

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. Лопатухина

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
--	----------

М.И. Михайлов

Лекции и обзоры

Рекомендации лечения гепатита С Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) – апрель 2014	6
---	----------

J.-M. Pawlotsky, A. Aghemo, G. Dusheiko, X. Forns, M. Puoti, C. Sarrazin
Перевод И.В. Гордейчука

Перспективы использования вакцин третьего поколения в профилактике и терапии ВГВ-инфекции	22
--	-----------

Т.В. Кожанова, О.В. Исаева

Обмен опытом

ГГV-инфекция у больной с неалкогольным стеатогепатитом.....	30
--	-----------

Н.И. Громова

Описание вспышек гепатитов А и Е (осень 2014)	34
--	-----------

С.А. Солонин

Рефераты статей	37
------------------------------	-----------

К.К. Кюрегян

Информация о предстоящих конференциях	44
--	-----------

Contents

Notes of the editor-in-chief	4
---	----------

M.I. Mickailov

Lectures and reviews

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C – April 2014.....	6
---	----------

J.-M. Pawlotsky, A. Aghemo, G. Dusheiko, X. Forns, M. Puoti, C. Sarrazin

Translated by I.V. Gordeychuk

Perspectives of use of third-generation vaccines in prophylaxis and therapy of HBV-infection	22
---	-----------

T.V. Kozhanova, O.V. Isaeva

Exchange of experience

TTV infection in a patient with non-alcoholic steatohepatitis.....	30
---	-----------

N.I. Gromova

Descriptions of outbreaks of viral hepatitis A and E (autumn 2014)	34
---	-----------

S.A. Solonin

Abstracts of latest articles	37
---	-----------

K.K. Kyuregyan

Upcoming events	44
------------------------------	-----------

Заметки главного редактора

Глубокоуважаемый читатель!

Сегодня инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (ВГС), является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Число лиц, хронически инфицированных вирусом, по оценкам международных экспертов, достигает 160 миллионов. Следует также подчеркнуть, что большинство из них не знает о наличии инфекционного заболевания.

Благодаря углубленному изучению патофизиологии болезни, улучшению диагностики, методов терапии и профилактики за последние два десятилетия значительно расширились возможности лечения этих пациентов. Самый большой прогресс наблюдается именно в области лечения хронического гепатита С (ХГС).

Мы с вами являемся свидетелями практически ежегодных изменений рекомендаций ведущих гепатологических обществ и регистрации нескольких новых препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). В связи с этим, уважаемые читатели, вам будет интересно ознакомиться с новой информацией по этой проблеме.

В разделе «Лекции и обзоры» представлен перевод, выполненный к.м.н. И.В. Гордейчуком, рекомендаций по лечению ХГС и цирроза печени в исходе ВГС-инфекции. Рекомендации разработаны экспертной группой и одобрены Управляющим советом European Association for the Study of the Liver (EASL) — Европейской ассоциацией по изучению печени. В основу рекомендаций положены данные публикаций и презентаций, представленных на международных конференциях, либо мнение и опыт экспертов в случае отсутствия на данный период обсуждения общепринятых мнений.

Рекомендации EASL по лечению гепатита С (ГС) рассматривают оптимальные методы ведения больных с острой и хронической ВГС-инфекцией; они предназначены для врачей клинической практики, пациентов и других заинтересованных лиц.

Однако следует также подчеркнуть, что они применимы и к ПППД, которые еще только

пройдут одобрение регулирующих органов Евросоюза — European Medicines Agency (EMA) — Европейского агентства лекарственных средств (менее чем через 6 месяцев с момента публикации в апреле 2014 г.; предполагается регистрация препаратов EMA до конца 2014 г.).

Безусловно, сегодня основной прогресс и революционные достижения в лечении вирусных гепатитов относятся прежде всего к ХГС, однако не следует забывать и про гепатит В (ГВ). На мой взгляд, не менее важной является и проблема лечения и профилактики ГВ.

В обзоре, посвященном перспективам использования вакцин третьего поколения, анализируются основные направления в производстве новых вакцин против ГВ, а именно: разработка вакцин с использованием клеток млекопитающих; применение новых адъювантов, усиливающих иммунный ответ; создание ДНК-вакцин для иммунотерапии пациентов с наличием инфекции, вызванной вирусом ГВ (ВГВ). Применение вакцин третьего поколения позволит предотвратить инфицирование ВГВ, особенно лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины, в случаях иммунодефицитных состояний, пациентов с хронической патологией почек и печени.

В разделе «Обмен опытом» д.м.н. Н.И. Громовой представлен случай пятнадцатилетнего наблюдения пациентки с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Особенностью клинической картины является значительная гиперферментемия, уточнение генеза которой потребовало продолжительного времени. У пациентки в сыворотке крови выявлена ДНК ТТV в отсутствие маркеров HBV- и HCV-инфекций, аутоантител (ANA, SMA, AMA M2). Данный клинический пример в ряду других подобных случаев не позволяет исключить связь НАСГ с инфицированием вирусом ТТ (ТТV). Однако роль ТТV в развитии острого или хронического гепатита остается нерешенным вопросом. В многочисленных исследованиях представлены весьма разнородные данные о наличии или отсутствии связи между выявлением вируса и развитием изменений в печени.

Традиционно на страницах нашего журнала представлена информация о вспышках вирусных гепатитов. Эта рубрика постоянно освещается к.м.н. С.А. Солониным. Проанализированы причины вспышечной заболеваемости гепатитами А (ГА) и Е (ГЕ) в странах Европейского союза, в республиках Северный и Южный Судан, их связь с употреблением контаминированной воды и продуктов питания, несоблюдением правил личной гигиены, а также отсутствием национальных программ иммунизации детского и взрослого населения (в частности, против ГА).

Несомненный интерес представляет раздел «Рефераты статей», который ведет д.б.н.

К.К. Кюрегян. Подготовка абстрактов статей зарубежных исследователей позволяет знакомить вас с современными достижениями по проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов.

Редакционная коллегия журнала «В мире вирусных гепатитов» благодарит своих постоянных читателей и всех тех, кого недавно привлекло наше издание, желает здоровья и благополучия, а также новых интересных материалов на его страницах.

С уважением,
Михаил Михайлов

Рекомендации лечения гепатита С Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) — апрель 2014

Pawlotsky J.-M., Aghemo A., Dusheiko G., Fornis X., Puoti M., Sarrazin C.

Перевод И.В. Гордейчука

Содержание

Введение	6
Методология	
1. Диагностика острого и хронического гепатита С	7
2. Цели и задачи лечения гепатита С	7
3. Обследование пациентов до лечения	8
4. Противопоказания к назначению лечения	8
5. Доступные препараты (регистрация ЕМЕА до конца 2014 г.)	8
6. Лечение хронического гепатита С	10
<i>Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 1 генотипа</i>	10
<i>Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 2 генотипа</i>	11
<i>Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 3 генотипа</i>	12
<i>Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 4 генотипа</i>	13
<i>Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 5 или 6 генотипа</i>	14
7. Мониторинг лечения	14
<i>Мониторинг эффективности лечения</i>	14
<i>Правило прекращения лечения</i>	15
<i>Применение тройной комбинации препаратов на основе вирусологического ответа</i>	15
<i>Мониторинг безопасности лечения</i>	15
8. Способы повышения приверженности	15
9. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после лечения	16
10. Повторное лечение пациентов, у которых наблюдался рецидив	16
11. Лечение пациентов с тяжелым поражением печени	17
<i>Компенсированный цирроз печени</i>	17
<i>Пациенты с наличием показаний к трансплантации печени</i>	17
<i>Пациенты с рецидивом после трансплантации печени</i>	18
12. Лечение особых групп пациентов	18
<i>Пациенты, коинфицированные ВГВ</i>	18
<i>Лечение пациентов с сопутствующими заболеваниями</i>	18
13. Наблюдение пациентов, не получающих лечение, и пациентов, не ответивших на лечение	20
14. Лечение острого гепатита С	21

Введение

Инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (ВГС), является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. В долгосрочной перспективе последствия ВГС-инфекции варьируют от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза

и цирроза печени (ЦП) с возможным исходом в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Число лиц, хронически инфицированных ВГС, в мире, по оценкам, достигает 160 миллионов, при этом большинство из них не знают о наличии инфекции. Расширение списка лиц, подлежащих скринингу ВГС, например включение в него ново-

рожденных, является предметом серьезных дебатов в экспертном сообществе. Возможности лечения пациентов с ВГС-ассоциированными заболеваниями печени значительно расширились за последние два десятилетия благодаря более четкому пониманию патофизиологии болезни, а также в связи с улучшением диагностики и развитием методов терапии и профилактики. Рекомендации EASL по лечению гепатита С (ГС), описывающие оптимальные методы ведения больных с острой и хронической ВГС-инфекцией, предназначены для использования врачами и другими медицинскими работниками, а также пациентами и другими заинтересованными лицами в процессе принятия решений. **Эти рекомендации применимы к пре-**

паратам, которые пройдут одобрение регулирующих органов Евросоюза менее чем через 6 месяцев с момента публикации.

Методология

Данные рекомендации разработаны экспертной группой и одобрены Управляющим советом EASL. В основе рекомендаций лежат данные публикаций и презентаций на международных конференциях или, если таковых не имеется, личное мнение и опыт экспертов. Данным, представленным в рекомендациях, присвоены три уровня достоверности: высокий (А), средний (В) и низкий (С), а также две степени рекомендаций: высокой силы (1) и слабой силы (2) (табл. 1).

Таблица 1. Уровни доказательности приводимых научных утверждений

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначение
Высокий	Вероятность изменения ожидаемого эффекта по результатам дальнейших исследований очень низкая	А
Средний	Дальнейшие исследования, вероятно, окажут важное влияние на ожидаемый эффект, возможен пересмотр рекомендаций	В
Низкий	Вероятнее всего, дальнейшие исследования окажут значительное влияние на ожидаемый эффект; вероятно, рекомендации будут изменены. Текущая оценка ожидаемого эффекта основана на недостаточных доказательствах	С
Рекомендации	Разъяснение	Обозначение
Высокой силы	Факторы, влияющие на степень рекомендаций, включали уровень достоверности данных, предполагаемые преимущества для пациента и цену	1
Слабой силы	В условиях и результатах исследований имели место различия или существует неопределенность, уровень рекомендаций более низкий. Может иметь место более высокая цена или повышенное использование других ресурсов	2

1. Диагностика острого и хронического гепатита С

- При диагностике ВГС-инфекции тестом первой линии является определение наличия антител к ВГС — анти-ВГС (А1).
- В случае подозрения на острый ГС, а также у пациентов с иммунодефицитом, в первичное обследование должно быть включено определение наличия РНК ВГС (А1).
- При обнаружении анти-ВГС проводится тестирование на наличие РНК ВГС с ис-

пользованием чувствительного молекулярного метода (А1).

- Анти-ВГС положительные РНК ВГС негативные лица должны быть повторно протестированы на наличие РНК ВГС через 3 месяца для подтверждения выздоровления (А1).

2. Цели и задачи лечения гепатита С

- Целью лечения является эрадикация ВГС-инфекции для предотвращения ЦП, декомпенсированного цирроза, ГЦК и смерти.

Задачей лечения является снижение уровня РНК ВГС до не детектируемого по результатам чувствительного теста (<15 МЕ/мл) на 12 и 24 неделях после окончания лечения (т. е. устойчивый вирусологический ответ — УВО) (A1). У пациентов с ЦП эрадикация ВГС снижает частоту декомпенсации, а также уменьшает, хотя и не полностью, риск ГЦК. У таких пациентов мониторинг маркеров ГЦК должен продолжаться (A1).

3. Обследование пациентов до лечения

- Должна быть установлена причинно-следственная связь между ВГС и поражением печени (A1).
- Должен быть оценен вклад сопутствующих патологических состояний в прогрессировании поражения печени и реализованы адекватные меры по их устранению (A1).
- Перед началом лечения необходимо проведение оценки тяжести поражения печени. Выявление пациентов с циррозом имеет особое значение, так как прогноз в таких случаях отличается, а схема лечения может быть изменена (A1).
- Изначально стадия фиброза может оцениваться с использованием неинвазивных методов, биопсия печени применяется в тех случаях, когда стадия фиброза неясна или имеется вероятность присутствия дополнительных патологических состояний (A1).
- Выявление и количественное определение РНК ВГС должны проводиться с использованием чувствительного теста (нижняя граница детекции <15 МЕ/мл) (A1).
- Генотип ВГС и субтипы генотипа 1 (1a/1b) определяются до начала лечения и определяют выбор курса лечения (A1).
- Генотипирование IL28B не играет роли при назначении лечения ХГС с применением новых противовирусных препаратов прямого действия (A1).

