelo и соавт. в 2012 г. [14] с помощью системы люциферазной иммунопреципитации провели скрининг сывороток крови 80 собак, 81 оленя, 84 коров, 103 лошадей и 14 кроликов на наличие антител иммуноглобулинов класса G (IgG) к хеликазному белку CHV. При первичном выборе животных для исследования в него были вклю-

чены лошади, поскольку известно, что эти животные восприимчивы к инфицированию другими флавивирусами, включая вирусы лихорадки Западного Нила, Японского энцефалита, лихорадки Денге и лихорадки Сент-Луис. В результате антитела были выявлены у 36 (35%) лошадей, при этом в 8 (22%) образцах также была выявлена вирусная РНК. Кроме того слабо положительным был один образец, взятый от коровы. Несмотря на то, что первоначально CHV был обнаружен у собак [13], все сыворотки крови собак в исследовании дали отрицательный результат.

Выявление практически идентичных последовательностей гепацивирусов у собак и лошадей является весьма удивительным. Сами авторы объясняют эти различия тем, что основным хозяином CHV являются лошади, тогда как первоначально описанный случай обнаружения его у собак скорее следствие случайной межвидовой передачи вируса. По результатам данного исследования авторами было принято решение о переименовании CHV в NPHV (non-primate hepacivirus).

Среди гепацивирусов, открытых к настоящему времени, NHPV является филогенетически ближайшим к ВГС. Белок E2 ВГС, один из наиболее варибельных участков генома, имеет значительное сходство с таковым у NHPV [13]; тем не менее, исследование полных геномов 8 образцов РНК NPHV, полученных от лошадей, показало, что в отличие от других гепацивирусов на их 3'-концах вместо X-области находился поли(А) тяз разной длины. Кроме того, были обнаружены значительные отличия генома вируса от ВГС на 5'-конце, включая блокировку первого сайта связывания с miRNA-122, необходимо для репликации ВГС.

Luons и соавт. в 2012 г. [15] с целью исследования эпидемиологии распространения NPHV исследовали образцы тканей, взятые от собак, кошек, ослов, грызунов, лошадей, свиней и обнаружили геномные последовательности этого вируса только у 3 (2%) из 142 лошадей. Ни у одной из лошадей, в тканях которых были обнаружены последовательности NPHV, не было выявлено симптомов гепатита, за исключением небольшого подъема уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) в одном случае. Вирусная нагрузка в сыворотках крови лошадей находилась на уровне 10^4 – 10^7 копий/мл. Наблюдение за одной из лошадей в течение 5 месяцев показало сохранение виремии и отсутствие клинических и яв-

ных биохимических признаков гепатита. Детекция NPHV РНК у лошади в двух повторных исследованиях с перерывом в 5 месяцев свидетельствует о возможности персистирующей инфекции [15], что отличает данный вирус от GBV-B, который, будучи явно гепатотропным, не вызывает хронической инфекции у тамаринов [12], хотя более поздние исследования показали длительное присутствие вируса в крови экспериментально инфицированных мармозет [16].

Таким образом, в 2011–2012 гг. неприматные гепацивирусы были обнаружены у лошадей и, возможно, собак, однако лошади неприемлемы в качестве лабораторных животных, тогда как в сыворотке крови собак не было обнаружено антител к вирусу, что делает их непригодными для моделирования иммунизации, не говоря уже о том, что в повторных исследованиях у собак вирус найден не был. Несмотря на достигнутые успехи в идентификации неприматных гепацивирусов, проблема поиска удобной и недорогой модели для лабораторного суррогатного моделирования ВГС-инфекции оставалась нерешенной.

В 2013 г. с перерывом всего в 2 месяца вышли две статьи, в которых описывалось выявление гепацивирусов у мелких грызунов. Кароо и соавт. в апреле 2013 [17] представили данные об обнаружении гепацивирусов и пегивирусов в нескольких видах мышей (*Chaetodipushispidus*, *Peromyscus maniculatus*, *Neotomalepida* и *Neotomaalbigula*). Несмотря на значительное генетическое разнообразие, все новые вирусы грызунов филогенетически относились к группам гепацивирусов и пегивирусов, что поддерживало первоначальное их отнесение к семейству *Flaviviridae*.

Drexler и соавт. [18] обследовали коллекции тканей и сывороток крови 4770 грызунов, отловленных в разных частях света (41 вид) и сыворотки крови 2939 летучих мышей (51 вид). Геномные последовательности гепацивирусов, формирующие три отдельные таксономические группы, были выявлены у 27 (1,8%) из 1465 рыжих полевок (*Myodesglareolus*) из Центральной Европы и у 10 (1,9%) из 518 полосатых полевых мышей из Южной Африки. Сыворотки крови летучих мышей давали положительные результаты в иммуноблоте с анти-ВГС, однако геномные последовательности вирусов не были обнаружены. На рисунке 1 представлено сравнение последовательностей генома нового гепацивируса

грызунов с другими представителями семейства *Flaviviridae* [18].

Также был обследован биологический материал, полученный от 210 лошадей и 858 кошек и собак. У лошадей были выявлены геномные последовательности, сходные с обнаруженными у лошадей/собак ранее [13], в то время как у кошек и собак гепацивирусов выявлено не было. Все три группы геномных последовательностей гепацивирусов грызунов имели равные филогенетические дистанции относительно ВГС, превышавшие таковые для гепацивирусов лошадей/собак. Максимальные различия аминокислотных последовательностей NS5B между таксонами при включении в анализ мышинных гепацивирусов достигали 66,1%, что превышает

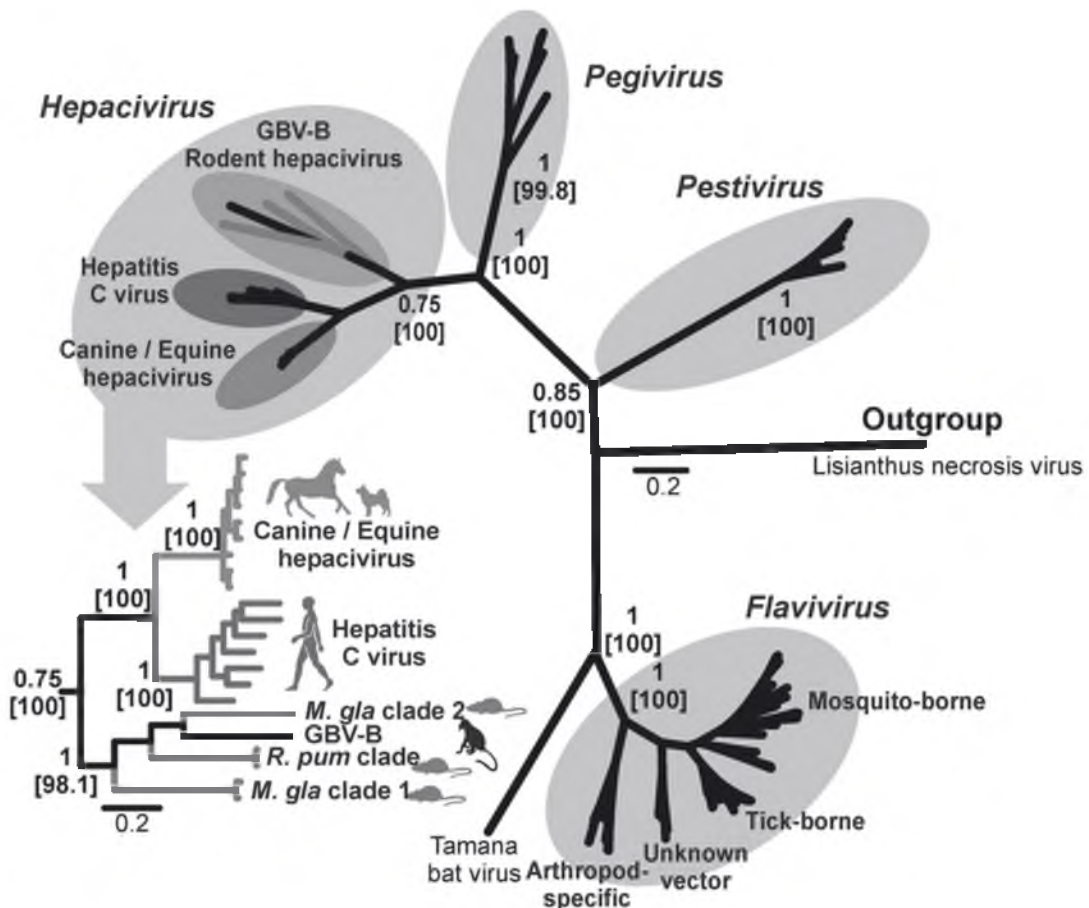
таковые для известных ранее представителей рода *Flavivirus* (55,8%). Максимальные различия в пределах родов *Pegivirus* (52,9%) и *Pestivirus* (42,0%) еще ниже, что свидетельствует об особенно большом разнообразии данной группы гепацивирусов и возможности их выделения (вместе с GBV-B) в отдельный род [18].

Данные количественной ОТ-ПЦР, *in situ*-гибридизации РНК и гистопатологии свидетельствовали о гепатотропности обнаруженных вирусов и наличии воспаления печени, схожего с таковым при гепатите С, однако антитела, выявленные в сыворотках крови рыжих полевок, не проявляли кросс-реактивности ни с ВГС, ни с гетерологическими гепацивирусами грызунов.

Обнаружение предполагаемого

Рис 1. Сравнение нового гепацивируса грызунов с другими представителями семейства *Flaviviridae*.

Байесово филогенетическое дерево последовательностей гена NS5B представителей всех родов семейства *Flaviviridae*, а также пяти последовательностей нового гепацивируса, для которых получена полная последовательность полипротеина. Анализ выполнен в программе MrBayes. Использована модель замен WAG. В глубоких узлах дерева отмечена Байесова апостериорная вероятность и статистическая поддержка групп в бутстрэп-анализе по алгоритму ML с 1000 псевдореplikатов. Масштаб соответствует генетической дистанции. В качестве аутгруппы использован томбсовирус (NC_007983) [18].



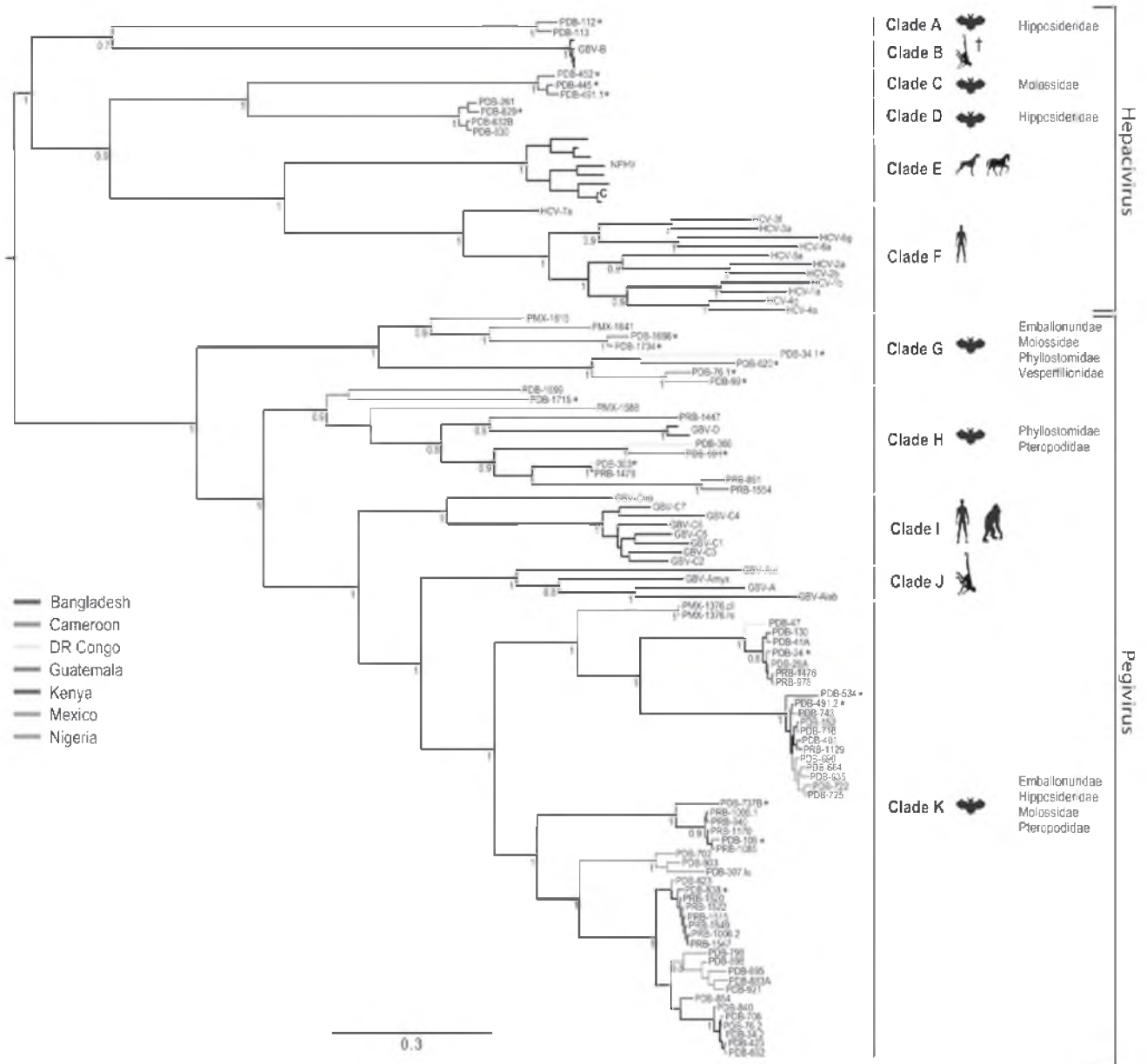


Рис. 2. Географическое распространение новых гепацивирусов среди летучих мышей.