4. Противопоказания к назначению лечения

- Все ранее получавшие или не получавшие лечение больные с компенсированным заболеванием печени, вызванным ВГС, должны быть рассмотрены как кандидаты на лечение (A1).

- Приоритет при назначении лечения отдается пациентам с выраженным фиброзом (индекс METAVIR F3–F4) (A1).
- Лечение больных с умеренной выраженностью фиброза целесообразно (F2 по METAVIR) (A2).
- У пациентов с отсутствием поражения печени или его легкой формой (F0–F1 по METAVIR) сроки назначения лечения могут быть индивидуальными (B1).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом, которые находятся в листе ожидания трансплантации, должны рассматриваться как кандидаты на курс лечения, не включающий интерферон (ИФН), а в идеале — также и рибавирин (A1).

5. Доступные препараты (регистрация ЕМЕА до конца 2014 г.)

Пегилированный ИФН-а-2а должен назначаться в дозе 180 мкг/нед., тогда как доза **пегилированного интерферона-а-2b** зависит от массы тела и назначается из расчета 1,5 мкг/кг/нед. Рибавирин назначается в дозе 1000 мг или 1200 мг/сут. в зависимости от массы тела (<75 кг или ≥75 кг соответственно).

Софосбувир назначается в дозе 400 мг (одна таблетка) один раз в сутки. В настоящее время отсутствуют рекомендации, касающиеся дозировки у больных с тяжелым поражением почек (оценочная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности по причине повышенной экспозиции (до 20 раз) основного метаболита софосбувира.

Софосбувир хорошо переносится при 12–24-недельном приеме. Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20%), наблюдавшимися при назначении в сочетании с рибавирином, были усталость и головная боль. Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥20%), наблюдавшимися при назначении в сочетании с пегилированными ИФН-а и рибавирином, были утомляемость, головная боль, тошнота, бессонница и анемия.

Препараты, являющиеся мощными индукторами гликопротеина Р (Р-гп), значительно снижают концентрацию софосбувира в плазме крови, что может привести к снижению терапевтического эффекта. Таким образом, софосбувир не должен назначаться в сочетании

с другими известными индукторами Р-гп, такими как рифампицин, карбамазепин, фенитоин или зверобой. Других значимых лекарственных взаимодействий не наблюдалось, в частности, при назначении в сочетании с антиретровирусными средствами, включая эмтрицитабин, тенофовир, ралтегравир, эфавиренц, дарунавир/ритонавир и ралтегравир; также не имеется потенциальных лекарственных взаимодействий с другими антиретровирусными препаратами. Площадь под кривой (ППК) «концентрация — время» софосбувира существенно не изменяется у пациентов с легким поражением печени, однако у лиц с поражением печени средней тяжести она увеличивается в 2,3 раза.

Симепревив назначается в дозе 150 мг (одна капсула) один раз в сутки. Рекомендации, касающиеся дозы препарата у пациентов с ЦП класса В или С по Чайлд-Пью отсутствуют по причине повышения экспозиции симепревира (в особенности для класса С), связанного с ростом частоты нежелательных реакций.

Симепревив хорошо переносится. Нежелательные реакции с повышением частоты по меньшей мере на 3% у пациентов, получающих симепревив в сочетании с пегилированным ИФН-а и рибавирином, проявлялись сыпью (включая светочувствительность), зудом и тошнотой. Поскольку симепревив является ингибитором транспортеров OATP1B1 и MRP2, примерно в 10% случаев имела место легкая переходящая гипербилирубинемия, не сопровождавшаяся изменением уровня других показателей функции печени.

Назначение симепревира в сочетании с умеренными или сильными индукторами или ингибиторами цитохрома P450 3A (CYP3A) не рекомендуется, поскольку это может привести к значительно более низкой или высокой экспозиции симепревира соответственно. Больным, получающим симепревив, противопоказаны некоторые препараты, включая противосудорожные средства (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин, рифампицин, рифабутин, рифапентин), системно назначаемые противогрибковые средства (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), системно назначаемые дексаметазон, цизаприд, рас-

тительные средства (расторопша, зверобой) и ряд антиретровирусных препаратов, включая схемы на основе кобицистата, эфавиренца, делавирдина, этравирина, невирапина, ритонавира, и любой ингибитор протеазы ВИЧ в сочетании с ритонавиром или без него. Ралтегравир, маравирик, рилпивирин, тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин и абакавир не взаимодействуют с симепревивом и, таким образом, могут безопасно назначаться пациентам, получающим этот препарат. Коррекция дозы необходима при использовании некоторых противоаритмических средств, варфарина, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы и седативных средств / транквилизаторов. Согласно результатам исследований на здоровых добровольцах изменений дозы не требуется при использовании в сочетании с иммунодепрессантами, такими как циклоспорин и такролимус.

Даклатасвир назначается в дозе 60 мг (одна таблетка) один раз в сутки. Препарат в целом хорошо переносится. Коррекция дозы у пациентов с классом заболевания В или С по Чайлд не требуется. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами при приеме даклатасвира были утомляемость, головная боль и тошнота.

Представлено мало данных, касающихся лекарственных взаимодействий даклатасвира. Даклатасвир является субстратом CYP3A4, а также субстратом и ингибитором Р-гп. Доза даклатасвира должна быть скорректирована до 30 мг в сутки у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир и до 90 мг в сутки — у пациентов, получающих эфавиренц. Назначение в сочетании с тенофовиром не требует коррекции дозы. Никаких данных о взаимодействии с другими антиретровирусными препаратами не имеется. Коррекция дозы при назначении в сочетании циклоспорином или такролимусом не требуется. ППК даклатасвира уменьшается на 40 и 43% у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной выраженности соответственно. Тем не менее несвязанная фармакологически активная фракция остается неизменной. Таким образом, коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

6. Лечение хронического гепатита С

- Показания к лечению гепатита С у ВГС/ВИЧ-коинфицированных лиц идентичны таковым для пациентов с моноинфекцией ВГС (A1).
- При лечении пациентов, коинфицированных ВИЧ, могут быть использованы те же схемы лечения, что и у пациентов, не инфицированных ВИЧ, так как вирусологические результаты терапии идентичны (A1).
- Использование схем лечения на основе кобицистата, а также эфавиренца, делавирдина, этравирина, невирапина, ритонавира и любого ингибитора протеазы ВИЧ, с добавлением ритонавира или без него, не рекомендуется у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих симепревир (A1).
- Суточная доза даклатавира должна быть скорректирована до 30 мг в сутки у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир/ритонавир и до 90 мг в сутки — у пациентов, получающих эфавиренц (B2).
- Данных о лекарственных взаимодействиях между софосбувиром и антиретровирусными средствами не имеется (A2).

Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 1 генотипа

В настоящее время доступны шесть схем лечения пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа, в том числе как включающих ИФН/рибавирин, так и не содержащих ИФН. Независимо от стоимости каждого из этих вариантов, тройная комбинация пегилированного ИФН-а, рибавирина и софосбувира (схема 1) является наиболее эффективной и простой ИФН-содержащей схемой, не связанной с риском селекции устойчивых вирусов в тех случаях, когда не достигается УВО. Комбинации софосбувира и симепревира в сочетании с рибавирином или без него (схема 5) и комбинация софосбувира с даклатавиром в сочетании с рибавирином или без него (схема 6) являются наиболее привлекательными безинтерфероновыми комбинациями (на апрель 2014 г.). Сочетание софосбувира с рибавирином (схема 4) не является оптимальным для пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа и может использоваться лишь в тех случаях, когда другие варианты недоступны. В условиях, когда ни одна из упомянутых схем лечения не доступна, тройная комбинация пегилированно-

го ИФН-а, рибавирина и теллапревира или боцепревира остается приемлемой альтернативой.

Генотип 1, схема 1

- Пациенты, инфицированные генотипом 1 ВГС, могут получать лечение комбинацией еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 12 недель (A1).

Генотип 1, схема 2

- Пациенты, инфицированные генотипом 1 ВГС, могут получать лечение комбинацией еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема симепревира (150 мг) (A1).
- Эта комбинация не рекомендована пациентам, инфицированным ВГС 1a субтипа, при исходном наличии замены Q80K в последовательности протеазы NS3 по данным популяционного секвенирования (прямой анализ последовательности) (A2).
- Симепревир следует назначать на срок 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН-альфа и рибавирином. Затем пегилированный ИФН-а и рибавирин следует дополнительно назначать на срок 12 недель (общая продолжительность лечения — 24 недели) пациентам, ранее не получавшим лечение, и пациентам, у которых ранее наблюдался рецидив инфекции, в том числе пациентам с ЦП, и в течение 36 недель (общая продолжительность лечения — 48 недель) пациентам, ранее частично отвечавшим или не отвечавшим на лечение, включая пациентов с циррозом (B1).
- Уровень РНК ВГС следует контролировать на фоне терапии. Лечение следует прекратить, если уровень РНК ВГС на 4, 12 или 24-й неделе составляет ≥25 МЕ/мл (A2).

Генотип 1, схема 3

- Пациенты, инфицированные ВГС субтипом 1b 1 генотипа, могут получать лечение комбинацией еженедельного приема пе-

гилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема даклатавира (60 мг) в течение 24 недель (B1).

- Учитывая имеющиеся предварительные данные, эту комбинацию не следует назначать пациентам с наличием субтипа 1a 1 генотипа ВГС; ожидаются результаты текущих крупномасштабных исследований (B1).
- Даклатасвир следует назначать на срок 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН-а и рибавирином. Затем лечение даклатасвиром в сочетании с пегилированным ИФН-а и рибавирином продлевается еще на 12 недель (общая продолжительность лечения — 24 недели) пациентам, у которых не наблюдается снижение уровня РНК ВГС до <25 МЕ/мл к 4-й неделе и до недетектируемого к 10-й неделе. Пациентам, у которых наблюдается снижение уровня РНК ВГС до <25 МЕ/мл к 4-й неделе и до недетектируемого к 10-й неделе, на срок с 12-й по 24-ю неделю назначается только пегилированный ИФН-а и рибавирин (общая продолжительность лечения — 24 недели) (B2).

Генотип 1, схема 4

- Пациенты, инфицированные ВГС 1 генотипа, с непереносимостью ИФН или противопоказаниями к его назначению, могут получать лечение комбинацией ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 24 недель (B2).
- Эта комбинация должна применяться у таких пациентов только в тех случаях, когда отсутствует возможность применения безинтерфероновой схемы лечения (B2).

Генотип 1, схема 5

- Пациенты, инфицированные ВГС 1 генотипа, могут получать безинтерфероновую схему лечения комбинацией ежедневного приема софосбувира (400 мг) и ежедневно-

го приема симепревира (150 мг) в течение 12 недель (B1).

- Согласно предварительным результатам значимого преимущества при добавлении к этой схеме рибавирина не наблюдается. Тем не менее возможность добавления к данной схеме рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), следует рассматривать при лечении пациентов с предикторами плохого ответа на лечение ВГС, а в особенности ранее не ответивших на лечение и/или имеющих цирроз (B1).

Генотип 1, схема 6

- Пациенты, инфицированные ВГС 1 генотипа, могут получать безинтерфероновую схему лечения комбинацией ежедневного приема софосбувира (400 мг) и ежедневного приема даклатавира (60 мг) в течение 12 недель у пациентов, ранее не получавших лечение, или в течение 24 недель у пациентов, ранее получавших лечение, в том числе ранее не ответивших на терапию комбинацией пегилированного ИФН-а, рибавирина и телапревира или боцепревира (ожидаются результаты с 12-недельного курса у пациентов, ранее получавших лечение) (B1).
- Согласно предварительным результатам значимого преимущества при добавлении к этой схеме рибавирина не наблюдается. Тем не менее возможность добавления к данной схеме рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), следует рассматривать при лечении пациентов с предикторами плохого ответа на лечение ВГС, а в особенности — ранее не ответивших на лечение и/или имеющих цирроз (B1).

Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 2 генотипа

Наилучшей схемой лечения пациентов, инфицированных ВГС 2 генотипа, является комбинация софосбувира с рибавирином. В условиях, когда данный вариант недоступен, возможным остается применение сочетания пегилированного ИФН-а и рибавирина.