Байесово филогенетическое дерево последовательностей гена РНК-зависимой РНК-полимеразы длиной 300 нт., полученных от летучих мышей и представителей родов *Hepacivirus* и *Pegivirus*. Страны-источники последовательностей выделены цветом ветвей, предполагаемые естественные хозяева вирусов отображены справа. Байесова апостериорная вероятность обозначена только в узлах с достаточной поддержкой (>0,7). Масштаб отражает среднее количество нуклеотидных замен на сайт [19].

источника гепацивирусов

Летучие мыши являются естественным резервуаром многих значимых зоонозных инфекций, вызывающих тяжелые заболевания у человека: лиссавирусов, SARS-подобных коронавирусов, филовирсов, хенипавирусов и других парамиксовирусов. Эти млекопитающие обладают уникальными характеристиками, делающими их важным резервуаром вирусных инфекций: высокой продолжительностью жизни, широким

видовым разнообразием, высокой мобильностью и плотностью популяций.

Возможным путем передачи вирусов летучих мышей другим животным является поедание последними трупов летучих мышей, а также контаминация продуктов питания фекалиями и кровью. Эти механизмы были описаны для вируса Нипа — человек заразился при контакте с инфицированными свиньями, поедавшими плоды, контаминированные фекалиями.

В 2013 г. Quan и Firth [19] обследовали в общей сложности 1673 образца сывороток крови 58 видов летучих мышей, собранных по всему миру (рис. 2). При этом 78 образцов сывороок/плазмы крови содержали геномные последовательности, филогенетически группировавшиеся с гепацивирусами и пегивирусами. Распространенность представителей семейства *Flaviviridae* в данной группе составила около 5%. Все летучие мыши, в сыворотке которых были обнаружены гепацивирусы и пегивирусы, были внешне здоровы, несмотря на высокие уровни вирусемии, что свидетельствует об их возможной непатогенности для хозяина. Эволюционный анализ полученных последовательностей и их сравнение с ранее идентифицированными последовательностями вирусов человека и животных показал, что все известные гепацивирусы и пегивирусы распределяются в филогенетическом разнообразии последовательностей, выделенных от летучих мышей. На основании этих наблюдений можно сделать предварительный вывод о том, что летучие мыши являются древним источником гепацивирусов и пегивирусов человека и животных.

Заключение

Развернувшаяся в мире пандемия ГС требует стремительных действий. В данном обзоре описаны важнейшие исследования последних лет, направленные на решение двух важнейших задач: поиск лабораторной модели для изучения ВГС-инфекции, а также идентификация эволюционных предшественников ВГС.

Последовательное открытие вируса GBV-B, неприматных гепацивирусов, инфицирующих лошадей и, возможно, собак, а затем — гепацивирусов грызунов расширило возможности моделирования молекулярных механизмов формирования инфекции и фаз иммунного ответа организма. Адекватность мышшиной модели подтверждается гепатотропностью гепацивирусов грызунов *in vivo* с наличием признаков гепатита, повышенной концентрацией РНК в ткани печени и присутствием репликации геномов в гепатоцитах [18]. Несколько сниженный уровень воспаления в сравнении с ВГС может объясняться меньшей продолжительностью жизни рыжей полевки на воле (1–2 года), а также более высокой эффективностью восстановления ткани печени. Тем не менее, отсутствие реактивно-

сти мышшиных антител как с мышшиными гепацивирусами, так и с ВГС требует дальнейшей адаптации данной модели.

Обнаружение широкого филогенетического разнообразия гепацивирусов и пегивирусов у нескольких различных семейств летучих мышей, а также их широкая распространенность свидетельствуют о более древней ассоциации этих вирусов с летучими мышами, чем с любым другим известным хозяином и свидетельствуют о том, что летучие мыши являются крупнейшим природным резервуаром гепацивирусов и пегивирусов. Направлением дальнейших исследований в области эволюции гепацивирусов и пегивирусов станет поиск представителей данных родов у других видов млекопитающих, исследование их разнообразия и географии распространения, а также изучение изменчивости при межвидовой передаче.

Литература

1. Poynard T. Viral hepatitis C // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362 (9401). – P. 2095–2100.
2. Perz J., Armstrong G., Farrington L., Hutin Y., Bell B. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol*. – 2006. – Vol. 45 (4). – P. 529–538.
3. Brown R.S. Hepatitis C and liver transplantation // *Nature*. – 2005. – Vol. 436 (7053). – P. 973–978.
4. Pawlotsky J.-M. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges // *Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 146 (5). – P. 1176–1192.
5. Bukh J. A critical role for the chimpanzee model in the study of hepatitis C // *Hepatol*. – 2004. – Vol. 39 (0270-9139)– P. 1469–1475.
6. Ploss A., Rice C.M. Towards a small animal model for hepatitis C // *EMBO Rep*. – 2009. – Vol. 10 (11). – P. 1220–1227.
7. Esumi M., Ahmed M., Zhou Y., Takahashi H., Shikata T. Murine antibodies against E2 and hypervariable region 1 cross-reactively capture hepatitis C virus. // *Virology*. – 1998. – Vol. 251 (1). – P. 158–164.
8. Dorner M., Horwitz J., Robbins J., Barry W., Feng Q., Mu K., Jones C., Schoggins J., Catanese M., Burton D., Law M., Rice C., Ploss A. A genetically humanized mouse model for hepatitis C virus infection // *Nature*. – 2011. – Vol. 474 (7350). – P. 208–211.
9. Makuwa M., Souquière S., Telfer S., Leroy E., Bourry O., Rouquet P., Clifford S., Wickings E., Roques P., Simon F. Occurrence of hepatitis viruses in wild-born non-human primates: A 3 year (1998-2001) epidemiological survey in Gabon // *J. Med. Primatol*. – 2003. – Vol. 32 (6). – P. 307–314.
10. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus - 15 years on // *J. Gen. Virol*. – 2004. – Vol. 85(11). – P. 3173–3188.
11. Bukh J., Apgar C., Govindarajan S., Purcell R. Host range studies of GB virus-B hepatitis agent, the closest relative of hepatitis C virus, in new world monkeys and chimpanzees // *J. Med. Virol*. – 2001. – Vol. 65 (4). – P. 694–697.

12. Beames B., Chavez D., Lanford R.E. GB virus B as a model for hepatitis C virus // *ILAR J.* – 2001. – Vol. 42 (2). – P. 152–160.
13. Kapoor A., Simmonds P., Gerold L., Quaisar N., Jainn K., Henriques J., Firth C., Hirschberg D., Rice C., Shields S., Lipkin W.I. Characterization of a canine homolog of hepatitis C virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2011. – Vol. 108 (28). – P. 11608–11613.
14. Burbelo P., Dubovi E., Simmonds P., Medina J., Henriques J., Mishra N., Wagner J., Tokars R., Cullen J., Iadarola M., Rice C., Lipkin W.I., Kapoor A. Serology-enabled discovery of genetically diverse hepaciviruses in a new host // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86 (11). – P. 6171–6178.
15. Lyons S., Kapoor A., Sharp C., Shneider B., Wolfe N., Culshaw G., Corcoran B., McGorum B., Simmonds P. Nonprimate hepaciviruses in domestic horses, United kingdom // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18 (12). – P. 1976–1982.
16. Iwasaki Y., Mori K., Ishii K., Maki N., Iijima S., Yoshida T., Okabayashi S., Katakai Y., Lee Y., Saito A., Fukai H., Kimura N., Ageyama N., Yoshizaki S., Suzuki T., Yasutomi Y., Miyamura T., Kannagi M., Akari H. Long-term persistent GBV-B infection and development of a chronic and progressive hepatitis C-like disease in marmosets // *Front. Microbiol.* – 2011. – Vol. 2. – A. 240.
17. Kapoor A., Simmonds P., Scheel T. Identification of rodent homologs of hepatitis C virus and pegiviruses // *MBio.* – 2013. – Vol. 4 (2). – P. e00216-13.
18. Drexler J.F., Corman V., Müller M., Lukashev A., Gmyl A., Coutard B., Adam A., Ritz D., Leijten L., van Riel D., Kallies R., Klöse S., Gloza-Rausch F., Binger T., Annan A., Adu-Sarkodie Y., Oppong S., Bourgarel M., Rupp D., Hoffmann B., Schlegel M., Kümmerer B., Krüger D., Schmidt-Chanasit J., Setièn A., Cottontail V., Hemachudha T., Wacharapluesadee S., Osterrieder K., Bartenschlager R., Matthee S., Beer M., Kuiken T., Reusken C., Leroy E., Ulrich R., Drosten C. Evidence for novel hepaciviruses in rodents // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9 (6). – P. e1003438.
19. Quan P., Firth C. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2013. – Vol. 110 (20). – P. 8194–8199.

Контактная информация

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

Gordeychuk Ilya Vladimirovich – PhD, head of the Laboratory of pathogenesis of hepatitis with experimental clinic of Callitrichidae of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: lab.gord@gmail.com; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Светлой памяти Иосифа Васильевича Шахгильдяна посвящается

Вакцинопрофилактика гепатита А и «новые» риски эпидемиологического неблагополучия по гепатиту А в Свердловской области

¹Чуровских А.И., ²Романенко В.В., ³Михайлов М.И., ⁴Мукомолов С.Л.,
¹Скрябина С.В., ²Семенова Л.В., ¹Осипова С.Н.

¹*Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, Екатеринбург;*

²*Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Екатеринбург;*

³*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва;*

⁴*Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург*

Резюме. Свердловская область традиционно относилась к регионам России с высокими показателями заболеваемости гепатитом А. В 2013 г. показатель заболеваемости составил 7,9‰, в 2,8 раза выше уровня заболеваемости за 2009 г., кроме того в 2014 г. в г. Сухой луг имела место аварийная ситуация в системе магистрального водоснабжения, сопровождавшаяся повышением заболеваемости острыми кишечными инфекциями и потребовавшая проведения широкомасштабной вакцинации. С 2000 по 2014 гг. в Свердловской области проведено 818,4 тысячи профилактических прививок против ГА. Охват прививками против ГА всего населения Свердловской области составил 15,5%. Привитость детей в возрасте 3-6 лет составила 31,4%, привитость детей в возрасте 7-14 лет – 59,2%. Случаев заболевания ГА среди привитых не зарегистрировано.

В то же время, в последние годы появились «новые» риски эпидемиологического неблагополучия по ГА, связанные как с особенностями реализации путей передачи инфекции в регионе, так и с особенностями популяции.

В условиях сохраняющихся санитарно-гигиенических рисков гарантом эпидемиологического благополучия по ГА могут быть только высокие показатели привитости детей.

Ключевые слова: вакцинация, гепатит А, эпидемиология

Vaccine prophylaxis of hepatitis A and “new” risks of unfavorable epidemiological situations concerning hepatitis A in Sverdlovsk region

¹A.I. Yurovskih, ²V.V. Romanenko, ³M.I. Mikhailov, ⁴S.L. Mukomolov, ¹I.V. Skriabina, ²L.V. Semienova, ¹S.N. Osipova

The administration of the Federal Service of Surveillance in Protection of Consumers' Rights and Human Welfare in Sverdlovsk Region, Ekaterinburg

Federal state institution of healthcare “Center for hygiene and epidemiology in Sverdlovsk region”

Federal state budgetary institution “Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis” of Russian Academy of medical sciences St. Petersburg Pasteur research institute of epidemiology and microbiology

Abstract. Sverdlovsk region is traditionally seen as a region of Russia with high hepatitis A (HA) morbidity. In 2013 it was 7,9 per 100 000 people (2,8 times higher than in 2009), in addition, in 2014 there was an accident in water supply system in Sukhoi Lug, which caused increased morbidity of enteric infections, followed by a wide vaccination campaign. From 2000 to 2014 in Sverdlovsk region 818,4 thousand prophylactic vaccinations against HA were performed. The proportion of people vaccinated against HA in general population of Sverdlovsk region is 15,5%. Proportion of vaccinated children in age group 3–6 is 31,4%, in age group 7–14 it is 59,2%. There were no HA cases in vaccinated individuals.

At the same time in recent years some “new” risk factors of epidemiological instability have emerged, including both the common routes of infection spread characteristic for the region and specific epidemiological characteristics of the population.

With the present sanitary and hygienic risks, the only factor supporting epidemiological stability in regard of HA is high proportion of vaccinated children.

Key words: vaccination, hepatitis A, epidemiology

Свердловская область традиционно относилась к регионам России с высокими показателями заболеваемости гепатитом А (ГА): в 80-х годах среднемноголетние уровни (СМУ) заболеваемости ГА составили 208,1‰, в 90-х годах – 124,5‰. В 2000-х годах продолжилось дальнейшее снижение заболеваемости ГА: СМУ в период 2001-2005 гг. составили 33,0‰; в период 2006-2010 гг. – 4,9‰; в 2009 г. показатель заболеваемости ГА в Свердловской области составил 2,8‰ – самый низкий за всю историю регистрации этой инфекции. С 2010 г. по 2013 г. отмечается ежегодный рост заболеваемости ГА; в 2013 г. показатель заболеваемости составил 7,9‰, в 2,8 раза выше уровня заболеваемости за 2009 г. В 2013 г. показатель заболеваемости ГА сельских жителей был в 3,2 раза ниже показателя заболеваемости всех жителей области; по уровню заболеваемости на 1-м месте дети в возрасте 3-6 лет (16,2‰), на 2-м месте – дети в возрасте 1-2 лет (14,2‰), на 3-м месте подростки 15-17 лет (11,1‰); уровень заболева-

емости среди неорганизованных детей до 6-и лет в 4,5 раза выше уровня заболеваемости среди детей, посещающих детские организованные коллективы; сохранилась менее выраженная, чем в 80-е, 90-е годы осенне-зимняя сезонность развития эпидпроцесса ГА (коэффициент сезонности в 2013 г. составил 62%).

С 90-х годов сформировалась тенденция «перемещения» заболеваемости ГА в более старшие возрастные группы: в период 1988-1995 гг. удельный вес взрослого населения в возрастной структуре заболеваемости ГА составлял 38,1%, в период 1996-2000 гг. – 64,1%; в период 2001-2005 гг. – 68,3%; в период 2006-2010 гг. – 76,9%, в период 2011-2013 гг. – снижение до 71,9%.

Для оценки иммунологической структуры населения к вирусу ГА (ВГА) (табл. 1) и разработки стратегии вакцинопрофилактики ГА в 2000 г. исследовано 1079 сывороток жителей г. Екатеринбург (исследования проведены в Санкт-Петербургском институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера).

Таблица 1. Частота выявления антител к ВГА (анти-ВГА) в различных возрастных группах населения г. Екатеринбург в 2000 г.

Возраст, годы	До 1	1-2	3-6	7-10	11-14	15-19	20-24	25-29	30-39	40 и >	N	
М	n	50	52	54	58	50	56	62	52	51	52	537
	(+)	37	8	12	14	11	12	31	30	42	47	244
	% (+)	74,0	15,4	22,2	24,1	22,0	21,4	50,0	57,7	82,4	90,4	45,4
Ж	n	50	49	60	55	47	59	53	62	54	53	542
	+	34	7	9	15	6	25	33	31	32	49	241
	% (+)	68,0	14,3	15,0	27,3	12,8	42,4	62,3	50,0	59,3	92,5	44,5
Оба пола	n	100	101	114	113	97	115	115	114	105	105	1079
	(+)	71	15	21	29	17	37	64	61	74	96	485
	% (+)	71,0	14,9	18,4	25,7	17,5	32,2	55,7	53,5	70,5	91,4	44,9

С 2000 г. в Свердловской области реализуются программы вакцинопрофилактики ГА, основанные на иммунизации профессиональных групп риска, плановой иммунизации детей и проведении вакцинации по эпидемическим показаниям. Данная стратегия вакцинопрофилактики ГА регламентирована: постановлением главного государственного санитарного врача по Свердловской области № 01/2-12 от 18.03.03 г. «О проведении профилактических прививок против гепатита А по эпидемическим показаниям», постановлением Правительства Свердловской области № 836-ПП от 23.12.2003 г. «О профилактике гепатитов А и В в Свердловской области», Региональным календарём профилактических прививок от 2008 г. Для целей вакцинопрофилактики ГА привлекаются средства областного и муниципальных бюджетов, средства работодателей и граждан.

Привитость профессиональных групп риска по состоянию на 01.01.14 г.: из 224884 подлежащих привито против ГА без предвакцинального скрининга 38355 (17,1%) человек, обследовано на наличие анти-ВГА 140028 (75,5% от подлежащих) человек, выявлено 72127 (51,5% от обследованных) серонегативных, из них привито против ГА однократно 11782 человека, двукратно - 54235 (91,5% от числа серонегативных) человек.

Вакцинопрофилактика ГА по эпидемическим показаниям в своё время полностью вытеснила иммуноглобулинопрофилактику и проводится как в отдельных коллективах, так и в отдельных населённых пунктах, как при возникновении случаев заболевания, так и для предупреждения их возникновения при аварийных ситуациях на системах водоснабжения и канализации. Коэффициент эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики ГА по эпидемическим показаниям от 76% и более в отдельных муниципальных образованиях и во многом зависит от оперативности проведения вакцинации после выявления случаев заболеваний.

В январе 2014 г. в г. Сухой Лог Свердловской области сложилась чрезвычайная ситуация, связанная с аварийной ситуацией на магистральном водоводе: в течение трёх недель в микрорайоне города с числом проживающих в нём 22,2 тысячи человек централизованная подача воды не осуществлялась или производилась по графику; уровень заболеваемости острыми ки-

шечными инфекциями в данном микрорайоне был в 6,1 раза выше, чем в остальных микрорайонах г. Сухой Лог. Привитость детей в возрасте 7-14 лет в г. Сухой Лог по состоянию на 01.01.14 г. составляла 16,8%, при показателе в целом по области 59,2%. В соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача по Свердловской области «О проведении профилактических прививок против гепатита А по эпидемическим показаниям в ГО Сухой Лог в 2014 г.» было привито 2657 детей до 14 лет. Случаев заболевания ГА среди привитых детей не зарегистрировано.

С 2003 г. Правительство Свердловской области рекомендовало ряду муниципалитетов с высоким риском распространения ГА через водный путь передачи, организацию и проведение плановой вакцинации против ГА. Изучение иммуноструктуры населения к ВГА позволило выявить возраст риска, в который рационально проведение плановой вакцинации детей – 3-6 лет. С 2008 г. плановая вакцинопрофилактика ГА у детей регламентирована Региональным календарём профилактических прививок в возрасте 20 – 26 месяцев. В отдельных муниципальных образованиях плановая вакцинация детей проводится на протяжении 8-10 лет. В 2014 г. Правительством Свердловской области утверждены рекомендации всем муниципальным образованиям по разработке, финансированию и реализации муниципальных программ «Вакцинопрофилактика».

С 2000 по 2014 гг. в Свердловской области проведено 818,4 тысячи профилактических прививок против ГА. Охват прививками всего населения Свердловской области против ГА составил 15,5% (рис. 1). Привитость детей в возрасте 3-6 лет составила 31,4%, привитость детей в возрасте 7-14 лет – 59,2%.

Привитость детей против ГА различна в отдельных муниципалитетах и в отдельных возрастных группах, в частности в г. Екатеринбурге привитость детей различных возрастов составила от 28,5% в возрасте 3 года до 93,0% - в возрасте 13 лет; привитость всего населения г. Екатеринбурга на 01.01.2014 г. составила 24,7%. Случаев заболевания ГА среди привитых не зарегистрировано.

В то же время, в последние годы появились «новые» риски эпидемиологического неблагополучия по ГА в современных условиях:

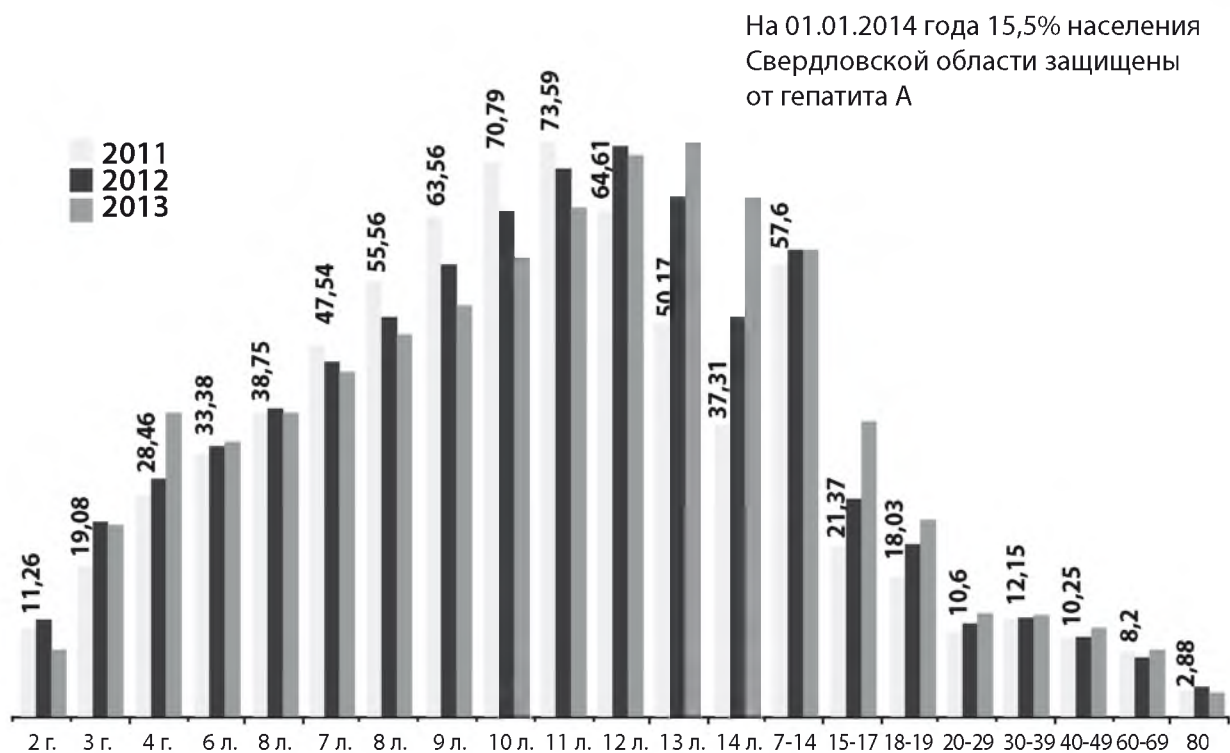


Рис. 1. Привитость против ГА населения Свердловской области (%).

1. Сохранение значительных рисков по заболеваемости ГА, связанных с водным фактором передачи, в большинстве муниципальных образований в Свердловской области в связи с:

– наличием открытых источников водоснабжения;

– возрастающим риском вторичного загрязнения питьевой воды в водопроводных сетях, связанным с высокой (до 75–80%) степенью изношенности водопроводных сетей в целом ряде муниципалитетов;

– ухудшением качества воды централизованных систем водоснабжения по микробиологическим показателям (2009 г. – 3,8%; 2013 г. – 4,9%);

2. Относительно низкие уровни заболеваемости ГА в последние годы повлекли за собой низкую степень «проэпидемичивания» населения вирусом ГА;

3. Увеличение рождаемости и увеличение численности детей дошкольного возраста при низких уровнях заболеваемости влечёт за собой увеличение когорты неиммунных к ВГА среди детей;

4. Снижение объёмов иммунизации против ГА, в первую очередь среди детей (с 153262 прививок в 2007 г. до 65707 прививок – в 2013 г.). Низкие показатели привитости против ГА де-

тей дошкольного возраста, школьников и подростков в целом ряде муниципальных образований;

5. сохранение рисков по тяжёлым формам заболеваний ГА в связи с увеличением доли неиммунных к ВГА среди подростков и взрослых;

6. сохранение тенденции роста заболеваемости ГА – рост заболеваемости ГА в 2,8 в 2013 г. по сравнению с 2009 г. (7,9‰ и 2,8‰ соответственно).

Выводы

- С 2009 г. по 2013 г. заболеваемость ГА в Свердловской области выросла в 2,8 раза. Возрастающие риски позволяют прогнозировать дальнейший рост заболеваемости.
- ГА является инфекцией, управляемой средствами специфической профилактики.
- С 2000 г. в Свердловской области нарабатана практика вакцинопрофилактики ГА: детей – в плановом порядке, профессиональных групп риска – по результатам предвакцинального скрининга, по эпидемическим показаниям.
- Высокие показатели привитости детей против ГА являются гарантом эпидемиологического благополучия по ГА при сохраняющихся санитарно-гигиенических рисках.

Контактная информация

Юровских Андрей Иванович – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области. mail@66.rosпотребnadzor.ru; 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, д. .

Романенко Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». mail@66.rosпотребnadzor.ru; 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3.

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

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

Скрябина Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области. mail@66.rosпотребnadzor.ru; 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3.

Семенова Лилия Васильевна – заведующая отделом профилактики инфекционных заболеваний Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». Контактная информация: mail@66.rosпотребnadzor.ru; 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3.