Генотип 2, схема 1

- Пациенты, инфицированные ВГС 2 генотипа, должны получать лечение комбинацией ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 12 недель (A1).
- Курс терапии должен быть продлен до 16 или 20 недель у пациентов с циррозом, и в особенности у пациентов, ранее получавших лечение (B1).

Генотип 2, схема 2

- В качестве альтернативы пациенты с циррозом и/или ранее получавшие лечение могут получать комбинацию еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 12 недель (B1).

Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 3 генотипа

В настоящее время доступны шесть схем лечения пациентов, инфицированных ВГС 3 генотипа. Основываясь на данных, доступных для других генотипов, и предварительных данных, полученных в небольшой группе пациентов, инфицированных ВГС 3 генотипа, лечение с применением тройной комбинации пегилированного ИФН-а, рибавирина и софосбувира (схема 1) представляется более эффективным и менее продолжительным, чем применение комбинации софосбувира и рибавирина (схема 2), менее эффективным у пациентов с циррозом и пациентов, ранее не ответивших на лечение комбинацией ИФН и рибавирина. Хотя объем имеющихся данных недостаточен, применение сочетания софосбувира и даклатавира с добавлением рибавирина или без него является привлекательным безинтерфероновым вариантом лечения пациентов, инфицированных ВГС 3 генотипа. В условиях, когда ни один из этих вариантов не доступен, применение комбинации пегилированного ИФН-а и рибавирина остается приемлемым.

Генотип 3, схема 1

- Пациенты, инфицированные ВГС 3 генотипа, могут получать лечение комбинацией еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 12 недель (A2)

Генотип 3, схема 2

- Пациенты, инфицированные ВГС 3 генотипа, могут получать лечение комбинацией ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 24 недель (A2).
- Данная схема не является оптимальной для пациентов с циррозом, ранее получавших лечение, которым должны быть предложены альтернативные варианты (A2).

Генотип 3, схема 3

- Пациенты, инфицированные ВГС 3 генотипа, могут получать лечение безинтерфероновой комбинацией ежедневного приема софосбувира (400 мг) и ежедневного приема даклатавира (60 мг) в течение 12 недель для пациентов, ранее не получавших лечение, или в течение 24 недель для пациентов, ранее получавших лечение (ожидаются результаты 12-недельной терапии у пациентов, ранее получавших лечение) (B1).
- Согласно предварительным результатам значимого преимущества при добавлении к этой схеме рибавирина не наблюдается. Тем не менее возможность добавления к данной схеме рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), следует рассматривать при лечении пациентов с предикторами плохого ответа на лечение ВГС, а в особенности ранее не ответивших на лечение и/или имеющих цирроз (B1).

Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 4 генотипа

В настоящее время доступны шесть схем лечения пациентов, инфицированных ВГС 4 генотипа, в том числе включающих ИФН/рибавирин и не содержащих ИФН. Независимо от стоимости каждого из этих вариантов, тройная комбинация пегилированного ИФН-а, рибавирина и софосбувира (схема 1) является наиболее эффективной и простой ИФН-содержащей схемой, не связанной с риском селекции устойчивых вирусов в случае недостижения УВО. Комбинация софосбувира и симепревира в сочетании с рибавирином или без него (схема 5) и комбинация софосбувира с даклатасвиром в сочетании с рибавирином или без него (схема 6) являются привлекательными, однако данных относительно применения этих комбинаций у пациентов, инфицированных ВГС 4 генотипа, недостаточно. В условиях, когда ни одна из упомянутых схем лечения не доступна, применение тройной комбинации пегилированного ИФН-а, рибавирина и телупревира или боцепревира остается допустимым.

Генотип 4, схема 1

- Пациенты, инфицированные ВГС 4 генотипа, могут получать лечение комбинацией еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 12 недель (В1).

Генотип 4, схема 2

- Пациенты, инфицированные ВГС 4 генотипа, могут получать лечение комбинацией еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема симепревира (150 мг) в течение 12 недель (В1).
- Симепревив следует назначать на срок 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН-а и рибавирином. Затем пегилированный ИФН-а и рибавирин следует дополнительно назначать на срок 12 недель (общая продолжительность лечения — 24 неде-

ли) пациентам, ранее не получавшим лечение, и пациентам, у которых ранее наблюдался рецидив инфекции, в том числе пациентам с циррозом, и в течение 36 недель (общая продолжительность лечения — 48 недель) — пациентам, ранее частично ответившим или не ответившим на лечение, включая пациентов с циррозом (В1).

- Уровень РНК ВГС следует контролировать на фоне терапии. Лечение следует прекратить, если уровень РНК ВГС на 4, 12 или 24 неделе составляет ≥25 МЕ/мл (А2).

Генотип 4, схема 3

- Пациенты, инфицированные ВГС 4 генотипа, могут получать лечение комбинацией еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема даклатасвира (60 мг) в течение 24 недель (В1).
- Даклатасвир следует назначать на срок 12 недель в сочетании с пегилированным ИФН-а и рибавирином. Затем курс лечения даклатасвиром в сочетании с пегилированным ИФН-а и рибавирином продлевается еще на 12 недель (общая продолжительность лечения — 24 недели) пациентам, у которых не наблюдается снижение уровня РНК ВГС до <25 МЕ/мл к 4-й неделе и до недетектируемого к 10-й неделе. Пациентам, у которых наблюдается снижение уровня РНК ВГС до <25 МЕ/мл к 4-й неделе и до недетектируемого к 10-й неделе, на срок с 12-й по 24-ю неделю назначаются только пегилированный ИФН-а и рибавирин (общая продолжительность лечения — 24 недели) (В1).

Генотип 4, схема 4

- Пациенты, инфицированные ВГС 4 генотипа, с непереносимостью ИФН или противопоказаниями к его назначению могут получать лечение комбинацией ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 24 недель (В2).

Генотип 4, схема 5

- Пациенты, инфицированные ВГС 4 генотипа, могут получать безинтерфероновую схему лечения комбинацией ежедневного приема софосбувира (400 мг) и ежедневного приема симепревира (150 мг) в течение 12 недель (B2).
- Согласно предварительным результатам значимого преимущества при добавлении к этой схеме рибавирина не наблюдается. Тем не менее возможность добавления к данной схеме рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), следует рассматривать при лечении пациентов с предикторами плохого ответа на лечение ВГС, а в особенности ранее не ответивших на лечение и/или имеющих цирроз (B2).

Генотип 4, схема 6

- Пациенты, инфицированные ВГС 4 генотипа, могут получать безинтерфероновую схему лечения комбинацией ежедневного приема софосбувира (400 мг) и ежедневного приема даклатасвира (60 мг) в течение 12 недель у пациентов, ранее не получавших лечение, или в течение 24 недель у пациентов, ранее получавших лечение, в том числе ранее не ответивших на терапию комбинацией пегилированного ИФН-а, рибавирина и теллапревира или боцепревира (ожидаются результаты 12-недельного курса у пациентов, ранее получавших лечение) (B2).
- Согласно предварительным результатам значимого преимущества при добавлении к этой схеме рибавирина не наблюдается. Тем не менее возможность добавления к данной схеме рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), следует рассматривать при лечении пациентов с предикторами плохого ответа на лечение ВГС, а в особенности ранее не ответивших на лечение и/или имеющих цирроз (B2).

Лечение пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 5 или 6 генотипа

Единственным вариантом лечения пациентов, инфицированных ВГС 5 или 6 генотипа является

применение тройной комбинации пегилированного ИФН-а, рибавирина и софосбувира. Пациентам с непереносимостью ИФН или наличием противопоказаний к его применению следует назначать комбинацию софосбувира и рибавирина. В условиях, когда данный вариант недоступен, допустимым остается применение сочетания пегилированного ИФН-а и рибавирина.

Генотип 5 или 6, схема 1

- Пациентам, инфицированным ВГС 5 или 6 генотипа, следует назначать лечение комбинацией еженедельного приема пегилированного ИФН-а, ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 12 недель (B1).

Генотип 5 или 6, схема 2

- Пациенты, инфицированные ВГС 5 или 6 генотипа, с непереносимостью ИФН или противопоказаниями к его назначению могут получать лечение комбинацией ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), и ежедневного приема софосбувира (400 мг) в течение 24 недель (C2).

7. Мониторинг лечения

Мониторинг эффективности лечения

Для мониторинга уровня РНК ВГС на фоне лечения и по его окончании должен использоваться метод, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в реальном времени с нижней границей детекции <15 МЕ/мл (A1)

- У пациентов, получающих тройную комбинацию пегилированного ИФН-а, рибавирина и софосбувира в течение 12 недель, уровень РНК ВГС следует исследовать перед началом лечения, на 4-й и 12-й неделе (окончание лечения), а также через 12 или 24 недели после окончания курса терапии (A2).
- У пациентов, получающих тройную комбинацию пегилированного ИФН-а, рибавирина и симепревира (12 недель плюс 12 или 36 недель только пегилированного ИФН-а и рибавирина), уровень РНК ВГС следует исследовать перед началом лече-

ния, на 4, 12 и 24-й неделе (окончание лечения у пациентов, ранее не получавших лечение, а также пациентов, ранее имевших рецидив), 48-й неделе (окончание лечения у пациентов, ранее частично ответивших или не ответивших на лечение) и на 12 или 24-й неделе после окончания терапии (A2).

- У пациентов, получавших тройную комбинацию пегилированного ИФН-а, рибавирина и даклатасвира в течение 24 недель (12 недель плюс 12 недель только пегилированного ИФН-а и рибавирина, или 24 недели тройной терапии), уровень РНК ВГС следует исследовать перед началом лечения, на 4, 10 и 24-й неделе (окончание лечения) и на 12 или 24-й неделе после окончания терапии (A2).
- У пациентов, получавших безинтерфероновый курс лечения (софосбувир плюс симепревир с добавлением рибавирина или без него в течение 12 недель, софосбувир плюс даклатасвир с добавлением рибавирина или без него в течение 12 или 24 недель, софосбувир плюс рибавирин в течение 12 или 24 недель), уровень РНК ВГС следует исследовать перед началом терапии, на 2 (оценка соблюдения режима), 4, 12 и 24-й неделе (окончание лечения) и на 12 или 24-й неделе после окончания терапии (A2).

Правило прекращения лечения

- При использовании тройной комбинации пегилированного ИФН-а, рибавирина и симепревира лечение должно быть прекращено, если уровень РНК ВГС на 4, 12 или 24-й неделе остается не ниже 25 МЕ/мл (A2).

Для других схем лечения правило прекращения лечения не определено (A1).

Применение тройной комбинации препаратов на основе вирусологического ответа

- При назначении тройной комбинации ИФН-а, рибавирина и даклатасвира пациенты, у которых не отмечается снижения уровня РНК ВГС до <25 МЕ/мл к 4-й неделе и до недетектируемого уровня к 10-й неделе, должны принимать все три препарата в течение 24 недель. Пациентам, у которых происходит снижение уровня РНК ВГС до <25

МЕ/мл к 4-й неделе и до недетектируемого уровня к 10-й неделе, следует прекратить применение даклатасвира на 12-й неделе и продолжить прием только пегилированного ИФН-а и рибавирина до 24-й недели (A2).

Для других схем лечения правило коррекции в зависимости от вирусологического ответа не определено (A1).

Мониторинг безопасности лечения

- У пациентов, получающих пегилированный ИФН-а и рибавирин, наличие нежелательных эффектов следует определять при каждом визите, наличие гематологических побочных эффектов оценивается на 2-й и 4-й неделе лечения и далее с 4–8-недельными интервалами (A1).
- У пациентов, получающих софосбувир, следует регулярно оценивать функцию почек (B1).
- Прием симепревира может быть связан с появлением сыпи и повышением уровня билирубина (A1).
- Эффективность и токсичность дополнительных лекарств, назначаемых по поводу сопутствующих заболеваний, а также потенциальные лекарственные взаимодействия должны контролироваться в ходе лечения (A1).