Осипова Светлана Николаевна – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области. Контактная информация: mail@66.rosпотребnadzor.ru; 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3.

Yurovskih Andrey Ivanovich – PhD, deputy administrator of the Federal Service of Surveillance in Protection of Consumers' Rights and Human Welfare in Sverdlovsk Region. mail@66.rosпотребnadzor.ru. 620078, Ekaterinburg. Otdelny per., 3

Romanenko Viktor Vasilievich – DSc, deputy head doctor of the Federal budgetary institution of healthcare "Center for hygiene and epidemiology in Sverdlovsk region". mail@66.rosпотребnadzor.ru. 620078, Ekaterinburg. Otdelny per., 3

Prof. Mikhailov Mikhail Ivanovich, MD, PhD, DSc, member-correspondent of RAMS, Director of FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides" RAMS, 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo sh. michmich2@yandex.ru

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

Skriabina Svetlana Viktorovna, PhD, Head of the department of epidemiological surveillance of the administration of the Federal Service of Surveillance in Protection of Consumers' Rights and Human Welfare in Sverdlovsk Region, mail@66.rosпотребnadzor.ru. 620078, Ekaterinburg. Otdelny per., 3

Semienova Lidia Vasilievna, Head of the department of prophylaxis of infectious diseases of Federal budgetary institution of healthcare "Center for hygiene and epidemiology in Sverdlovsk region". mail@66.rosпотребnadzor.ru. 620078, Ekaterinburg. Otdelny per., 3

Osipova Svetlana Nikolaevna, Federal Service of Surveillance in Protection of Consumers' Rights and Human Welfare in Sverdlovsk Region. mail@66.rosпотребnadzor.ru. 620078, Ekaterinburg. Otdelny per., 3

Определение avidности антител к вирусу гепатита E IgG для диагностики данной инфекции

¹Дьяррассуба А., ¹Лопатухина М.А., ¹Потемкин И.А.,
²Обрядина А.П., ²Уланова Т.И., ²Федотчева О.С.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва;

²Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение «Диагностические системы», Нижний Новгород

Резюме

Цель: оценка диагностической значимости определения avidности антител к вирусу гепатита E класса иммуноглобулинов G (анти-ВГЕ IgG) при тестировании образцов сыворотки крови от пациентов с разными стадиями ВГЕ-инфекции.

Заключение: измерение avidности анти-ВГЕ IgG может быть использовано для диагностики ГЕ в качестве дополнительного этапа до постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) и позволит получить дополнительную информацию для уточнения диагноза острого ГЕ.

Ключевые слова: гепатит E, анти-ВГЕ, avidность.

Determination an avidity of antibodies to hepatitis E IgG for diagnosis of this infection

¹Diarrassouba A., ¹Lopatukhina M.A., ¹Potemkin I.A., ²Obryadina A.P., ²Ulanova T.I.,
²Fedotcheva O.S.

¹Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ²Research and production company «Diagnostic Systems», Nizhny Novgorod

Abstract

Objective: to evaluate the value of anti-HEV IgG avidity index for hepatitis E diagnostic using panels of serum samples obtained from patients with different stages of HEV infection.

Conclusion: measurement anti-HEV IgG avidity can be used for the diagnosis of hepatitis E as an additional step before PCR and to provide additional information to clarify the diagnosis of acute hepatitis E.

Keywords: hepatitis E, anti-HEV, avidity.

Введение

Вирус гепатита E (ВГЕ) является членом рода *Hepevirus* семейства *Hepeviridae*. В гиперэндемичных регионах, где данная инфекция проявляется в виде вспышек и спорадических случаев острого гепатита, циркулируют 1 и 2 генотипы вируса, распространяющиеся преимущественно при реализации фекально-орального механизма передачи [1]. На неэндемичных территориях, к которым относятся страны умеренного климата, в том числе Россия, циркулируют

3 и 4 генотипы. Данные генотипы вируса способны инфицировать, помимо человека, некоторые виды животных – свиней, оленей, кроликов. Исследования последних лет показали, что возможна зоонозная передача ВГЕ 3 и 4 генотипов при употреблении в пищу мяса этих животных (не прошедшего достаточную термическую обработку) или при контакте с животными, их мясом или отходами жизнедеятельности. Наличие резервуаров ВГЕ-инфекции животного происхождения и регулярная регистрация спорадических

ческих невозможных случаев ГЕ на эндемичных территориях привели к включению ГЕ в систему дифференциальной лабораторной диагностики. С 2013 г. в России введена регистрация ГЕ в системе учета инфекционных заболеваний Роспотребнадзора.

Рутинная лабораторная диагностика ВГЕ-инфекции основана на выявлении специфических антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) класса иммуноглобулинов М (IgM) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Анти-ВГЕ IgM обычно обнаруживаются на момент развития симптомов или нарушения функции печени. Поэтому определение анти-ВГЕ IgM часто используется при идентификации острых случаев. Однако данный иммуноглобулин не всегда выявляется, и период циркуляции IgM может значительно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей иммунного ответа организма, при этом возможно получение ложноположительных результатов [2]. Диагноз ВГЕ-инфекции подтверждается при выявлении РНК вируса в сыворотке крови или фекалиях методом полимеразной цепной реакции, совмещенной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [3].

Вирус-специфичные IgM появляются на ранней стадии заболевания, но не всегда могут быть использованы для точного определения стадии инфекции, поскольку эти антитела, направленные против специфических вирусных антигенов, могут вырабатываться вследствие неспецифической поликлональной активации клеток памяти после перенесенной ранее инфекции [4-7].

Одним из подходов при диагностике вирусных инфекций является измерение avidности вирус-специфичных антител иммуноглобулинов класса G (IgG) для дифференциации IgM, появляющихся при первичной инфекции, от антител, вырабатываемых вследствие поликлональной стимуляции клеток иммунной системы. Avidность — характеристика прочности связи компонентов реакции антиген-антитело, которая зависит от количества образующихся связей и сродства антител к антигену. В ходе развития иммунного ответа после инфицирования (это могут быть недели или месяцы) IgG эволюционируют, постепенно увеличивается их стерическое соответствие антигенным структурам возбудителя, повышается эффективность их связывания — наблюдается существенный рост avidности антител. В комплексе серологи-

ческих исследований тест на avidность IgG применяют для оценки вероятности недавнего первичного инфицирования.

В основе теста на avidность антител класса IgG лежит метод дифференциации высоко и низкоавидных антител с помощью обработки комплексов антиген-антитело раствором мочевины, вызывающим денатурацию белка. После такого воздействия связь низкоавидных антител с антигеном нарушается, а высокоавидных — сохраняется. Avidность IgG-антител в пробе оценивают с помощью расчетного показателя — индекса avidности, который представляет собой отношение результата определения концентрации IgG-антител, включающего стадию обработки диссоциирующим раствором, к результату измерения концентрации IgG-антител без такой обработки.

Измерение avidности антител IgG является стандартным тестом для определения первичного инфицирования на TORCH-комплекс. Существует группа репродуктивно значимых инфекций, обозначаемых как TORCH-комплекс (*Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes*). Первичное инфицирование данными возбудителями, либо обострение уже имеющейся хронической инфекции во время беременности является потенциально опасным для плода, поскольку связано с риском вертикальной передачи инфекции и развития патологии плода. По возможности, обследование на TORCH целесообразно проходить за 5-6 месяцев до планируемой беременности, чтобы иметь представление о состоянии иммунитета по отношению к ним, при необходимости провести лечение, либо обеспечить профилактику и контроль. Обследование на TORCH-комплекс входит в план обследования женщин в период беременности. Использование avidности IgG в качестве индикатора срока первичного инфицирования в настоящее время введено в практику серологических исследований на TORCH-инфекции. [8-11].

Тест на avidность также может применяться при диагностике гепатита А (ГА) и гепатита С. S.J. Shepherd с соавторами показали состоятельность этого метода для определения стадии инфекции гепатита С [12]. A.M. Roque-Afonso с коллегами при изучении случаев позитивности по антителам к вирусу ГА (анти-ВГА) IgM у лиц без клинических проявлений заболевания продемонстрировали, что определение avidности анти-ВГА IgG позволяет дифференцировать слу-

чаи текущей и перенесенной ВГА-инфекции с той же степенью достоверности, что и выявление РНК ВГА [13].

Диагностика ГЕ у беременных имеет особое значение, поскольку инфицирование 1 или 2 генотипом ВГЕ в третьем триместре беременности связано с высокой смертностью (до 25%) матери и плода [14]. Стоит отметить, что данные о повышенной морбидности или смертности среди беременных при инфекции ВГЕ 3 или 4 генотипа отсутствуют. С. Bigaillon с соавторами продемонстрировали возможность использования avidности для диагностики острого ГЕ [15]. Целью данного исследования являлось оценка диагностической значимости определения avidности анти-ВГЕ IgG при тестировании образцов сыворотки крови от пациентов с разными стадиями ВГЕ-инфекции.

Материалы и методы

Образцы сывороток крови, использованные в этом исследовании, были собраны в 2009-2014 гг. на территории Российской Федерации. В исследование были отобраны образцы, полученные от «условно» здоровых лиц, а также пациентов с лабораторно подтвержденным ГЕ из Белгородской, Владимирской, Свердловской и Московской областей, а также Хабаровского края.

Образцы хранились замороженными при температуре (-) 60-80°C. Вначале все образцы были проанализированы методом ИФА на наличие анти-ВГЕ классов IgM и IgG с наборами «ДС-ИФА-АНТИ-ВГЕ-IgG» и «ДС-ИФА-АНТИ-ВГЕ-IgM» (НПО «Диагностические системы»), соответственно, в соответствии с инструкцией производителя.

Для измерения индекса avidности анти-ВГЕ IgG, образцы сыворотки крови были разделены на две группы: (1) образцы, позитивные по анти-ВГЕ IgG, и отрицательные по анти-ВГЕ IgM (n=51); и (2) образцы, положительные по анти-ВГЕ IgG и IgM (n=46).

Для измерения avidности IgG использовали новый тест «DS-EIA-Anti-HEV-G-Avidity» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Постановки теста были проведены в соответствии с инструкцией производителя. Индекс avidности (AI) рассчитывали формуле:

$$AI = \frac{ОП_{образца} (\text{разведенным диссоциирующим раствором})}{ОП_{образца} (\text{разведенным чистым раствором})} \times 100 (\%),$$

где ОП - оптическая плотность образца.

Низкий индекс avidности образца (<20%) позволяет предположить острую инфекцию или повторную встречу с ВГЕ. Высокий индекс avidности образца (>20%) позволяет предположить, что встреча с вирусным агентом была давно.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего было проанализировано 97 образцов пациентов для измерения avidности антител IgG к ВГЕ. В первую группу, включавшую 51 образец сывороток крови, содержащих анти-ВГЕ IgG, но не содержащих анти-ВГЕ IgM, были отобраны сыворотки крови от жителей Свердловской области, проходивших в начале 1980-х годов срочную воинскую службу в Афганистане (гиперэндемичном по ГЕ регионе) и имевших риск встречи с ВГЕ более 30 лет назад (n=16). Также в эту группу были включены сыворотки крови от «условно» здорового населения Московской области (n=34) и Хабаровского края (n=1), в которых при проведении популяционных сероэпидемиологических исследований были выявлены анти-ВГЕ.

Во вторую группу, включавшую 46 образцов сывороток крови, положительных по анти-ВГЕ IgG и IgM были отобраны 8 образцов от пациентов с ГЕ, заболевших в 2009 г. во Владимирской области при вспышке данной инфекции, а также 1 образец от пациента с ГЕ из Белгородской области. Также в эту панель образцов были включены 27 сывороток от лиц с серологическими маркерами ГЕ, выявленными на территории Белгородской области. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в данном регионе, продемонстрировали широкую циркуляцию ВГЕ на этой территории, что позволило рассматривать Белгородскую область как территорию, эндемичную по ВГЕ-инфекции [16]. Дополнительно в панель образцов были включены сыворотки крови от лиц, у которых при проведении сероэпидемиологических исследований были выявлены анти-ВГЕ IgG и IgM (4 образца из Московской области, 2 образца из Свердловской области, 5 образцов из Хабаровского края)

В первой панели образцов (анти-ВГЕ IgG+/IgM-) были выявлены 4 (7,8%) образцов с индексом avidности ниже 20%, что может указывать на недавнее инфицирование ВГЕ. Avidность была выше 40% в 43 (84,3%) образцах данной панели, что свидетельствует о давности ин-

фицирования ВГЕ. В 4 (7,8%) случаях avidность IgG была промежуточная (между 20% и 40%).

Инструкцией производителя используемой нами тест-системы при интерпретации результатов не предусмотрено наличие такого промежуточного значения, и все случаи с индексом avidности выше 20% рекомендовано рассматривать как давно перенесенную инфекцию.

Однако С. Bigaillon с соавторами при оценке степени avidности анти-ВГЕ выделяли подобную, промежуточную группу с индексом avidности 20-40% [15].

Среднее значение avidности в первой группе составило 65,6% с диапазоном значений от 10% до 100% (рис. 1а).