8. Способы повышения приверженности

- Лечение ВГС должно проводиться в условиях многопрофильного учреждения с опытом диагностики и лечения ГС (A1).
- Пациентов, инфицированных ВГС, следует информировать о важности соблюдения режима для достижения УВО (A1).
- У пациентов с социально-экономическими трудностями и мигрантов участие в клиническом ведении заболевания должны принимать службы социальной поддержки (B2).
- Для лиц, активно употребляющих инъекционные наркотики, доступ к программам снижения наркозависимости является обязательным (A1).
- Организация групп поддержки должна рассматриваться как средство для улучшения клинического ведения заболевания (B2).
- Пациентов следует консультировать по поводу необходимости воздерживаться от

алкоголя во время проведения противовирусной терапии. Пациенты, продолжающие употреблять алкоголь во время лечения, должны получать дополнительную поддержку во время проведения противовирусной терапии (A1).

- Возможность лечения ВГС должна рассматриваться для пациентов, продолжающих использовать наркотики, при наличии желания лечиться и способности осуществлять регулярные визиты в лечебное учреждение. Кроме того, необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия назначенных препаратов и наркотических средств (A1).

9. Наблюдение пациентов, достигших УВО, после лечения

- Пациентам без цирроза, достигшим УВО, через 48 недель после окончания лечения следует назначать обследование, включающее определение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и РНК ВГС; при нормальном уровне АЛТ и отрицательном анализе на РНК ВГС пациенты выписываются (C2).
- Пациенты с циррозом, достигшие УВО, должны проходить ультразвуковое обследование для скрининга ГЦК каждые 6 месяцев (B1).
- В таких случаях следует применять руководство по лечению портальной гипертензии и варикозно расширенных вен, хотя кровотечение из варикозно расширенных вен у пациентов с низким уровнем риска редко встречается после достижения УВО (помимо случаев, когда имеет место продолжающееся повреждение печени) (A2).
- Пациенты, продолжающие употреблять наркотики, не должны исключаться из списка кандидатов на лечение на основании предполагаемого наличия риска повторного заражения (B1).
- После достижения УВО у пациентов, принимающих инъекционные наркотики, и гомосексуалистов мужского пола должен проводиться ежегодный мониторинг повторного заражения путем определения РНК ВГС (B2).

10. Повторное лечение пациентов, у которых наблюдался рецидив

- Пациентам, у которых схема лечения, содержащая софосбувир в качестве единственного противовирусного средства прямого действия, оказалась неэффективной, можно назначать повторное лечение с использованием комбинации софосбувира и симепревира (только генотипы 1 и 4) или комбинации софосбувира и даклатасвира (все генотипы) (B1).
- Пациентам, у которых схема лечения, содержащая симепрепир, телапрепир или боцепрепир в качестве единственного противовирусного средства прямого действия, оказалась неэффективной, можно назначать повторное лечение с использованием комбинации софосбувира и даклатасвира (B1).
- Пациентам, у которых схема лечения, содержащая даклатасвир в качестве единственного противовирусного средства прямого действия, оказалась неэффективной, можно назначать повторное лечение с использованием комбинации софосбувира и симепревира (только генотипы 1 и 4) (B1).
- Пациентам, у которых схема лечения, содержащая софосбувир и симепрепир, оказалась неэффективной, можно назначать повторное лечение с использованием комбинации софосбувира и даклатасвира (B1).
- Пациентам, у которых схема лечения, содержащая софосбувир и даклатасвир, оказалась неэффективной, можно назначать повторное лечение с использованием комбинации софосбувира и симепревира (только генотипы 1 и 4) (B1).
- В качестве альтернативы лечение пациентов, у которых применение схемы, включавшей софосбувир, симепрепир и/или даклатасвир, оказалось неэффективным, может быть отложено до появления новых схем лечения, если они не нуждаются в срочной терапии (B1).
- Польза определения резистентности ВГС (т. е. определение последовательности участка мишени противовирусных средств) перед повторным лечением пациентов, у которых применение схемы, включавшей софосбувир, симепрепир и/или даклатасвир, оказалось неэффективным, остается неустановленной (B2).

11. Лечение пациентов с тяжелым поражением печени

Компенсированный цирроз печени

- Пациенты с компенсированным циррозом при отсутствии противопоказаний должны получать лечение с целью предотвращения кратко- и среднесрочных осложнений (A1).
- Для пациентов с компенсированным циррозом предпочтительными являются безинтерфероновые схемы лечения (B1).
- Если переносимость 12–24-недельного курса ИФН-содержащей схемы лечения у пациентов с компенсированным циррозом, хорошей функцией печени и отсутствием цитопении рассматривается как допустимая, такие пациенты могут получать лечение в соответствии с представленными выше рекомендациями для каждого генотипа (B1).
- Пациенты с циррозом должны регулярно обследоваться на наличие ГЦК независимо от УВО (A1).

Пациенты с наличием показаний к трансплантации печени

- Пациентам, ожидающим трансплантации печени, показана противовирусная терапия, поскольку она предотвращает инфицирование трансплантата, если РНК ВГС находится на недетектируемом уровне как минимум в течение 30 дней предшествующих трансплантации (A1).
- Пациенты с сохранившейся функцией печени (Чайлд-Пью А), у которых показанием к трансплантации является ГЦК, должны получать лечение, включающее ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) до трансплантации печени (A1).
- Пациенты с сохранившейся функцией печени (Чайлд-Пью А), у которых показанием к трансплантации является ГЦК, также могут получать лечение, включающее еженедельный прием пегилированного ИФН-а, ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соот-

ветственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) в течение 12 недель (B1).

- У пациентов с сохранившейся функцией печени (Чайлд-Пью А), у которых показанием к трансплантации является ГЦК, добавление в схему лечения дополнительного противовирусного препарата прямого действия повышает вероятность предотвращения рецидива ГС после трансплантации. Таким образом, пациенты с ВГС 1 или 4 генотипа, ожидающие трансплантации печени, могут получать лечение, включающее ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием даклтасвира в течение 12 недель, предшествующих трансплантации (B1).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом, ожидающие трансплантации печени (Чайлд-Пью В и С), могут получать лечение, включающее ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием даклтасвира (60 мг) до трансплантации печени под тщательным наблюдением в опытных центрах. Применение ИФН у таких больных противопоказано (B1).
- Добавление дополнительного противовирусного препарата прямого действия повышает вероятность предотвращения рецидива ГС после трансплантации. Таким образом, пациентам с декомпенсированным циррозом при наличии ВГС с 1 по 4 генотип, ожидающим трансплантации печени (Чайлд-Пью В и С), следует назначать лечение, включающее ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием даклтасвира (60 мг) до трансплантации печени под тщательным наблюдением в центрах с большим опытом (B1).
- Пациенты с декомпенсированным циррозом, не находящиеся в листе ожидания пере-

садки печени, могут получать безинтерфероновую схему лечения только в рамках клинических исследований, программ расширенной доступности или в центрах с большим опытом, поскольку эффективность, безопасность и исход лечения для данной группы пациентов не определены (B1).

Пациенты с рецидивом после трансплантации печени

- Пациенты с посттрансплантационным рецидивом ВГС-инфекции должны рассматриваться как кандидаты на лечение. Выраженный фиброз или портальная гипертензия через год после трансплантации являются предикторами быстрого прогрессирования заболевания и отторжения трансплантата и указывают на необходимость срочного противовирусного лечения (B2).
- Пациенты, инфицированные ВГС 2 генотипа, должны получать лечение, включающее ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) в течение 12–24 недель; ожидаются дополнительные данные, касающиеся этой популяции (B1).
- Пациенты с наличием ВГС 1 или 3–6 генотипов могут получать лечение, включающее ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием даклтасвира (60 мг) в течение 12–24 недель с добавлением ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), или без рибавирина; ожидаются дополнительные данные, касающиеся этой популяции (B1).
- Пациенты с ВГС 1 или 4 генотипа могут получать лечение, включающее ежедневный прием софосбувира (400 мг), ежедневный прием симепревира (150 мг) в течение 12–24 недель с добавлением ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), или без рибавирина; ожидаются дополнительные данные, касающиеся этой популяции (B1).
- При назначении любой из упомянутых комбинаций коррекции дозы такролимуса

или циклоспорина не требуется. Тем не менее ввиду отсутствия данных о безопасности для этой популяции должен проводиться тщательный мониторинг (B1).

12. Лечение особых групп пациентов

Пациенты, коинфицированные вирусом гепатита В

- Пациенты должны получать лечение с использованием тех же схем и по тем же правилам, что и пациенты, моноинфицированные ВГС (B1).
- При высоком уровне репликации вируса гепатита В (ВГВ) до, во время или после излечения ВГС-инфекции показано дополнительное назначение лечения ВГВ нуклеозидными/нуклеотидными аналогами (B1).

Лечение пациентов с сопутствующими заболеваниями

- Пациенты находящиеся на гемодиализе, а в особенности пациенты, являющиеся кандидатами на трансплантацию почек, должны рассматриваться как кандидаты на противовирусную терапию (B1).
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать лечение с применением схем, не включающих ИФН, а по возможности и рибавирин. Тем не менее данных о безопасности, оптимальных дозах препаратов и их эффективности в этой популяции не имеется, и необходимость коррекции дозы софосбувира, симепревира и даклтасвира не определена. Данные препараты должны использоваться с чрезвычайной осторожностью; софосбувир не должен назначаться пациентам с оценочной скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м² или с терминальной стадией поражения почек до появления дополнительных данных (B2).
- Лечение ВГС-инфекции до трансплантации почки может предотвратить смертность, связанную с поражением печени и ВГС-ассоциированную дисфункцию трансплантата. По возможности противовирусная терапия должна проводиться потенциальным реципиентам до внесения в лист ожидания трансплантации почки. Такие пациенты должны получать лечение с применением схем, не включающих ИФН, а по

возможности и рибавирин. Тем не менее данных о безопасности, оптимальных дозах препаратов и их эффективности в этой популяции не имеется, и необходимость коррекции дозы софосбувира, симепревира и даклатасвира не определена. Данные препараты должны использоваться с чрезвычайной осторожностью; софосбувир не должен назначаться пациентам с оценочной скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м² или с терминальной стадией поражения почек до появления дополнительных данных (A2).

- Пациенты, получающие трансплантацию иных органов, имеющие показания к лечению ВГС, должны получать лечение с применением безинтерфероновых схем (A2).
- Пациенты с ВГС 2 генотипа должны получать лечение, включающее ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) в течение 12–24 недель; ожидаются дополнительные данные, касающиеся этой популяции (B1).
- Пациенты с ВГС 1 или 3–6 генотипов могут получать лечение, включающее ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием даклатасвира (60 мг) в течение 12–24 недель с добавлением ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно) или без рибавирина; ожидаются дополнительные данные, касающиеся этой популяции (B1).
- Пациенты с ВГС 1 или 4 генотипа могут получать лечение, включающее ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием симепревира (150 мг) в течение 12–24 недель с добавлением ежедневного приема рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), или без рибавирина; ожидаются дополнительные данные, касающиеся данной популяции (B1).
- При назначении любой из упомянутых комбинаций коррекции дозы такролимуса или циклоспорина не требуется. Тем не

менее ввиду отсутствия данных о безопасности для этой популяции должен проводиться тщательный мониторинг (B1).

- Лица, принимающие наркотики внутривенно, должны регулярно добровольно проходить обследование на наличие антител к ВГС и в случае отрицательного результата повторно обследоваться каждые 6–12 месяцев (B1).
- Лица, принимающие наркотики внутривенно, должны быть обеспечены чистыми материалами для инъекций и доступом к заместительной терапии в рамках широкомасштабных комплексных программ по снижению вреда, в том числе в тюрьмах (B1).
- Обучение перед началом лечения должно включать информирование о путях трансмиссии ВГС, факторах риска прогрессии фиброза, лечении, риске повторного инфицирования и стратегиях снижения вреда (B1).
- Лицам, принимающим наркотики внутривенно, следует рекомендовать снижение употребления алкоголя или полное прекращение его приема при наличии признаков выраженного поражения печени (A1).
- Лицам, принимающим наркотики внутривенно, следует рекомендовать снижение употребления каннабиса или полное прекращение его приема при наличии признаков выраженного поражения печени (B2).
- Возможность лечения ВГС у пациентов, принимающих наркотики внутривенно, должна рассматриваться индивидуально, терапия должна проводиться в многопрофильном центре (A1).
- Обследование до лечения должно включать оценку условий проживания, образования, культурных особенностей, социальных функций и поддержки, финансового положения, питания, а также употребления наркотиков и алкоголя. Лица, употребляющие наркотики внутривенно, должны получить рекомендации относительно служб социальной поддержки и групповой терапии, если таковые имеются (A1).
- История внутривенного приема наркотиков и недавнее использование наркотиков к моменту начала лечения не связаны со снижением вероятности УВО, и решение о начале лечения должно приниматься отдельно в каждом конкретном случае (B1).