Во второй группе сывороток крови (анти-ВГЕ IgG+/IgM+) из 46 образцов в 6 (13%) показатели avidности составили менее 20%. У одного пациента avidность антител IgG к ВГЕ составляла 1%, этот образец был также положительным по РНК ВГЕ. Уровень avidности выше 40% был в 34 (73,9%) образцах, в 6 (13%) образцах avidность составила 20-40%. Среднее значение avidности во второй группе составило 53,4%. Распределение показателей индекса avidности для образцов второй группы приведено на рисунке 1б.

В группе 2 среднее значение индекса avidности было ниже, чем в группе 1 на 12,2%. Образцы с индексом avidности до 20% и 20-40% в группе 2, т.е. среди лиц с предположительно недавно перенесенной ВГЕ-инфекцией, встречались

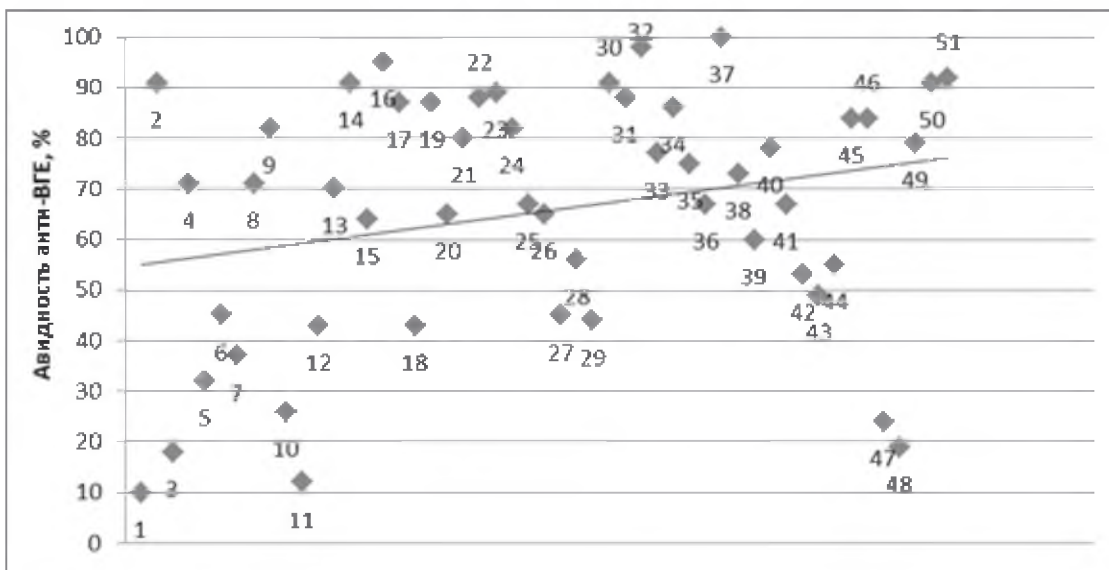


Рис. 1а. Распределение значений индекса avidности анти-ВГЕ в 1 группе.

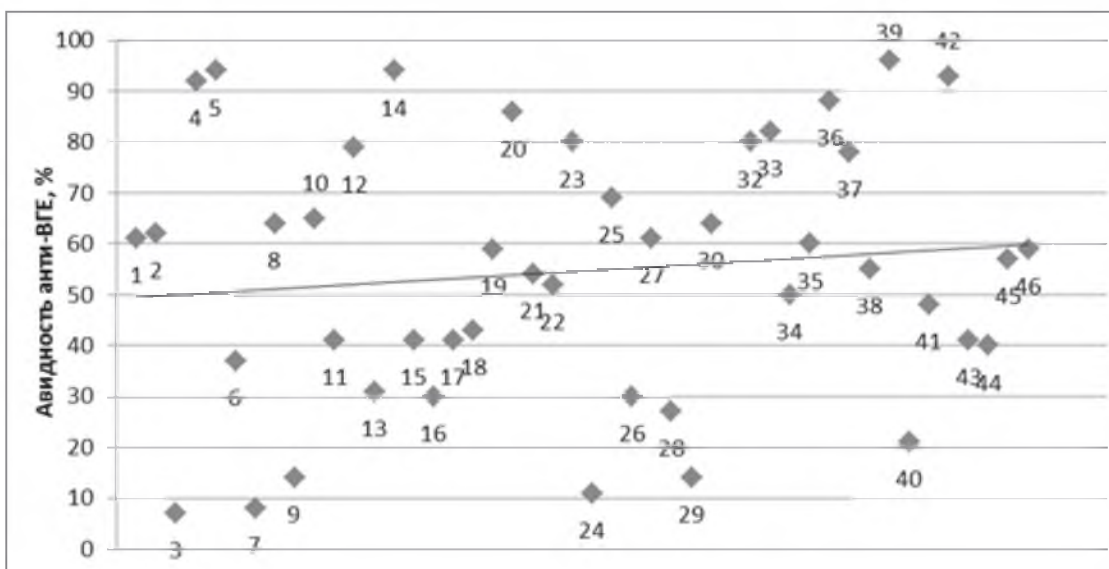


Рис. 1б. Распределение значений индекса avidности анти-ВГЕ во 2 группе.

почти в 2 раза чаще по сравнению с группой 1, т.е. у лиц с давно перенесенной ВГЕ-инфекцией (13% против 7,8%).

В исследовании, проведенном С. Bigaillon с соавторами в 2010 г., степень avidности анти-ВГЕ IgG определяли в 132 образцах сыворотки крови, в том числе от 39 пациентов с острым ГЕ. Индекс активности был высоким (>60%) у пациентов с перенесенной инфекцией (n=16) или поликлональной активацией (n=3), но был низким (<40%) у 20 из 39 пациентов с острой инфекцией (51,3%). Из 93 образцов сыворотки крови, положительных по анти-ВГЕ IgM, но отрицательных по РНК ВГЕ, индекс активности <40% был выявлен в 77 (82,8%) [15]. Если принять 40% в качестве отсекающей для низкого уровня avidности, то в нашем исследовании низкий индекс avidности был выявлен в 26,1% образцов, положительных по анти-ВГЕ IgM, и в 15,7% образцов, отрицательных по анти-ВГЕ IgM.

Полученные результаты свидетельствуют, что измерение avidности анти-ВГЕ класса IgG может быть использовано для диагностики ГЕ как дополнительный этап до постановки ПЦР. Учитывая, что виремия и выделение РНК ВГЕ с фекалиями наблюдается не у всех пациентов с острым ГЕ, а результаты определения анти-ВГЕ IgM могут быть ложноположительными, определение индекса avidности анти-ВГЕ IgG позволит получить дополнительную информацию для уточнения диагноза острого ГЕ.

Литература

1. El Sayed Z.M., Deen Zaghloul M.H., El Sayed O. Acute sporadic hepatitis E in children: diagnostic relevance of specific immunoglobulin M and immunoglobulin G compared with nested reverse transcriptase PCR // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 16–20.
2. Lin C.C., Wu J.C., Chang T.T., Chang W.Y., Yu M.L., Tam A.W., Wang S.C., Huang Y.H., Chang F.Y., Lee S.D. Diagnostic value of immunoglobulin G (IgG) and IgM anti-hepatitis E virus (HEV) tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 3915–3918.
3. Jothikumar N., Cromeans T.L., Robertson B.H., Meng X.J., Hill V.R. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus // *J. Virol. Methods.* – 2006. – Vol. 131. – P. 65–71.
4. Aalto S.M., Linnavuori K., Peltola H., Vuori E., Weissbrich B., Schubert J., Hedman L., Hedman K. Immunoreactivation of Epstein-Barrvirus due to cytomegalovirus primary infection // *J. Med. Virol.* – 1998. – Vol. 56. – P. 186–191.
5. Castaneda-Ibarra F., Ruiz-Maya L., Campos-Rodriguez R., Garcia Latorre E. Polyclonal activation of B lymphocytes in patients with amoe-bic hepatic abscess // *Arch. Investig. Med.* – 1991. – Vol. 22. – P. 13–17.
6. Morgan-Capner P., Tedder R.S., Mace J.E. Reactivity for rubella-specific IgM in sera from patients with infectious mononucleosis // *J. Hyg. Camb.* – 1983. – V. 90. – P. 407–413.
7. Nobutoki T., Hori H., Higashigawa M., Azuma E., Sakurai M., Yoshi-zumi T., Nunoue T. A case of prolonged human parvovirus B19DNA-emia associated with polyclonal B-cell activation // *Acta Paediatr. Jpn.* – 1996. – Vol. 38. – P. 348–351.
8. Chargelegue D., Colvin B.T., O'Toole C.M. A 7-year analysis of anti-Gag (p17 and p24) antibodies in HIV-1-seropositive patients with haemophilia: immunoglobulin G titre and avidity are early predictors of clinical course // *AIDS.* – 1993. – Vol. 7. – P. 87–90.
9. Grangeot-Keros L., Mayaux M.J., Lebon P., Freymuth F., Eugene G., Stricker R., Dussaix E. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 175. – P. 944–946.
10. Hedman K., Rousseau S.A. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella // *J. Med. Virol.* – 1989. – Vol. 27. – P. 288–292.
11. Thomas H.I., Wilson S., O'Toole C.M., Lister C. M., Saeed A. M., Watkins R.P., Morgan-Capner P. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 185–191.
12. Shepherd S.J., Kean J., Hutchinson S.J., Cameron S.O., Goldberg D.J., Carman W.F., Gunson R.N., Aitken C. A hepatitis C avidity test for determining recent and past infections in both plasma and dried blood spots // *J. Clin. Virol.* – 2013. – Vol. 57. – P. 29–35.
13. Roque-Afonso A.M., Mackiewicz V., Dussaix E. Detection of immunoglobulin M antibody to hepatitis A virus in patients without acute hepatitis A: the usefulness of specific immunoglobulin G avidity // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 887–888.
14. Labrique A., Kuniholm M.H., Nelson K. The global impact of hepatitis E: new horizons for an emerging virus / In Scheld W.M., Grayson M.L., Hughes J.M. (ed), *Emerging infections*, 9th ed. ASM Press, Washington, DC, 2010. – P. p 53–93.
15. Bigaillon C., Tessé, Lagathu G., Nicand E. Use of hepatitis E IgG avidity for diagnosis of hepatitis E infection // *J. Virological Methods.* – 2010. – Vol. 164. – P. 127–130.
16. Потемкин И.А., Малинникова Е.Ю., Дьяррассуба А., Мохаммед А.М.Е., Щибрик Е.В., Поляков А.Д. Обнаружение антител к вирусу гепатита Е среди жителей Белгородской области // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12499> (дата обращения: 25.04.2014).

Контактная информация

Дьяррассуба Абдула – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: diarrassoubaabdoul@yahoo.fr; 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Лопатухина Мария Александровна – аспирантка Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: m.lopatukhina@gmail.com; 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Потемкин Илья Александрович – научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: axi0ma@mail.ru; 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

Обрядина Анна Петровна – доктор биологических наук, директор по развитию и внедрению новых технологий Общества с ограниченной ответственностью Научно-производственного объединения «Диагностические системы». Контактная информация: oap7@npods.ru; 603039, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, д. 22.

Уланова Т.И. – доктор биологических наук, директор по научной работе Общества с ограниченной ответственностью Научно-производственного объединения «Диагностические системы». Контактная информация: tau5@npods.ru; 603039, г. Нижний Новгород, ул. Яблонева, д. 22.

Федотчева Ольга Сергеевна – микробиолог отдела внедрения новых технологий Общества с ограниченной ответственностью Научно-производственного объединения «Диагностические системы». Контактная информация: fedotchevaos@npods.ru; 603039 Нижний Новгород, ул. Яблонева, д. 22.

Diarrassouba Abdulae – graduate student of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: diarrassoubaabdoul@yahoo.fr; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Lopatukhina Mariya Aleksandrovna – graduate student of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: m.lopatukhina@gmail.com; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Potemkin Ilya Aleksandrovich – junior researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: axi0ma@mail.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Obryadina Anna Petrovna – doctor of Science, director of development and introduction of new technologies of Research and production company “Diagnostic Systems”. Contact information: oap7@npods.ru; 603039, Nizhny Novgorod, Yablonevaja street, 22.

Ulanova Tatyana Ivanovna – doctor of Science, director of research of Research and production company “Diagnostic Systems”. Contact information: tau5@npods.ru; 603039, Nizhny Novgorod, Yablonevaja street, 22.

Fedotcheva Olga Sergeevna – microbiologist of the introduction of new technologies of Research and production company “Diagnostic Systems”. Contact information: fedotchevaos@npods.ru; 603039, Nizhny Novgorod, Yablonevaja street, 22.

Описание вспышек гепатитов А, Е и С

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 актуальную информацию о заболеваемости вирусными гепатитами за весенне-летний период 2014 г.