- Лица, принимающие алкоголь и наркотики, а также другие пациенты с наличием социальных особенностей и/или истории психиатрических заболеваний, а также лица, более часто употребляющие наркотики на фоне лечения, находятся в группе риска снижения приверженности лечению и сниженной вероятности УВО. Им необходимы более тщательный мониторинг на фоне лечения и более интенсивная многопрофильная поддержка (B1).
 - Необходима оценка безопасности и эффективности новых ИФН-содержащих и безинтерфероновых схем лечения у лиц, принимающих наркотики внутривенно (C1).
 - Софосбувир и симепревивр могут применяться при лечении лиц, принимающих наркотики внутривенно, находящихся на опиоидной заместительной терапии. Им не требуется специфической коррекции дозы метадона и бупренорфина, однако необходимо проводить мониторинг признаков опиоидной токсичности или абстиненции. Необходимы дополнительные данные относительно даклатасвира (B2).
 - Принятие решения о назначении ИФН-содержащей или безинтерфероновой схемы лечения пациентов, принимающих наркотики внутривенно, осуществляется на индивидуальной основе, однако лицам с ранней стадией заболевания печени можно рекомендовать ожидание дополнительных данных и/или появления улучшенных методов лечения (B2).
 - При лечении ВГС у лиц, принимающих наркотики внутривенно, используются такие же схемы лечения, как и у лиц, не принимающих наркотики (B1).
 - Следует информировать пациентов о том, что трансплантация печени является возможным вариантом лечения для лиц, принимавших наркотики внутривенно (B1).
 - Опиоидная заместительная терапия не является противопоказанием для трансплантации печени, и лицам, находящимся на опиоидной заместительной терапии, не следует рекомендовать воздерживаться от лечения или его прекращать (B1).
 - Показания к лечению ВГС одинаковы для пациентов с наличием гемоглобинупатий и без них (A1).
 - Учитывая то, что оба препарата вызывают анемию, использование пегилированного ИФН-альфа и рибавирина следует избегать у пациентов с гемоглобинупатиями, если это возможно. Если использование рибавирина необходимо, рекомендуется тщательный мониторинг, могут потребоваться гемотрансфузии (A2).
 - Пациенты с гемоглобинупатиями, инфицированные ВГС 2 генотипа могут получать лечение, включающее ежедневный прием рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), а также ежедневный прием софосбувира (400 мг) в течение 12–24 недель (ожидаются дополнительные данные, касающиеся этой популяции) (B2).
 - Пациенты с гемоглобинупатиями, инфицированные ВГС 1 или 3–6 генотипов могут получать безинтерфероновое лечение, включающее ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием даклатасвира (60 мг) в течение 12 недель у пациентов, ранее не получавших лечение, и 24 недель — у пациентов, ранее получавших лечение (B2).
 - Пациенты с гемоглобинупатиями, инфицированные ВГС 1 или 4 генотипа могут получать безинтерфероновое лечение, включающее ежедневный прием софосбувира (400 мг) и ежедневный прием симепревира (150 мг) в течение 12 недель (B2).
 - Показания к лечению ВГС одинаковы у пациентов с нарушениями свертываемости крови и без них (A1).
 - Возможность наличия лекарственных взаимодействий у ВГС/ВИЧ-коинфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, требует тщательного выбора препаратов (A1).
- ### 13. Наблюдение пациентов, не получающих лечение, и пациентов, не ответивших на лечение
- Пациенты с хроническим ГС, не получающие лечение, а также пациенты, не ответившие на проводившийся ранее курс лечения, должны регулярно обследоваться (A1).
 - Неинвазивные методы определения стадии фиброза лучше всего подходят для мониторинга в заданные интервалы (A2).

- Наблюдение на предмет ГЦК у пациентов с циррозом должно продолжаться в течение всей жизни (A1).

14. Лечение острого гепатита С

- Монотерапия пегилированным ИФН-а (пегилированный ИФН-а-2а, 180 мкг/нед. или пегилированный ИФН-а-2b, 1,5 мкг/кг/нед.) в течение 24 недель может применяться для лечения пациентов с острым ГС, у которых в таком случае УВО наблюдается в 90% случаев (A1).
- Лечение с использованием пегилированного ИФН-а (пегилированный ИФН-а-2а, 180 мкг/нед. или пегилированный ИФН-а-2b, 1,5 мкг/кг/нед.) должно сочетаться с ежеднев-

ным приемом рибавирина в дозе, зависящей от массы тела (1000 мг или 1200 мг при массе тела <75 кг или ≥75 кг соответственно), в течение 24 недель у ВИЧ-инфицированных пациентов с острым ГС (B1).

- Несмотря на отсутствие данных, безинтерфероновые схемы лечения теоретически могут использоваться у таких пациентов, при этом ожидается высокая частота УВО. До тех пор, пока новые факты не будут свидетельствовать о том, что более короткий / менее интенсивный курс лечения достаточен для достижения высокой частоты излечения, должны использоваться те же дозы препаратов и сроки лечения, как и при ХГС (B1).

Сокращения

АЛТ — аланиновая аминотрансфераза
анти-ВГС — антитела к белкам вируса гепатита С
ВГВ — вирус гепатита В
ВГС — вирус гепатита С
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГС — гепатит С
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ИФН — интерферон
МЕ/мл — международные единицы на миллилитр
ППК — площадь под кривой «концентрация — время»

ПЦР — полимеразная цепная реакция
Р-гп — гликопротеин Р
РНК — рибонуклеиновая кислота
УВО — устойчивый вирусологический ответ
ХГС — хронический гепатит С
ХГВ — хронический гепатит В
ЦП — цирроз печени
EASL — European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению печени)
EMA — European Medicines Agency (Европейское агентство лекарственных средств)

Перспективы использования вакцин третьего поколения в профилактике и терапии ВГВ-инфекции

^{1,2}Кожанова Т.В., ¹Исаева О.В.

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

²Научно-практический центр медицинской помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме: в обзоре представлены современные данные об основных направлениях в производстве новых вакцин против гепатита В (ГВ): разработка вакцин третьего поколения с использованием клеток млекопитающих для экспрессии двух и трех антигенов поверхностной оболочки вируса ГВ (ВГВ); использование новых вспомогательных веществ — адъювантов, которые усиливают иммунный ответ на HBsAg; развитие иммуномодуляторных ДНК-вакцин как новых средств иммунотерапии или так называемой вакцинотерапии, предназначенной для пациентов, уже имеющих ВГВ-инфекцию. Использование вакцины третьего поколения имеет важное значение у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины, у пациентов с ослабленным иммунитетом, пациентов с почечной недостаточностью, с хроническим заболеванием печени не ВГВ-этиологии, а также у лиц с ожирением и пожилых людей, подверженных высокому риску инфицирования ВГВ.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вакцинация, хронический гепатит В.

Perspectives of use of third-generation vaccines in prophylaxis and therapy of HBV-infection

^{1,2}Kozhanova T.V., ¹Isaeva O.V.

¹Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ²Scientific and Practical Center of children medical care, Department of Health, Moscow

Abstract: This review presents current data on the main approaches in production of new vaccines against hepatitis B: development of “third generation” vaccines using mammalian cells for the expression of two or three surface envelope antigens of HBV; use of new adjuvants enhancing the immune response to HBsAg; development of immunomodulatory DNA vaccines as new agents of immunotherapy, or so-called “vaccine therapy” designed for patients who already have HBV infection. Use of “third generation” vaccines is important in patients with absence or poor response to standard vaccines, in immunocompromised patients, in patients with renal failure, chronic liver disease of non-HBV-etiology, as well as in obese patients and older people, who have high risk of HBV-infection.

Key words: hepatitis B virus, vaccination, chronic hepatitis B.

Вирусный гепатит В (ГВ) является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире, характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности, а также обуславливает значительные личные, социальные и экономические затраты. Острая инфекция, вызванная вирусом

ГВ (ВГВ), у 1–10% взрослых и 30–90% инфицированных детей переходит в хроническую форму с высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Снижение заболеваемости острым ГВ (ОГВ), наблюдаемое в настоящее время, не является по-

водом для оптимистического взгляда на проблему, так как заболеваемость хроническим ГВ (ХГВ) не снижается и имеет некоторую тенденцию к увеличению [1]. Развитие хронической инфекции зависит от возраста пациента, и определенное влияние оказывает баланс между иммунным ответом и вирусной репликацией [2].

Высокий уровень заболеваемости ХГВ создает общую высокую нагрузку ВГВ на популяцию, неблагоприятный прогноз по заболеваемости ЦП и ГЦК. Большое количество источников инфекции в популяции — всё это диктует необходимость внедрения программ терапии ХГВ и реализации программы массовой вакцинации как основного метода предотвращения ВГВ-инфекции.

В зависимости от технологии, использованной при создании иммунопрепаратов, вакцины против ГВ прошли три этапа своего развития (рис. 1):

1. Вакцины первого поколения: плазменные вакцины (HBsAg, Pre-S1/Pre-S2).

2. Вакцины второго поколения: ДНК-рекомбинантные, субъединичные вакцины (HBsAg, Pre-S2), созданные с использованием культур *E. coli* и дрожжей.

3. Вакцины третьего поколения: рекомбинантные ДНК-вакцины, разработанные на культуре клеток млекопитающих (HBsAg/Pre-S, HBsAg/Pre-S2, HBsAg/Pre-S2/Pre-S1); терапевтические ДНК-вакцины.

Первые доступные вакцины против ГВ (вакцины первого поколения) содержали один из важных компонентов ВГВ — поверхностный антиген (HBsAg), полученный из плазмы людей, хронически инфицированных ВГВ. Такие вакцины были разработаны во Франции и США и

стали коммерчески доступными в 1981–1982 гг. Несмотря на то что опасения при использовании данных вакцин в отношении передачи патогена через кровь оказались необоснованными, некоторые производители перешли на использование рекомбинантной ДНК-технологии для экспрессии HBsAg в других организмах [3].

Наиболее распространенной технологией производства рекомбинантных вакцин является использование культуры дрожжей [4]. Вакцины второго поколения стали коммерчески доступными в 1986 г. и в настоящее время широко используются во всем мире для проведения массовой вакцинации новорожденных и детей, а также взрослых из групп риска инфицирования ВГВ.

В то же время производители и исследователи рассмотрели возможность разработки новых, так называемых вакцин третьего поколения. Производство данных иммунопрепаратов основано на использовании S-, pre-S1- и pre-S2-антигенов поверхностной оболочки ВГВ или новых адъювантов, как для усиления иммунного ответа у иммунокомпромитированных пациентов, так и лиц, не ответивших на стандартную вакцинацию рекомбинантными дрожжевыми вакцинами [4].

Выделяют три основных направления в производстве новых вакцин третьего поколения против ГВ [4]:

разработка вакцин третьего поколения с использованием клеток млекопитающих для экспрессии двух и трех антигенов поверхностной оболочки ВГВ;

разработка новых вспомогательных веществ — адъювантов, которые усиливают иммунный ответ на HBsAg;



Рис. 1. Этапы развития вакцин против ГВ

развитие иммуномодуляторных ДНК-вакцин как новых средств иммунотерапии или так называемой вакцинотерапии, предназначенной для пациентов, уже имеющих ВГВ-инфекцию.

I. Профилактические Pre-S/S вакцины третьего поколения

Поверхностная оболочка ВГВ состоит из трех белков — малого (S), среднего (Pre-S2) и большого (Pre-S1), которые кодируются одной открытой рамкой считывания генома вируса (S-ген) [5]. Все три белка ВГВ ковалентно связаны друг с другом межмолекулярными дисульфидными связями и частично встроены в мембранные липиды оболочки вируса. Pre-S1-антиген играет важную роль в связывании ВГВ с гепатоцитами, а Pre-S2 участвует в процессе проникновения вируса в печень [6].

Длительная иммунная память в отношении малого S-белка HBsAg была продемонстрирована у вакцинированных с использованием плазменных и дрожжевых вакцин. Тем не менее данные, полученные у пациентов, которые выздоровели после ОГВ, доказали, что два дополнительных поверхностных белка, а именно pre-S2 и pre-S1, играют важную роль в активации Т-клеточной помощи для выработки антител к HBsAg (анти-HBs). Кроме того, pre-S-антигены способствуют выработке нейтрализующих антител, которые блокируют процесс адгезии, эндоцитоза и проникновения ВГВ через мембрану гепатоцитов [7].

В своей первой работе D. Milich и его коллеги представили доказательства того, что включение pre-S-антигенов в вакцину против ВГВ может восстановить нарушенный, генетически обусловленный ответ против S-антигена [8].

Несмотря на то что в 90% случаев введение вакцины по стандартной схеме (0, 1 и 6 мес.) индуцирует выработку защитного титра анти-HBs у здоровых детей и взрослых, небольшая доля лиц остаются не ответившими на вакцинацию. Показатель частоты неэффективности проведенной вакцинации увеличивается с возрастом, связан с наличием у человека ожирения, системных заболеваний или других причин, приводящих к иммуносупрессии [9,10]. Кроме того, отсутствие ответа на стандартную вакцинацию может быть генетически обусловленным [11]. Количество пациентов, не отвечающих и слабо

отвечающих на вакцинацию против ВГВ, колеблется в пределах 6–8% в возрасте 18 лет, и их количество увеличивается на 5–10% в каждом десятилетии жизни после 30 лет.

По многочисленным результатам изучения эффективности проводимой вакцинации препаратами второго поколения возникла потребность в разработке более мощных вакцин, которые могли бы использоваться у лиц, не ответивших или слабо ответивших на профилактику против ВГВ.

Три вакцины против ВГВ, разработанные на клетках млекопитающих, были испытаны на человеке: pre-S2/S-вакцина, разработанная во Франции [12] и две pre-S1/pre-S2/S-вакцины, созданные в Израиле [13] и Германии [14]. Данные вакцины применяются во Франции, Израиле и ряде стран Восточной Азии [12,13].

Вакцина Sci-B-Vac™

Sci-B-Vac™ — вакцина третьего поколения, полученная с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка (SciGen Ltd, Сингапур, ранее эту вакцину называли Bio-Hep-B™, Bio-Technology General Corporation), содержит полный спектр гликозилированных и негликозилированных белков поверхностной оболочки вируса (S, Pre-S1 и Pre-S2), абсорбированных на алюминии [15].

В настоящее время более сильная иммуногенность Sci-B-Vac™ неоднократно была показана при вакцинации людей [16]. Так, контролируемое исследование, которое было выполнено у лиц молодого возраста, установило, что гуморальный иммунный ответ (выработка анти-HBs) на введение первой дозы Sci-B-Vac™-вакцины развивается быстрее по сравнению с дрожжевой вакциной (рис. 2). Сыворотки вакцинированных были тестированы ежедневно в течение 4 недель после введения первой дозы как Sci-B-Vac™ (2,5 мкг), так Engerix-BW (10 мкг), а затем на 24-й и 28-й неделе с целью обнаружения анти-HBs. В результате проведенного исследования было показано, что Sci-B-Vac™ имеет более сильную иммуногенность, что проявилось выработкой протективного уровня анти-HBs у 54% вакцинированных уже в течение первого месяца после иммунизации [17,18].

На сегодняшний день восемнадцать клинических исследований вакцины Sci-B-Vac™ были проведены у взрослых, детей и новорожден-

ных. В этих исследованиях 10220 доз вакцины по стандартной схеме (0–1–6 мес.) были введены 3432 лицам [19]. Высокие темпы сероконверсии наблюдались через 2 и 6 месяцев после первой и второй инъекции (в 0 и 1 месяц) и были в пределах между 45–96% и 54–98% у взрослых и детей соответственно [19]. Высокая иммуногенность вакцины Sci-B-Vac™ также проявлялась высокими титрами анти-HBs у детей [19].

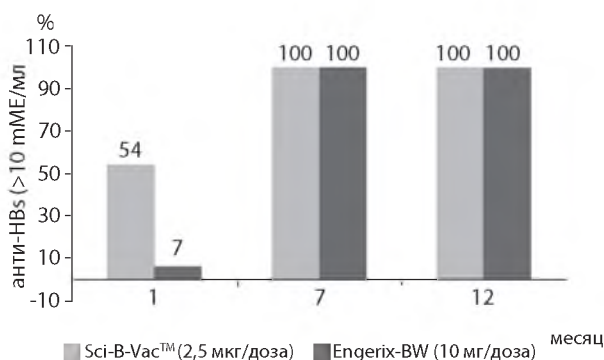


Рис. 2. Сравнение показателей уровня протективных анти-HBs > 10 мМЕ/мл после вакцинации Sci-B-Vac™ (2,5 мкг/доза) и Engerix-Bw (10 мкг/доза) [18]

Таким образом, Pre-S1/Pre-S2/S-вакцина способна уже после введения двух доз препарата индуцировать раннюю серопротекцию в отношении ВГВ. Показано, что данная вакцина способна вызывать не только сильный гуморальный, но и сильный клеточный иммунный ответ у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины против ГВ. Так, в исследовании А. Кравczyk с соавт. был иммунизирован 21 доброволец (15 не ответивших и 6 — со слабым ответом на стандартные вакцины) по стандартной схеме (0, 4 и 24 недели). Перед введением каждой дозы вакцины Sci-B-Vac™ и через четыре недели после третьей дозы вакцины определяли уровни клеточного иммунного ответа в пролиферационном тесте и в IFN-γ ELISpot, а также титры анти-HBs. После трех доз вакцины PreS/S-специфичная Т-клеточная пролиферация была выявлена у 8 из 15 не ответивших волонтеров и у 5 из 6 — со слабым ответом; специфичный интерферон -γ (IFN-γ) ответ был выявлен у 2 из 15 не ответивших и у 4 из 6 — со слабым ответом. У всех участников исследования (20/21, за исключением одного), титры анти-HBs после третьей иммунизации соответствовали ≥10 МЕ/л. Анти-HBs ≥100

МЕ/л были выявлены у 12 из 15 не ответивших и у всех 6 добровольцев со слабым ответом. Анти-HBs ≥10 МЕ/л и <100 МЕ/л были выявлены у 2 не ответивших добровольцев. Полученные результаты свидетельствуют о способности вакцины Sci-B-Vac™ вызывать клеточный иммунный ответ и выработку протективных титров анти-HBs у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины [20].

Вакцина Sci-B-Vac™ хорошо переносится; возможно развитие некоторых общих симптомов и местных реакций, которые быстро исчезают и связаны преимущественно с одновременным введением третьей дозы вакцины Sci-B-Vac™ и АКДС.

II. Новые адъюванты в создании вакцин против гепатита В

Гидроксид алюминия используется уже более 50 лет в качестве сильного и безопасного адъюванта для усиления гуморального иммунного ответа против различных этиологических агентов в различных вакцинах, включая вакцины против ГВ первого, второго и третьего поколения.

В последние годы стали разрабатываться новые адъюванты с целью усиления иммунного ответа против HBsAg у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины, разработанные с использованием дрожжей и гидроксида алюминия [4]. Они включают МФЛ (3-деацелированный монофосфорил липид А), MF59, а также синтетические олигодезоксинуклеотиды, содержащие иммуностимулирующие CpG участки, которые специально направлены на Толл-подобные рецепторы 9 или 4 [21,22]. Все три адъюванта, как показано, вызывают выработку протективных анти-HBs в высоких титрах у лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины и у пациентов с иммуносупрессией. МФЛ-содержащая вакцина, предназначенная для пациентов с почечной недостаточностью, уже лицензирована в нескольких странах [21]. Высокая иммуногенность МФЛ-содержащей вакцины также была продемонстрирована у иммуносупрессированных ВГВ-инфицированных пациентов после трансплантации печени [23]. У вакцинированных пациентов выработались значительные титры анти-HBs, что позволило прекратить введение иммуноглобулина.

III. Иммуномодулирующие ДНК-вакцины

Известные на сегодняшний день методы лечения хронической ВГВ-инфекции включают использование препаратов интерферона-альфа и аналогов нуклеотидов/нуклеозидов. Хотя данные препараты, как показано, эффективно подавляют репликацию ВГВ и развитие ГЦК, но сам вирус практически невозможно элиминировать из клеток печени. Явная или скрытая персистенция ВГВ обычно является результатом слабого ВГВ-специфического Т-клеточного цитотоксического ответа у пациентов с ХГВ.

В последнее десятилетие несколько иммунотерапевтических стратегий было исследовано в экспериментальных моделях, а также в предварительных клинических испытаниях с целью усиления специфического Т-клеточного цитотоксического ответа против ГВ. Они включали лечение цитокинами (интерлейкины-2 и 12, гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор), иммуномодуляторами (тимозин альфа-1, Т-клеточные вакцины), вакцинацию препаратами, содержащими антигенпредставляющие клетки, рекомбинантными ВГВ-вакцинами, содержащими гидроксид алюминия или один из новых адъювантов, описанных ранее, а также ДНК-вакцинами [24].

Вакциноterapia ХГВ основывается на специфическом усилении Т-клеточного ответа у хронически инфицированных больных. Вакцинация способствует пролиферации HBsAg-специфических Т-лимфоцитов, которые в свою очередь продуцируют IFN- γ . Снижение уров-

ня ДНК ВГВ в сыворотке пациентов позволяет предполагать, что индукция CD4+ Т-клеточного ответа в ходе вакцинотерапии может играть существенную роль в контроле над вирусемией. При проведении мультицентрового контролируемого исследования было показано, что специфическая вакцинотерапия стандартными вакцинами против ГВ способствует снижению репликации ВГВ у 50% хронических инфицированных пациентов [24].

Подходы в использовании терапевтических вакцин при хроническом гепатите В

В течение последних лет были активно исследованы различные стратегии в использовании терапевтических вакцин (вакцины на основе белков, ДНК/пептидные вакцины, вакцины на основе клеток) на различных моделях животных (ВГВ-трансгенные мыши, модель вируса гепатита сурка или хронически ВГВ-инфицированные шимпанзе). Некоторые из этих стратегий достигли стадии клинического исследования с различными результатами [25].

В идеале можно создать вакцины, которые имели бы все свойства природных патогенов, за исключением тех, которые способствуют развитию заболевания. Ключевыми особенностями патогенов, которые могут быть имитированы системами вакцинной доставки, являются размер, форма и молекулярная организация их поверхности. Кроме того, патогенассоциированные молекулярные структуры могут быть добавлены в вакцину для того, чтобы

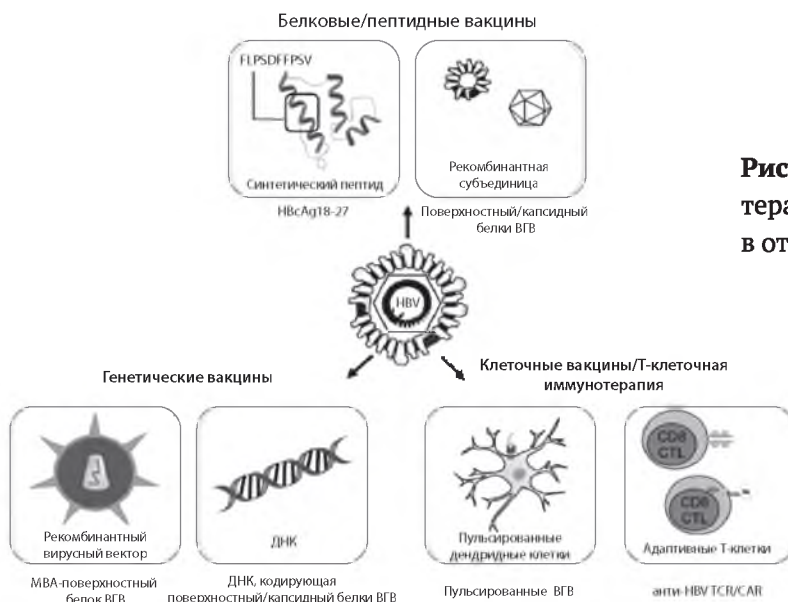


Рис. 3. Общие подходы для терапевтической вакцинации в отношении ВГВ-инфекции [25]

вызвать врожденные иммунные реакции, которые в свою очередь будут способствовать активации адаптивного иммунитета. На рисунке 3 представлены важнейшие подходы, используемые в терапевтической вакцинации пациентов с ХГВ [25].