Результаты: представлены данные о вспышечной заболеваемости гепатитом А, Е и С в Норвегии, Уганде, Непале и Индии. 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 в частности, против гепатита А. Наличие случаев передачи гепатита Е при переливании крови у пациентов в Германии и Франции – неэндемичных по данной инфекции регионах – свидетельствует о необходимости пересмотра системы надзора в этих странах. Случаи передачи гепатита С при переливании крови свидетельствуют о недостаточно эффективной программе надзора в Индии.

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

Ключевые слова: гепатит А, гепатит Е, гепатит С, вспышка.

Descriptions of outbreaks of viral hepatitis A, E and

Solonin S.A.

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

The aim of the review is to provide actual information on incidence of viral hepatitis for the spring-summer of 2014.

Results: It was provided data on the incidence of hepatitis A, C and E in Norway, Uganda, Nepal and India. It has been established that the causes of such outbreaks of hepatitis A and E associated with consumption of contaminated water and food, not following the rules of personal hygiene, and lack of national immunization programs for children and adults against hepatitis A. The presence of the transmission of hepatitis E by blood transfusion in patients in Germany and France demand a revision of hemovigilance system in these countries. Cases of hepatitis C transmission by blood transfusion linked with not effective program for hemovigilance in India.

Conclusion: despite of 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, hepatitis C, outbreak.

Вспышка гепатита А в Норвегии

29 марта 2014 г., Норвегия

По данным электронного издания Xinhua [1], за последние несколько месяцев в Норвегии зарегистрировано в общей сложности 28 случаев заболевания гепатитом А (ГА). Проведённое исследование вспышечной заболеваемости с использованием молекулярно-генетических методов установило, что в 57% (N=16) случаях заболевание имело общий источник инфицирования и один и тот же изолят вируса гепатита А (ВГА) [2]. Дальнейшее исследование позволило установить, что причиной заболевания ГА послужило употребление хлебобулочной продукции (кексы), содержащей контаминированные вирусом ягоды. В настоящее время происходит активное изъятие из продажи данной продукции, отслеживание партий поступающих ягод на наличие ВГА. Проводится вакцинация по эпидемическим показаниям.

Вспышка гепатита Е в Уганде

16 марта 2014 г., Уганда

По сообщению электронного издательства Уганды – The Daily Monitor [3], в субрегионе Карамоджа (Karamoja), районе Напак (Napak District) на северо-востоке Уганды, продолжает регистрироваться вспышечная заболеваемость гепатитом Е (ГЕ). С момента начала вспышки в середине прошлого года зафиксировано уже 1000 пострадавших. По словам регионального руководителя департамента здравоохранения Уганды James Lemukol, причины продолжающейся вспышки связаны с:

- недостаточным уровнем питьевого водоснабжения населения;
- крайне низким уровнем гигиенических навыков;
- неудовлетворительными санитарно-бытовыми условиями для жизни и недостаточным количеством санитарно-технических сооружений и выгребных ям.

Специалистами министерства здравоохранения республики Уганда разработан комплексный план мероприятий по сдерживанию распространения вспышки, проводится просветительская работа среди населения, направленная на повышение санитарной грамотности. Однако её активная реализация ограничена недостаточным финансированием со стороны государства.

Гепатит Е в Непале

8 мая 2014 г., Биратнагар, Непал

По данным электронного издания Republica [4], по крайней мере, 9 человек умерло и более 6000 пострадало в результате вспышки ГЕ в Биратнагаре (Biratnagar) – городе в юго-восточном Непале, административном центре провинции Моранг (Morang district). По данным врачей, основной причиной вспышечной заболеваемости послужило употребление загрязнённой вирусом гепатита Е (ВГЕ) воды, поставляемой компанией Nepal Water Supply Corporation. Из числа пострадавших 80 человек находятся в критическом состоянии. В сложившейся ситуации Непальская медицинская организация Koshi Zonal призвала органы власти принять все меры по предотвращению распространения инфекции. Особую озабоченность у представителя Koshi Zonal, доктора Dipak Sigdel, вызывают случаи внутрибольничной передачи ГЕ [5], а также отсутствие должной поддержки со стороны государства в скорейшей ликвидации вспышки.

Случаи передачи гепатита Е при переливании крови

29 мая 2014 г. в журнале Eurosurveillance [6] была опубликована статья о случаях инфицирования ВГЕ двух пациентов, которым были перелиты прошедшие вирусинактивацию Intercept (амотосален + ультрафиолет А) тромбоциты от инфицированного ГЕ донора. Принцип действия амотосалена представлен на рисунке 1.

Амотосален, после УФ-облучения, обеспечивает связывание ДНК/РНК цепей и тем самым блокирует механизм репликации нуклеиновых кислот инфекционных агентов. Данный метод инактивации позволяет проводить инактивацию широкого спектра патогенов (оболочечные и безоболочечные вирусы, бактерии, простейшие) с сохранением функциональных свойств тромбоцитов и плазмы донора.

Пациент 1. Мужчина 47 лет с иммунодефицитным состоянием. Четвёртого июля 2013 г. ему были перелиты донорские тромбоциты, 24 июля у него впервые выявлена РНК ВГЕ, а также анти-ВГЕ IgM и IgG. В декабре 2013 г. на основании клинической картины заболевания и обнаружения РНК ВГЕ спустя 6 месяцев с момента первичной детекции, ему поставлен диагноз хронический (ХГЕ).



Рис. 1. Механизм действия амотосалена [7].

Пациент 2. Мальчик 6 лет с врождённым пороком сердца. Серологические маркёры ВГЕ-инфекции выявлены спустя 8 месяцев после переливания тромбоцитов инфицированного ВГЕ донора.

Эпидемиологическое расследование установило, что кровь донора содержала генетический материал ВГЕ в двух донациях, собранных с интервалом в 14 дней, в количестве 120 МЕ/мл и 495 МЕ/мл соответственно. Медицинский осмотр перед сдачей крови не выявил каких бы то ни было признаков инфекционного заболевания. Компоненты крови прошли обработку Intercept (амотосален/ультрафиолет А). Полученная кровь от первой донации была разделена на 3 дозы. Две дозы из трёх были перелиты вышеупомянутым пациентам, а третья – пациентке, умершей спустя некоторое время от сепсиса. Проведённый генетический анализ с использованием полногеномного секвенирования изолятов, полученных от донора и реципиента 1, выявил 100% гомологию. То есть и реципиент 1 и донор были инфицированы одним и тем же штаммом ВГЕ генотипа 3f. РНК ВГЕ у реципиента 2 за весь период наблюдений выявлена не была. Эпидемиологическое расследование также не выявило возможные источники, приведшие к инфицированию ГЕ донора, а именно: контакт с сельскохозяйственными животными (в частности, свиньями), путешествия в эндемичные по ГЕ регионы.

Необходимо отметить, что несколькими месяцами ранее группой исследователей под руководством L. Hauser [8] во Франции описаны аналогичные случаи передачи ВГЕ через компоненты крови, также прошедшие инактивацию Intercept. При этом авторами был сделан ряд выводов:

- ВГЕ устойчив к Intercept-вирусинактивации;
- ВГЕ становится значимой причиной посттрансфузионных гепатитов;
- во Франции следует рассмотреть вопрос о необходимости внедрения в рутинную практику скрининга на ГЕ всех доноров.

Вспышка гепатита С в Индии

23 марта 2014 г., Кашмир

По данным электронного издания Greater Kashmir [9], по крайней мере 34 пациента, страдающих гемофилией, были инфицированы вирусом гепатита С (ВГС) в госпитале Shri Maharaja Hari Singh (SMHS) в Кашмире. Гемофилия (от гемо... и греч. *philia* – склонность), наследственное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью. Выделяют три типа гемофилий – А, В и С. При гемофилиях в крови отсутствует фактор свёртывания (белок), необходимый для остановки кровотечения. При гемофилии А в крови – это недостаток фактора VIII, при гемофилии В – недостаток фактора IX, а при гемофилии С – фактора XI. Основным способом лечения гемофилии является заместительная те-

рапия. Применяются препараты крови, содержащие факторы свертывания в концентрированном виде либо свежемороженная плазма человека. Из-за отсутствия в SMHS препаратов, содержащих лиофилизат коагуляционного фактора VIII, врачами с целью коррекции плазменно-коагуляционного гемостаза у пациентов было принято решение перелить свежемороженную плазму крови, не прошедшую карантинизации. В настоящее время по данному факту проводится проверка с целью установления виновных в случившемся.

Литература

1. 28 cases of hepatitis A infection reported in Norway. URL: http://news.xinhuanet.com/english/health/2014-03/29/c_133223708.htm (Дата обращения: 13.05.2014).
2. Ongoing hepatitis A outbreak in Europe 2013 to 2014: imported berry mix cake suspected to be the source of infection in Norway. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20775> (Дата обращения: 13.05.2014).
3. Hepatitis death toll hits 30 in Napak. URL: <http://www.monitor.co.ug/News/National/Hepatitis-death-toll-hits-30-in-Napak/-/688334/2245632/-/154q2ow/-/index.html> (Дата обращения: 10.05.2014).
4. Nine killed, 6000 fall ill due to Hepatitis E in Morang. URL: http://www.myrepublica.com/portal/index.php?action=news_details&news_id=74341 (Дата обращения: 13.05.2014).
5. Jaundice outbreak spreads to district prison. URL: <http://www.ekantipur.com/2014/05/14/top-story/jaundice-outbreak-spreads-to-district-prison/389531.html> (Дата обращения: 14.05.2014).
6. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20812> (Дата обращения: 10.05.2014).
7. Механизм действия амотосалена. URL: <http://www.intercept-bloodsystem.com/product-overview-ru/amotosalen-mechanism-of-action-ru> (Дата обращения: 10.05.2014).
8. Hauser L., Roque-Afonso A.M., Beylouné A., Simonet M., Deau Fischer B., Burin des Roziers N., Mallet V., Tiberghien P., Bierling P. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma // Blood. – 2014. – Vol. 123. – P. 796-797.
9. Kashmir Hemophilia patients contract Hepatitis-C`due to medical negligence. URL: <http://www.greaterkashmir.com/news/2014/Mar/24/kashmir-hemophilia-patients-contract-hepatitis-c-due-to-medical-negligence--15.asp> (Дата обращения: 11.05.2014).

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 Encephalitides» 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

Полногеномное секвенирование для выявления генетических факторов человека, связанных с тяжелыми последствиями инфекции, вызываемой вирусом гепатита А.

Whole genome sequencing to identify host genetic risk factors for severe outcomes of hepatitis a virus infection.

Long D, Fix OK, Deng X, Seielstad M, Lauring AS; The Acute Liver Failure Study Group.

J Med Virol. 2014 Jun 30. doi: 10.1002/jmv.24007.

Острая печеночная недостаточность является тяжелым, но редким исходом инфекции, вызываемой вирусом гепатита А (HAV). Необычные проявления распространенных инфекций зачастую связывают с нарушениями патоген-специфичного иммунитета, наследуемыми по законам Менделя. Ресеквенирование генома человека позволяет успешно выявлять связанные с высоким риском аллели, обуславливающие такие синдромы. Редкие мутации, способные влиять на экспрессию или функцию белков, можно выявить при анализе последовательностей, и определение их связи с таким же редким фенотипом основывается на выявлении таких мутаций у многих пациентов с данным фенотипом. Редкий вариант последовательности, широко распространенный в генетически разнородной когорте, очевидно является потенциальной аллелью, связанной с восприимчивостью к заболеванию. Было проведено секвенирование полного генома десяти этнически разнородных пациентов с HAV-ассоциированной острой печеночной недостаточностью. С помощью критериев отбора были выделены генетические варианты, встречающиеся редко в общей популяции, но широко представленные в данной когорте. Рассматривали полиморфизмы отдельных нуклеотидов, вставки и делеции с использованием моделей аутосомально-рецессивного, аутосомально-доминантного и полигенного типов наследования. При анализе кодирующего белка экзона не был выявлен какой-либо один ген с делецией, характерный для многих паци-

ентов, что свидетельствует против простой менделеевской модели наследования данного синдрома.

Заключение: в обследованной когорте были широко представлены несколько редких вариантов, что указывает на сложную и генетически гетерогенную природу синдрома. Несколько вариантов, выявленных в данном полногеномном исследовании, находятся в генах, важных для патофизиологии печени, что указывает на их потенциальную роль как аллелей восприимчивости к инфекции, вызываемой HAV.

Вирус гепатита Е и фульминантный гепатит – вирус- или организм-специфичная патология?

Hepatitis E virus and fulminant hepatitis - a virus or host-specific pathology?

Smith DB, Simmonds P.

Liver Int. 2014 Jun 27. doi: 10.1111/liv.12629.

Фульминантный гепатит является редким исходом инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е (HEV). В нескольких последних исследованиях была показана связь между генетическими вариантами вируса и прогрессированием заболевания. Авторы провели критический анализ данных о связи вирус-специфичных факторов с развитием фульминантного гепатита при HEV-инфекции. Были проанализированы опубликованные последовательности изолятов HEV от пациентов с фульминантным гепатитом и без него с целью определения связи между полиморфизмом вируса и исходом заболевания. Случаи фульминантного гепатита были зарегистрированы при инфекциях, вызванных всеми четырьмя генотипами HEV человека; данные изоляты относились к разным филогенетическим группам внутри генотипов 1, 3 и 4. Анализ вирусных последовательностей от пациентов с общим источником заражения показал отсутствие каких-либо характерных замен, связанных с развитием фульминантного гепатита. Повторный анализ ранее опубли-

кованных случаев связи между заменами в вирусном геноме и фульминантным гепатитом показал, что они, по-видимому, являются результатом искажений при формировании анализируемых групп.