Вакцины на основе белка и пептида

Первые попытки создания белковых вакцин были основаны только на имеющихся вакцинах, используемых для профилактики инфицирования ВГВ, или их комбинации с препаратами интерферона-альфа, ламивудина или интерлейкина-2 (ИЛ-2). Тем не менее рекомбинантные белковые вакцины не были способны индуцировать устойчивый иммунный ответ, достаточный, чтобы контролировать ХГВ в большой когорте пациентов [26].

В дальнейшем были разработаны альтернативные формы терапевтических вакцин, способные вызывать выраженный Т-клеточный цитотоксический ответ. Первым кандидатом был липопептид, Theradigm, содержащий HBsAg₁₈₋₂₇ HLA-A2-пептидный эпитоп и универсальный эпитоп Т-хелпера столбнячного анатоксина (ТТ 830-843). Theradigm индуцировал иммунный Т-клеточный цитотоксический ответ против HBsAg₁₈₋₂₇ у HLA-A2-позитивных здоровых добровольцев, но не оказал никакого терапевтического эффекта у пациентов с ХГВ [27].

В более позднем исследовании HBsAg-содержащая вакцина с адьювантом МФЛ и QS21 в масляной эмульсии индуцировала активный HBsAg-специфический Т-клеточный ответ у здоровых людей [28]. Тем не менее, несмотря на генерацию HBsAg-специфического Т-клеточного ответа и анти-HBs у HBeAg-позитивных пациентов, леченных одновременно ламивудином, клинический эффект в отношении HBeAg сероконверсии отсутствовал по сравнению с пациентами, получавшими только ламивудин.

Улучшение терапевтической вакцинации на основе белковых вакцин было достигнуто путем объединения в одном препарате HBsAg с HBcAg; последний, как известно, обладает превосходными иммуногенными свойствами. HBcAg способен усиливать Т-клеточный ответ посредством активации В-клеток, позволяя им выступать в качестве мощной первичной антигенпрезентирующей клетки. Кроме этого он может активировать Toll-подобные рецепторы [25].

Таким образом, использование терапевтических вакцин на основе HBsAg и высокого иммуногенного HBcAg может явиться перспективным подходом в снижении вирусной нагрузки и развитии HBeAg сероконверсии у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией.

Генетические вакцины

В отличие от белковых вакцин, преимущественно направленных на индукцию гуморального иммунного ответа, классическим подходом в стимуляции Т-клеточного цитотоксического ответа является использование генетических вакцин.

ДНК-вакцины были исследованы в многочисленных профилактических и терапевтических подходах при вирусных инфекциях и злокачественных новообразованиях [29]. Больные ХГВ, ранее не ответившие на стандартную терапию, были вакцинированы HBsAg экспрессирующей ДНК-вакциной (содержащая S- и preS2-белки). Хотя уровни ДНК ВГВ снизились у 5 из 10 пациентов, вакцин-индуцированные Т-клеточные ответы были кратковременными. Неутешительные результаты были получены в клиническом испытании 30 пациентов с репликацией ВГВ, не леченных противовирусными препаратами, но вакцинированных S/preS2 ДНК-вакциной (GenHevac B) [30]. Улучшенная клиническая эффективность на основе ДНК-терапевтической вакцинации была достигнута путем объединения введения полидоменных ДНК-вакцин, содержащих S, preS1/S2, нуклеокапсидные белки, полимеразу и Х белок с человеческим ИЛ-12, и противовирусных препаратов [31]. Кроме снижения уровня ДНК ВГВ и HBeAg сероконверсии, у 50% пациентов был достигнут множественный специфический Т-клеточный ответ. Важно отметить, что у 15% пациентов ДНК ВГВ не определялась в течение 3 лет после прекращения противовирусной терапии.

Иммунотерапия, основанная на использовании клеточных вакцин

Вакцина, основанная на использовании дендритных клеток и содержащая core- или preS2-белки, вводилась 380 пациентам с ХГВ. В результате уровни ДНК ВГВ ниже определяемого предела были почти у 50% HBeAg-негативных и реже у HBeAg-позитивных пациентов. У паци-

ентов, вакцинированных данной вакциной, также был достигнут нормальный уровень аланиновой аминотрансферазы и восстановлен противовирусный иммунитет без развития серьезных побочных эффектов [32]. В исследовании на трансгенных мышах было показано, что дендритные клетки могут эффективно контактировать с субвирусными ВГВ-частицами и вызывать специфический иммунитет в виде пролиферации Т-клеток.

Заключение

В настоящее время используемые вакцины против ГВ, полученные на дрожжах, являются высокоэффективными и безопасными и широко используются на всех пяти континентах. Новые вакцины, содержащие сильные адъюванты или pre-S/S поверхностные белки с повышенной иммуногенностью, предназначенные для лиц групп риска, вскоре будут доступными. Такие вакцины важны для лиц с отсутствием или слабым ответом на стандартные вакцины, для пациентов с ослабленным иммунитетом, почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени не ВГВ-этиологии, а также для лиц с ожирением и пожилых людей, подверженных высокому риску инфицирования ВГВ.

Литература

1. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. — М.: Издательство Икар, 2013. — 336 с.
2. McMahon B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B // *Sem. Liver Dis.* — 2005. — Vol. 25. — P. 3–8.
3. Mast E., Mahoney F.J., Kane M., Margolis H. Hepatitis B vaccine. in: S.A. Plotkin, W.A. Orenstein (Eds.) *Vaccines*. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2004: 299–337.
4. Zanetti A., Damme P., Shouval D. Vaccination against hepatitis B: a historical overview // *Hot Topics in Viral Hepatitis.* — 2007. — Vol. 5. — P. 7–12.
5. Heermann N., Goldmann U., Schwartz W., Seyffarth T., Baumgarten H., Gerlich H. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the Pre-S sequence // *J. Virol.* — 1984. — Vol. 52. — P. 396–402.
6. Neurath A., Kent S., Strick N., Parker K. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus // *Cell.* — 1986. — Vol. 46. — P. 429–436.
7. Shouval D. Hepatitis B vaccines // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 39. — P. 70–76.
8. Milich D., Thornton G., Neurath A., Kent S., Michel M., Tiollais P., Chisari F. Enhanced immunogenicity of the pre-S region of hepatitis B surface antigen // *Science.* — 1985. — Vol. 228. — P. 1195–1199.
9. Iwarson S. New approaches to hepatitis A and B vaccines // *APMIS.* — 1995. — Vol. 103. — P. 321–326.
10. Drachman R., Isacson M., Rudensky B., Drukker A. Vaccination against hepatitis B in children and adolescent patients on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1989. — Vol. 4. — P. 372–374.
11. Alper C., Kruskall M., Marcus-Bagley D., Craven D., Katz A., Brink S., Dienstag J., Awdeh Z., Yunis E. Genetic prediction of non-responsiveness to hepatitis B vaccine // *NEJM.* — 1989. — Vol. 321. — P. 708–712.
12. Soulie J., Devillier P., Santarelli J., Goudeau A., Vermeulen P., Guellier M., Saliou P., Hillion A., Tron F., Huchet J. Immunogenicity and safety in newborns of a new recombinant hepatitis B vaccine containing the S and pre S2 antigens // *Vaccine.* — 1991. — Vol. 9. — P. 545–548.
13. Shouval D., Ilan Y., Adler R., Deepen R., Panet A., Even-Chen Z., Gorecki M., Gerlich W. Improved immunogenicity in mice of a mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing pre-S1 and pre-S2 antigens as compared with conventional yeast-derived vaccines // *Vaccine.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1453–1459.
14. Wagner D., Wagenbreth I., Stachan-Kunstyr R., Thoma H., Hemmerling A., Flik J. Hepatitis B vaccination of immunosuppressed heart transplant recipients with the vaccine Hepa Gene 3 containing pre-S1 and pre-S2 and S gene products // *Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 72. — P. 350–352.
15. Hellström U., Madalinski K., Sylvania S. PreS1 epitope recognition in newborns after vaccination with the third-generation Sci-B-Vac™ vaccine and their relation to the antibody response to hepatitis B surface antigen // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 6. — P. 1–7.
16. Yerushalmi B., Raz R., Blondheim O., Shumov E., Koren R., Dagan R. Safety and immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in neonates // *Pediatr. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 16. — P. 587–592.
17. Shapira M., Zeira E., Adler R., Shouval D. Rapid seroprotection against hepatitis B following the first dose of a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine // *J. Hepatol.* — 2001. — Vol. 34. — P. 123–127.
18. URL: http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Presentations/SISR7576.pdf (Дата обращения: 19.08.2014).
19. Staffan P., Madalinski K., Hellström U. Anti-preS responses influence the anti-HBs response in newborns after vaccination with the third generation Sci-B-Vac™ vaccine // *Vaccine.* — 2010. — Vol. 28. — P. 446–451.
20. Krawczyk A., Ludwig C., Jochem C., Fiedler M., Heinemann F., Shouval D., Roggendorf M., Roggendorf H., Lindemann M. 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 // *Vaccine.* — 2014. — Vol. 32. — P. 5077–5082.
21. Podda A., Del Giudice G. MF59-adjuvanted vaccines: increased immunogenicity with optimal safety profile // *Expert. Rev. Vaccines.* — 2003. — Vol. 2. — P. 197–203.
22. Cooper C., Davis H., Angel J., Morris M., Elfer S., Seguin I., Krieg A., Cameron D. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected patients // *AIDS.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1473–1479.
23. Bienzle U., Guenther M., Neuhaus R., Morris M., Elfer S., Seguin I., Krieg A., Cameron D. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B related disease // *Hepatol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 811–819.
24. Sprengers D., Janssen H. Immunomodulatory therapy for chronic hepatitis B virus infection // *Fundam Clin Pharmacol.* — 2004. — Vol. 9. — P. 17–26.
25. Kutscher S., Bauer T., Dembek C., Sprinzl M., Protzer U. Design of therapeutic vaccines: hepatitis B as an example // *Microb. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 5. — P. 270–282.
26. Hilleman M.R. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus // *Vaccine.* — 2003. — Vol. 21. — P. 4626–4649.

27. Heathcote J., McHutchison J., Lee S., Tong M., Benner K., Minuk G., Wright T., Fikes J., Livingston B., Sette A., Chestnut R. A pilot study of the CY-1899 T-cell vaccine in subjects chronically infected with hepatitis B virus. The CY1899 T cell vaccine study group // *HepatoL.* – 1999. – Vol. 30. – P. 531–536.
28. Vandepapeliere P., Horsmans Y., Moris P., Van Mechelen M., Janssens M., Koutsoukos M., Van Belle P., Clement F., Hanon E., Wettendorff M., Garçon N., Leroux-Roels G. Vaccine adjuvant systems containing monophosphoryl lipid A and QS21 induce strong and persistent humoral and T cell responses against hepatitis B surface antigen in healthy adult volunteers // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1375–1386.
29. Liu M.A. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 239. – P. 62–84.
30. Yalcin K., Danis R., Degertekin H., Alp M., Tekes S., Budak T. The lack of effect of therapeutic vaccination with a pre-S2/S HBV vaccine in the immune tolerant phase of chronic HBV infection // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 37. – P. 330–335.
31. Im SJ., Yang S.H., Yoon S., Sung Y. Increase of plasma IL-12/p40 ratio induced by the combined therapy of DNA vaccine and lamivudine correlates with sustained viremia control in CHB carriers // *Immune Netw.* – 2009. – Vol. 9. – P. 20–26.
32. Luo J., Li J., Chen, R.L., Nie L., Huang J., Liu Z., Luo L., Yan X. Autologous dendritic cell vaccine for chronic hepatitis B carriers: a pilot, open label, clinical trial in human volunteers // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2497–2504.

Контактная информация

Кожанова Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук; врач-генетик генетической лаборатории Научно-практического центра медицинской помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: vkozhanov@bk.ru; 142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.

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

Kozhanona Tatyana Viktorovna — PhD, senior researcher of viral hepatitis etiology, diagnosis, epidemiology and prophylaxis laboratory of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis» of Russian Academy of Medical Sciences; doctor of laboratory genetics, department of genetics studies, Scientific and Practical Center of children medical care. Contact information: vkozhanov@bk.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

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

TTV-инфекция у больной с неалкогольным стеатогепатитом

Громова Н.И.

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

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

Резюме. В статье представлено клиническое наблюдение за пациенткой с неалкогольным стеатогепатитом, у которой выявление в крови ДНК TTV в отсутствие маркеров HBV- и HCV-инфекций сопровождалось значительным нарастанием активности процесса в печени.