Заключение: По-видимому, факторы организма, а не генотип вируса, его варианты или замены в вирусном геноме, определяют развитие фульминантного гепатита.

Первый описанный случай острого гепатита E, вызванного субгенотипом 3c, во время беременности в Германии.

First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany.

Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletzki M, Flux C, Navid MH, Schnitzler P.

J Clin Virol. 2014 Jun 17; pii: S1386-6532(14)00224-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.008.

Гепатит E (ГЕ) является наиболее распространенной формой острого гепатита в странах Африки и Азии, при этом частота смертности среди беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита E (HEV), в этом регионе достигает 25%. В Германии регистрируются спорадические случаи автохтонного острого ГЕ, и число таких случаев растет. Авторы сообщают о случае автохтонной HEV-инфекции, вызванной вирусом субгенотипа 3c, у 27-летней беременной женщины. Это первый документированный случай в Германии ГЕ во время беременности. У пациентки на 26 неделе беременности развился острый гепатит, сопровождавшийся подъемом трансаминаз. При обследовании были выявлены анти-HEV, вирусная нагрузка HEV в сыворотке крови составляла $2,3 \times 10^6$ копий/мл, однако виремия была краткой. Анализ геномной последовательности HEV подтвердил принадлежность к субгенотипу 3c, близкому другим европейским изолятам вируса. Пациентка не выезжала за пределы Германии, имела постоянный контакт с животными, однако источник инфекции установлен не был. Ребенок родился здоровым на 40 неделе беременности, заражение новорожденного HEV не произошло, ферменты печени были в норме.

Заключение: ГЕ необходимо включить в дифференциальную диагностику пациентов с

острым гепатитом, особенно при беременности, даже если у пациентов отсутствует в эпиданмнезе посещение высокоэндемичных территорий.

Снижение распространенности антител к вирусу гепатита E на юго-востоке Германии, 1996-2011 гг.

Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in Southeastern Germany, 1996-2011.

Wenzel JJ, Sichler M, Schemmerer M, Behrens G, Leitzmann MF, Jilg W.

Hepatology. 2014 Jun 9. doi: 10.1002/hep.27244.

За последние десять лет в Германии и других европейских странах наблюдается рост случаев острого гепатита E (ГЕ). Также среди взрослого населения Германии зарегистрирована высокая частота выявления антител к вирусу ГЕ (анти-HEV) IgG. Все это позволяет рассматривать HEV как эмерджентную инфекцию, однако свидетельства из других стран указывают на противоположное – возможное снижение распространенности анти-HEV на протяжении последних десятилетий. Авторы определяли анти-HEV в образцах сыворотки крови взрослого населения юго-востока Германии, полученных в 1996 и 2011 годах. Всего были протестированы 1092 сыворотки, собранные в 1996 г. и 2011 г., соответствующие 6 возрастным группам от 20 до 79 лет, по 182 образца в каждой. Анти-HEV IgG определяли методом ИФА (EIA, Axiom Diagnostics), и в иммуноблоте recomLin HEV IgG (Mikrogen). Были выявлены значительные различия по частоте анти-HEV в двух группах: 50,7% в образцах, собранных в 1996 году, против 34,3% в образцах, собранных в 2011 году (EIA, $p < 0,001$). Результаты, полученные методом иммуноблота, составили 20,5% (1996 г.) против 14,5% (2011 г.), $p < 0,001$. Различия были выявлены во всех возрастных группах и были наиболее выраженными в возрастной группе 20-39 лет.

Заключение: за последние десятилетия распространенность анти-HEV на юго-востоке Германии значительно снизилась. По-видимому, феномен HEV как эмерджентного патогена связан с ростом осведомленности о заболевании, а не с увеличением распространенности инфекции.

Консенсусное предложение по классификации семейства *Hepeviridae*.

Consensus proposals for classification of the family *Hepeviridae*.

Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WH, Purdy MA.

J Gen Virol. 2014 Jul 2; pii: vir.0.068429-0. doi: 10.1099/vir.0.068429-0.

В семейство *Hepeviridae* входят вирусы, геном которых представлен однонитевой РНК положительной полярности, способные инфицировать различные виды млекопитающих, а также куриц и форель. Часть вирусов способна инфицировать человека и вызывать самопрекращающийся острый гепатит, а также хроническую инфекцию у лиц с иммуносупрессией. Последние публикации по таксономии семейства *Hepeviridae*, определению видов и генотипов в рамках семейства носят противоречивый характер. На основании анализа известных геномных последовательностей авторы предлагают таксономическую схему, согласно которой семейство делится на два рода - *Orthohepevirus* (все изоляты HEV млекопитающих и птиц) и *Pisichepevirus* (вирус форели). Видам, относящимся к роду *Orthohepevirus*, присваиваются названия *Orthohepevirus A* (изоляты от человека, свиней, диких кабанов, оленей, мангустов, кроликов и верблюдов), *Orthohepevirus B* (изоляты от кур), *Orthohepevirus C* (изоляты от крыс, большого бандикута, азиатской мускусной землеройки, хорьков и норок) и *Orthohepevirus D* (изоляты от летучих мышей). Также предложены критерии выделения генотипов для HEV человека и крыс. Данная иерархическая система согласуется с филогенией гепавирусов, ей соответствуют три уровня классификации (род, вид и генотип), и отражает величины различий между аминокислотными последовательностями.

Заключение: принятие данной системы позволит избежать включения названий организмов-хозяина в таксономические единицы и даст логичную схему для обозначения новых вариантов вирусов.

Развитие хронического гепатита у SPF кроликов, экспериментально зараженных кроличьим вирусом гепатита E.

SPF rabbits infected with rabbit hepatitis E virus isolate experimentally showing the chronicity of hepatitis.

Han J, Lei Y, Liu L, Liu P, Xia J, Zhang Y, Zeng H, Wang L, Wang L, Zhuang H.

PLoS One. 2014 Jun 17;9(6):e99861. doi: 10.1371/journal.pone.0099861.

Авторы изучали патогенез HEV при экспериментальном заражении свободных от специфичных патогенов (SPF) кроликов гомологичным штаммом HEV кроликов (CHN-BJ-rb14) в сравнении с результатами экспериментального заражения кроликов гетерологичным штаммом, относящимся к 4 генотипу HEV (CHN-XJ-SW13). У трех из четырех животных, которым вводили гомологичный штамм HEV кроликов, развилась инфекция, сопровождавшаяся перемежающейся вирусемией, подъемами АЛТ и АСТ и постоянным выделением вируса на протяжении девяти месяцев эксперимента. Гистопатологическое исследование печени показало наличие хронического воспаления и фиброза. Плюс- и минус-цепи РНК HEV, а также экспрессия антигена HEV были выявлены в тканях печени, мозга, желудка, двенадцатиперстной кишки и почки кроликов. Также наблюдали воспаление во внепеченочных тканях (двенадцатиперстной кишке и почке). У трех из четырех кроликов, которым вводили гетерологичный штамм 4 генотипа HEV свиней также развилась инфекция, сопровождавшаяся выработкой анти-HEV титрах, сходных с наблюдаемыми при заражении гомологичным штаммом. Однако продолжительность выделения вируса с фекалиями после заражения гетерологичным штаммом была значительно короче и не сопровождалась подъемом печеночных ферментов.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о способности HEV кроликов вызывать более тяжелый гепатит, с возможностью развития хронической инфекции у SPF-кроликов.

Значение полногеномного РНК-стандарта и этапа термического шока для оптимального количественного определения вируса гепатита дельта.

Relevance of a full-length genomic RNA standard and thermal shock step for optimal hepatitis delta virus quantification.

Homs M, Giersch K, Blasi M, Lütgehetmann M, Buti M, Esteban R, Dandri M, Rodriguez-Frias F.

J Clin Microbiol. 2014 Jul 2.pii: JCM.00940-14.

Вирус гепатита дельта (HDV) является дефектным РНК-содержащим вирусом, которому для сборки вириона и репликации требуется оболочечный белок (HBsAg) вируса гепатита В (HBV). Для количественного определения РНК HDV созданы несколько коммерческих и in-house тестов. Однако лежащие в их основе методы значительно отличаются, что затрудняет сравнение результатов, полученных в разных тестах. Авторы разработали полногеномный РНК-стандарт и использовали его для количественного определения РНК HDV в двух разных форматах ПЦР в реальном времени (FRET и TaqMan). Была определена стабильность стандарта на основании анализа влияния замораживания и оттаивания. Также, поскольку геном HDV имеет палочкообразную вторичную структуру из-за комплементарности оснований, авторы определяли влияние теплового шока (95° С в течение 10 минут и немедленное охлаждение до -80° С) и подтвердили важность данной процедуры для эффективности этапа обратной транскрипции. Кроме того, авторы сравнивали стандарты на основе РНК и ДНК методом параллельного тестирования. Было

показано, что полногеномный РНК-стандарт стабилен и достоверно имитирует образцы, положительные по РНК HDV; тепловой шок повышает чувствительность количественного определения РНК HDV; при использовании ДНК-стандарта значения занижаются по сравнению с РНК-стандартом HDV.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о важности использования полногеномной РНК и этапа теплового шока для оптимального количественного определения РНК HDV.

Сравнение телбивудина и ламивудина для профилактики перинатальной передачи вируса гепатита В.

Comparison of telbivudine versus lamivudine in interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus.

Yu MM, Jiang Q, Ji Y, Wu KH, Ju LL, Tang X, Yang YF.

J Clin Virol. 2014 Jun 13.pii: S1386-6532(14)00221-2. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.005.

Наличие инфекции вируса гепатита В (HBV) во время беременности может приводить к перинатальному заражению. Авторы сравнивали эффективность и безопасность телбивудина и ламивудина для предотвращения перинатальной передачи HBV. В исследовании участвовали беременные женщины, положительные по HBsAg и HBeAg. Часть пациенток получала противовирусную терапию телбивудином или ламивудином, в контрольной группе для профилактики использовали инъекции анти-HBV иммуноглобулина (HBIG). У получавших телбивудин пациенток уровни ДНК HBV и HBeAg, а также частота негативации по ДНК HBV были достоверно выше по сравнению с пациентками, получавшими до родов ламивудин. Частота негативации по ДНК HBV среди пациенток, получавших до родов телбивудин или ламивудин, была достоверно выше у пациенток с повышенными АЛТ по сравнению с имевшими нормальные уровни АЛТ. Частота внутриутробного заражения HBV и процент неудач при иммунизации составили 0% в группах пациенток, получавших телбивудин или ламивудин ($\chi^2=0, 0$; $p=1, 1$ соответственно), и 5% - в группе HBIG ($\chi^2=11,83, 7,86$; $p=0,002$ и $0,009$ соответственно). Побочные эффекты у матерей и новорожденных во всех трех группах не наблюдались.

Заключение: телбивудин и ламивудин снижают вирусную нагрузку HBV у беременных женщин, позволяют предотвращать вертикальную передачу HBV и безопасны для женщины и плода.

НВеАg-отрицательные варианты и их роль в течении хронической инфекции вируса гепатита В.

НВеАg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection.

Alexopoulos A, Karayiannis P.

World J Gastroenterol. 2014 Jun 28;20(24):7644-7652.

Методы молекулярной биологии, в том числе ПЦР, клонирование и секвенирование, изменили революционным образом наше понимание изменчивости вирусного генома. Для HBV исследования методом секвенирования позволили выявить разные варианты вируса, существующие при хронической инфекции. Возникновение стоп-кодонов в области prescore (замена G на A в позиции 1896) и области базального промотора (BCP) (замены A на T и G на A в позициях 1762 и 1764 соответственно) приводит к снижению или прекращению продукции НВеАg и, соответственно, к сероконверсии НВеАg/анти-НВе. Постепенное уменьшение толерогенного влияния НВеАg приводит к усилению иммунного ответа (фаза иммунологического клиренса). Большинство пациентов после сероконверсии по НВеАg становится «неактивными носителями HBsAg». Однако на протяжении инфекции могут возникать и получать селективное преимущество мутантные варианты prescore и/или BCP, что приводит к формированию НВеАg-негативного хронического гепатита В (ХГВ) с высокими уровнями виремии (фаза реактивации).

Заключение: распространенность НВеАg-негативного ХГВ за последние десятилетия возросла, такая форма инфекции стала наиболее распространенной во многих регионах мира. Возможно, это отражает старение существующих «носителей» HBV и уменьшение числа новых инфекций в результате эффективных мер профилактики заражения. Характерные черты НВеАg-негативного ХГВ – частые обострения, сопровождаемые подъемом вирусной репликации, повышением уровней трансаминаз и гистологической активности, приводят к более быстрому прогрессированию в цирроз по сравнению с НВеАg-позитивными пациентами.

Индукция сильного Т- и В-клеточного иммунного ответа у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартную вакцинацию против гепатита В с помощью вакцины третьего поколения PreS/S.

Induction of a robust T- and B-cell immune response in non- and low-responders to conventional vaccination against hepatitis B by using a third generation PreS/S vaccine.

Krawczyk A, Ludwig C, Jochum C, Fiedler M, Heinemann FM, Shouval D, Roggendorf M, Roggendorf H, Lindemann M.

Vaccine. 2014 Jun 24.pii: S0264-410X(14)00877-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.076.

Отсутствие ответа на стандартную схему вакцинации против гепатита В у лиц, относящихся к группам повышенного риска инфицирования HBV является важной медицинской проблемой. Стандартные вакцины, содержащие экспрессированный в дрожжевых клетках HBsAg, не вызывают выработку протективных уровней антител примерно у 10% иммунокомпетентных вакцинированных лиц. В связи с этим была разработана вакцина против HBV третьего поколения, Sci-B-Vac™, содержащая помимо малого S-белка также антигены PreS1 и PreS2. Было показано, что данная вакцина способна вызывать сильный клеточный и гуморальный иммунный ответ у здоровых лиц, а также протективные уровни антител у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины против HBV. Целью работы являлось определение способности вакцины Sci-B-Vac™ вызывать клеточный и гуморальный ответ у лиц, не ответивших на иммунизацию стандартными вакцинами. Были иммунизированы 21 доброволец (15 неответивших и 6 – со слабым ответом на стандартные вакцины) по стандартной схеме (0, 4 и 24 недели), перед введением каждой дозы вакцины и через четыре недели после третьей дозы вакцины определяли уровни клеточного иммунного ответа в пролиферационном тесте и в IFN-γELISpot, а также титры антител (анти-HBs). После трех доз вакцины PreS/S-специфичная Т-клеточная пролиферация была выявлена у 8 из 15 неответивших и у 5 из 6 – со слабым ответом. Специфичный IFN-γ ответ был выявлен 2 из 15 неответивших и у 4 из 6 – со слабым ответом. У всех участников исследования, за

исключением одного (20/21) титры анти-НВs после третьей иммунизации были ≥ 10 МЕ/л. Анти-НВs ≥ 100 МЕ/л были выявлены у 12 из 15 неответивших и у 6 из 6 - со слабым ответом. Анти-НВs ≥ 10 МЕ/л < 100 МЕ/л были выявлены у 2 неответивших. Полученные результаты свидетельствуют о способности вакцины Sci-B-Vac™ вызывать клеточный иммунный ответ и выработку протективных титров анти-НВs у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины.

Заключение: данные результаты позволяют рекомендовать введение вакцины Sci-B-Vac™ лицам, не ответившим на стандартную вакцинацию, а также пациентам с ослабленной иммунной системой.

Клиническая значимость определения капсидного антигена вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С.

Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C.

Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM.

J Clin Virol. 2014 Jun 2. pii: S1386-6532(14)00206-6. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.014.

Капсидный антиген HCV рассматривается как суррогатный маркер репликации HCV. Выявление и количественный анализ капсидного антигена HCV теоретически может применяться вместо тестирования нуклеиновых кислот (NAT) для диагностики инфекции и мониторинга антивирусной терапии. Данный метод имеет ряд преимуществ по сравнению с тестами на РНК HCV. Детекция и количественное определение капсидного антигена HCV в настоящее время возможны с помощью хемилюминесцентного иммунологического теста на платформе Abbott-Architect. Целью данного исследования являлось проведение клинических испытаний теста Architect HCVAg для детекции и количественного определения капсидного антигена HCV у пациентов с хронической инфекцией HCV генотипов 1-6. Специфичность теста Architect HCVAg составила 100% (95%CI: 97,8-100%). Генотип HCV не оказывал влияния на определение капсидного антигена HCV. Нижний предел выявления составил 3 фмоль/л, что соответствует пример-

но 1000 МЕ/мл РНК HCV, независимо от используемого теста ПЦР в реальном времени. Уровни капсидного антигена HCV и РНК HCV коррелировали при 1-4 генотипах HCV ($r=0,89$ и $r=0,8$ для тестов m2000 и CAP/CTMv2.0 соответственно).

Заключение: тест Architect HCVAg обладает высокой специфичностью и прост в работе. Тест является ценным инструментом для скрининга, диагностики и мониторинга инфекции, особенно в эпоху новых пероральных, не содержащих интерферон схем антивирусной терапии, не требующих высокой аналитической чувствительности сопровождающих тестов.

Иммунная активация у пациентов с остаточной вирусемией HCV после успешной противовирусной терапии интерфероном и рибавирином.

Evidence for immune activation in patients with residual HCV RNA long after successful treatment with interferon and ribavirin.

Radkowski M, Caraballo Cortes K, Bukowska-Osko I, Laskus T.

J Gen Virol. 2014 Jun 11. pii: vir.0.064709-0. doi: 10.1099/vir.0.064709-0.

РНК HCV в низкой концентрации может персистировать в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) после успешной терапии хронического гепатита С. Однако клиническая значимость данного феномена неизвестна. В исследовании участвовали 49 пациентов, достигших ранее (52-66 месяцев) устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. РНК HCV была выявлена в PBMC у 18 (47,4%) пациентов, у 2 также был положительный результат по окрашиванию белка NS3. Количественный анализ транскриптов различных цитокинов и хемокинов в PBMC (IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, TNF- α , HLA-DRA, IFN- α , IFN- β , IP-10/CXCL10, GM-CSF, M-CSF, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5, TGF- β и белок миксовирусной резистентности А/МхА) показал достоверно более высокие уровни IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α и MIP-1 β у HCV-позитивных пациентов.

Заключение: по-видимому, персистирование РНК HCV в PBMC у пациентов с УВО приводит к активации иммунной системы.

Следовые количества спорадически выявляемой РНК HCV могут вызывать инфекцию.

Trace amounts of sporadically reappearing HCV RNA can cause infection.

Veerapu NS, Park SH, Tully DC, Allen TM, Rehmann B.

J Clin Invest. 2014 Jul 8; pii: 73104. doi: 10.1172/JCI73104.

Успешная терапия HCV-инфекции определяется как отсутствие виремии через 6 месяцев после прекращения терапии. Ранее авторы сообщали о возможности спорадического появления следовых количеств РНК HCV в концентрациях ниже порога чувствительности стандартных тестов у лиц, ответивших на терапию. В данной работе оценивали инфекционные свойства такой РНК в эксперименте по заражению шимпанзе – 3 животным вводили последовательно с интервалом в 9 недель плазму и моноклеарные клетки периферической крови (РВМС) от пациентов, позитивных по следовым количествам РНК HCV более чем через 6 месяцев после завершения терапии пегилированным IFN- α /рибавирином. Четырем шимпанзе вводили негативную по РНК HCV плазму и РВМС от здоровых доноров крови. У 3 шимпанзе из опытной группы, но ни у одного из контрольной группы, развился HCV-специфичный Т-клеточный ответ на неструктурные и структурные последовательности HCV через 6-10 недель после первого введения плазмы пациентов и в течение последующих инфузий. У 1 шимпанзе Т-клеточный ответ снизился, и у животного в 27 неделю развилась виремия с высоким уровнем вирусной нагрузки. Глубокое секвенирование HCV подтвердило передачу минорного варианта HCV из первой инфузии, который персистировал у шимпанзе более 6 мес., несмотря на отсутствие постоянной виремии.

Заключение: полученные результаты показали, что следовые количества РНК HCV, спорадически появляющиеся у вылечившихся пациентов, могут быть инфекционными; кроме того, инфицирование у реципиента может быть замаскировано продолжительной фазой скрытой инфекции, предшествующей развитию высокого уровня виремии.

Вертикальная передача вируса гепатита С: системный обзор и мета-анализ.

Vertical transmission of hepatitis C: Systematic review and meta-analysis.

Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ.

Clin Infect Dis. 2014 Jun 13; pii: ciu447.

Авторы провели системный обзор расчетных данных по риску вертикальной передачи HCV с целью уточнить этот показатель, опубликованный более десяти лет назад. В исследование были включены 109 публикаций из баз данных PubMed и Embase. Объединенные показатели риска были получены для детей, рожденных от анти-HCV-позитивных матерей с виремией, в возрасте 18 лет и старше, отдельные показатели были получены в зависимости от ВИЧ-статуса матери. По данным мета-анализа, риск вертикальной передачи HCV от анти-HCV-позитивной, РНК HCV позитивной матери составил 5,8% (95% доверительный интервал [CI]: 4,2-7,8) в случае отрицательного статуса матери по ВИЧ, и 10,8% (95% CI: 7,6-15,2) в случае положительного статуса матери по ВИЧ. Скорректированная мета-регрессионная модель позволила объяснить 51% различий между 25 расчетными показателями риска в разных публикациях. Коинфекция ВИЧ матери оказалась наиболее важным фактором, определяющим риск вертикальной передачи HCV (скорректированное отношение рисков 2,56, 95% CI: 1,50-4,43). Для дальнейшего изучения вертикальной передачи необходимы данные о дополнительных методологических факторах (частота обследования и критерии определения инфекции у детей) и факторах риска, независимо ассоциированных с HCV-инфекцией. Необходимы исследования по оценке вклада факторов неvertикальной передачи HCV в раннем детстве в распространение инфекции среди детей, имеющих риск заражения при вертикальной передаче.

Заключение: более чем каждый двадцатый ребенок, рождающийся от женщины с хронической инфекцией HCV, становится инфицированным. По-видимому, это свидетельствует о роли вертикальной передачи как основного пути передачи HCV у детей. Полученные новые расчетные показатели послужат основой для принятий

решений о приоритетности исследований, направленных на снижение рисков инфицирования и информирование клиницистов, особенно относительно рисков для ВИЧ-позитивных женщин детородного возраста.

Резистентность вируса гепатита С к антивирусным препаратам прямого действия.

Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents.

Poveda E, Wyles DL, Mena A, Pedreira JD, Castro-Iglesias A, Cachay E.

Antiviral Res. 2014 Jun 6;108C:181-191. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.05.015.

Резистентность HCV к антивирусным препаратам прямого действия (DAA) основывается на отборе мутаций в вирусных белках – протеазе NS3, полимеразе NS5B и NS5A. За исключением нуклеоз(т)идных ингибиторов NS5B, большинство DAA обладает низким генетическим барьером к резистентности со значительной перекрестной резистентностью между разными препаратами, относящимися к одному семейству. Однако специфичный мутационный профиль характерен для каждого препарата или

класса препаратов и варьирует в зависимости от генотипа/субгенотипа вируса (например, при генотипе 1b наблюдается более высокая частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) и более высокий генетический барьер для резистентности по сравнению с генотипом 1a). Кроме того, некоторые ассоциированные с резистентностью мутации являются естественным полиморфизмом, характерным для некоторых генотипов/субгенотипов и встречаются с частотой, требующей тестирования на первичную лекарственную резистентность перед назначением антивирусного препарата. Например, полиморфизм Q80K часто встречается при генотипе 1a (19-48%) и связан с резистентностью к симепревиру. Сходным образом, L31M и Y93H – основные детерминанты резистентности к ингибиторам NS5A, часто встречаются (6-12%) в последовательностях NS5A генотипа 1.

Заключение: наличие полиморфизмов может иметь клиническое значение в особенности у пациентов со слабым ответом на интерферон, получающих комбинированную терапию DAA в сочетании с пегилированным интерфероном- α и рибавирином. Значимость изначально существующих мутаций с точки зрения ответа на не содержащие интерферон схемы лечения DAA неясна и требует изучения.

Информация о предстоящих конференциях

Viral Hepatitis Congress
9–11 октября 2014
Франкфурт, Германия
Срок подачи тезисов: до 8 июля 2014
www.viral-hep.org

**Двадцатая
Российская гастроэнтерологическая неделя**
6–10 октября 2014
Москва
Срок подачи тезисов: до 1 июня 2014
www.liver.ru

**2nd International Conference
on Occult HBV infection**
10–11 октября 2014
Гуаньджоу, Китай
<http://www.obi-gzmeeting.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

Stockholm Liver Week 2015
3–6 февраля 2015
Стокгольм, Швеция
www.leverveckan.se/sv

**EASL Monothematic Conference
Microbiota, Metabolism and NAFLD**
26–28 февраля 2015
Инсбрук, Австрия
Срок подачи тезисов: до 12 декабря 2014
www.easl.eu

**5th Biennial Congress of the Asian-Pacific
Hepato-Pancreato-Biliary Association**
18–21 марта 2015
Сингапур
www.aphpha2015.com

50th International Liver Congress 2015
22–26 апреля 2015
Вена, Австрия
Срок подачи тезисов: до 24 ноября 2014
www.easl.eu

**15th International Symposium
on Viral Hepatitis and Liver Disease**
26–28 июня 2015
Берлин, Германия
Срок подачи тезисов: до 9 марта 2015
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).