Ключевые слова: TTV-инфекция, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротективная терапия.

TTV infection in a patient with non-alcoholic steatohepatitis

Gromova N.I.

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

Russian Federation;

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

Summary. The article presents clinical observation of a patient with non-alcoholic steatohepatitis, in which TTV DNA found in serum in absence OF markers of HBV- and HCV- infections was accompanied by a significant increase in activity of inflammatory process in the liver.

Key words: TTV infection, chronic hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, hepatoprotective therapy.

Интерес к вирусу ТТ (TTV) обусловлен его широкой распространенностью как среди здорового населения, так и лиц с хроническими вирусными гепатитами, доноров крови и лиц, употребляющих наркотики [1–3]. Впервые TTV был описан как вирус, передающийся с кровью, и в связи с этим назван *transfusion transmitted virus* (вирус, передающийся при трансфузии). Вместе с тем в целом ряде исследований показана возможность различных непарентеральных путей передачи TTV, поскольку он обнаруживается в слюне, смывах с ротоглотки, грудном молоке семенной жидкости и вагинальных выделениях [4, 5]. Присутствие TTV в фекалиях инфицированных лиц свидетельствует также о возможности фекально-оральной трансмиссии возбудителя.

ДНК TTV была обнаружена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в печени и мононуклеарах периферической крови, однако репликация TTV показана только в клетках печени [6, 7]. Появление современных методов ПЦР с высокой чувствительностью позволило описать широкое генетическое разнообразие TTV, указывающее на длительный процесс его адаптации к человеку. Филогенетический анализ изолятов, полученный в разных частях света, выявил наличие от 6 до 16 различных генотипов. Последовательности, полученные при секвенировании TTV, обладают значительной разнородностью. В связи с этим было выдвинуто предположение о существовании целого ряда TTV-подобных вирусов, циркулирующих в человеческой популяции. Последние исследо-



Рис. 1. Схема истории болезни пациентки Г. ВГН — верхняя граница нормы

вания показали присутствие TTV в сыворотке крови некоторых домашних животных и приматов [8].

Распространенность TTV среди взрослого населения в развитых странах составляет от 1 до 34%. Предполагается, что распространенность вируса среди населения стран третьего мира выше и составляет 40–70%. Характеристики TTV позволяют предполагать возможность его патогенного влияния на печень, однако роль TTV в развитии острого или хронического гепатита (ХГ) остается нерешенным вопросом. Различными исследователями представлены весьма разнородные данные о наличии или отсутствии связи между выявлением TTV и развитием воспалительных изменений в печени [10–12].

Еще более разноречивые результаты получены при исследовании влияния противовирусной, в т. ч. интерферонотерапии, на репликацию вируса ТТ. Так, по данным индийских авторов, при лечении больных, коинфицированных вирусами HCV и TTV, некоторые гено-

типы TTV отличались значительной резистентностью к интерферону, в то время как вирусная нагрузка РНК HCV снижалась [10]. Японские исследователи, напротив, демонстрируют эрадикацию TTV в 45–55% случаев интерферонотерапии [13].

Вирусологическое обследование пациентов с клинико-лабораторными признаками заболевания печени и повышением уровня трансаминаз, когда в крови отсутствуют маркеры гепатитов А, В, С и выявляется ДНК TTV, ставит перед врачом вопрос о наличии или отсутствии этиологической связи между репликацией вируса и имеющим место заболеванием. Возможно, совершенствование методов лабораторной диагностики и развитие вирусологии в будущем даст ответ на эти волнующие нас сегодня вопросы.

В связи с вышеизложенным представляет интерес клиническое наблюдение за пациенткой 60 лет, которая с 1987 г. наблюдалась гастроэнтерологом по поводу повышения уровня трансаминаз.

Клиническое наблюдение

Больная Г., 1953 г.р., медицинская сестра, направлена на консультацию в отделение инфекционных заболеваний в связи с обнаружением в 2003 г. ДНК ТТV в крови на фоне повышения в течение 15 лет уровня аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Схема истории болезни пациентки Г. представлена на рисунке 1.

HBsAg и анти-HCV в крови не обнаруживались, наличие в крови анти-HAV IgG в отсутствие анти-HAV IgM указывало на перенесенную в прошлом HAV-инфекцию, закончившуюся выздоровлением и формированием иммунитета к данному заболеванию. ДНК ТТV в крови была исследована однократно в коммерческой лаборатории и не обнаруживалась.

Больную беспокоили повышенная утомляемость и склонность к запорам. Из анамнеза известно, что в 1976 г. и 1980 г. у пациентки были естественные нормальные роды, во время которых переливание крови и кровезаменителей не получала. Татуировок нет, прием психотропных препаратов отрицает, алкоголь не употребляет. Лечение и протезирование зубов имело место в поликлинике по месту жительства. Сопутствующее заболевание — аутоиммунный тиреоидит.

Больная нормостенического телосложения, масса тела — 78 кг, рост — 168 см (росто-весовой индекс — 28 кг/м²). Сон и аппетит не нарушены. Кожные покровы обычной окраски, язык влажный, обложен у корня. Живот мягкий, безболезненный, печень пальпируется эластичным краем на уровне реберной дуги, селезенка не увеличена. Сердечная деятельность удовлетворительная, ЧСС — 78/мин., АД — 130/80 мм рт. ст. Мочеотделение не нарушено, стул со склонностью к запорам.

В клиническом анализе крови — без патологических изменений. В биохимическом анализе крови до 1999 г. уровень АСТ и АЛТ не превышал 2 норм: АСТ — 32–64 Е/л, АЛТ — 30–70 Е/л, уровень ГГТП не превышал 5 норм: 125–205 Е/л, ЩФ — 285–451 Е/л (N — 280 Е/л). Уровень глюкозы в крови оставался в норме, уровень холестерина колебался в диапазоне 6,1–6,3 ммоль/л.

По данным УЗИ органов брюшной полости размеры печени и селезенки не были увеличены, выявлялись признаки стеатоза печени и на-

рушения коллоидного состояния желчи, взвесь в полости желчного пузыря (билиарный сладж), v. porte — 10 мм.

При ежегодном клинико-лабораторном обследовании пациентки в 2001–2003 гг. отмечено значительное нарастание уровня ГГТП до 519 Е/л. Отрицательной динамики в самочувствии больной не выявлено. При вирусологическом обследовании методом ПЦР в лаборатории Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им М.П. Чумакова РАМН в крови впервые была обнаружена ДНК ТТV в отсутствие маркеров HBV-, HCV-инфекций и других гепатотропных вирусов. При исследовании крови на аутоантитела: антинуклеарный фактор, антитела к гладкой мускулатуре и антитела к митохондриям M2 выявлены в недиагностическом титре. В крови обнаружены антитела к тиреоглобулину и тиреопироксидазе.

В нашем клиническом наблюдении применение интерферонотерапии с противовирусной целью ограничено заболеванием щитовидной железы. Кроме того, в проведенном нами в 2011 г. исследовании описано временное исчезновение ДНК ТТV из сыворотки крови пациентов в период проведения интерферонотерапии [14].

В связи с этим проводилось лечение препаратами урсодезоксихолиевой кислоты, которое привело к постепенному снижению уровня трансаминаз.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — одно из заболеваний печени, имеющее, по современным представлениям, многофакторную этиологию. Впервые этот термин был введен H. Ludwig с соавт. в 1980 г., взяв за основу повышение содержания свободных жирных кислот в печени, однако спектр причин, ведущих к развитию этого заболевания, весьма разнообразен и до настоящего времени продолжает изучаться. Частота выявления НАСГ у лиц, которым проводилась биопсия печени, составляет от 1 до 9% в разных странах. Хорошо известно, что заболевание значительно чаще встречается у женщин. Ввиду отсутствия точных представлений об этиологии заболевания проводится синдромологическая терапия гепатопротективными препаратами.

Данный клинический пример в ряду других подобных случаев не позволяет исключить связь неалкогольного стеатогепатита с инфицированием вирусом ТТ.

Литература

1. Biagini P., Gallian P., Cantaloube J.F., De Micco P., de Lamballerie X. Presence of TT virus in French blood donors and intravenous drug users // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol.29. – P. 684–685.
2. Charlton M., Adjei P., Poterucha J., Zein N., Moore B., Therneau T., Krom R., Wiesner R. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis // *Hepatology.* – 1998. – Vol.28. – P. 839–842.
3. MacDonald D.M., Scott G.R., Clutterbuck D., Simmonds P. Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes, and homosexual men // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol.179. – P. 686–689.
4. Ross R.S., Viazov S., Runde V., Schaefer U.W., Roggendorf M. Detection of TT virus DNA in specimens other than blood // *J. Clin. Virol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 181–184.
5. Ishikawa T., Hamano Y., Okamoto H. Frequent detection of TT virus in throat swabs of pediatric patients // *Infection.* – 1999. – Vol. 27. – P. 298.
6. Lopez-Alcorocho J.M., Mariscal L.F., de Lucas S., Rodriguez-Inigo E., Casqueiro M., Castillo I., Bartolome J., Herrero M., Manzano M.L., Pardo M., Carreno V. Presence of TTV DNA in serum, liver and peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis // *J. Viral. Hepat.* – 2000. – Vol. 7. – P. 440–447.
7. Okamura A., Yoshioka M., Kubota M., Kikuta H., Ishiko H., Kobayashi K. Detection of a novel DNA virus (TTV) sequence in peripheral blood mononuclear cells // *J. Med. Virol.* – 1999. – Vol. 58. – P. 174–177.
8. Leary T.P., Erker J.C., Chalmers M.L., Desai S.M., Mushahwar I.K. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80. – P. 2115–2120.
9. Viazov S., Ross R.S., Varenholz C., Lange R., Holtmann M., Niel C., Roggendorf M. Lack of evidence for an association between TTV infection and severe liver disease // *J. Clin. Virol.* – 1998. – Vol. 11. – P. 183–187.
10. Tangkijvanich P., Theamboonlers A., Hirsch P., Kullavanijaya P., Suwangoon P., Poovorawan Y. TT virus infection in chronic liver disease // *Hepatogastroenterology.* – 1999. – Vol. 46. – P. 1053–1058.
11. Кюрегян К.К. Эпидемиологические аспекты распространения ТТ вируса: Автореф. дис. ... канд. биол. наук – М., 2001. – 28 с.
12. Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Карлович Т.И. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ // *Мир вирусных гепатитов.* – 2006. – № 2. – С. 2–8.
13. Akahane Y., Sakamoto M., Miyazaki Y., Okada S., Inoue T., Ukita M., Okamoto H., Miyakawa Y., Mayumi M. Effect of interferon on a nonenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic hepatitis of unknown etiology // *J. Med. Virol.* – 1999. – Vol. 58. – P. 196–200.
14. Громова Н.И., Гранкова Т.М., Гордейчук И.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Влияние инфицирования вирусом ТТ на течение и эффективность лечения хронических вирусных гепатитов // *Инфекционные болезни.* – 2011 – № 1. – С. 14–18.

Контактная информация

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

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

Описание вспышек гепатитов А и Е (осень 2014)

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 осенний период 2014 г.

Результаты: представлены данные о вспышечной заболеваемости гепатитами А и Е в странах Европейского союза, в республиках Северный и Южный Судан. 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.

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

Ключевые слова: гепатит А, гепатит Е, вспышка.

Descriptions of outbreaks of viral hepatitis A and E (autumn 2014)

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 autumn of 2014.

Results: It was provided data on the incidence of hepatitis A, and E in European countries, in the republics of the Northern and Southern Sudan. 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.

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.

Анализ вспышечной заболеваемости гепатитом А в странах Европейского союза

8 сентября 2014 г., Парма

Сегодня Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) опубликовало отчет, в котором представлены результаты расследования причин вспышечной заболеваемости гепатитом А (ГА) в странах Европейского союза в

2013–2014 гг. [1]. Всего за период с мая 2013 г. по июнь 2014 г. было зарегистрировано 1442 случая заболевания ГА в 12 странах, 331 (22,9%) из которых подтвержден результатами генотипирования вируса ГА (ВГА). Впервые о семи случаях инфицирования ГА одним изолятом ВГА (генотип 1А) у туристов, посетивших горнолыжный курорт на севере Италии сообщила Германия в мае 2013 г. Позднее аналогичные случаи инфи-

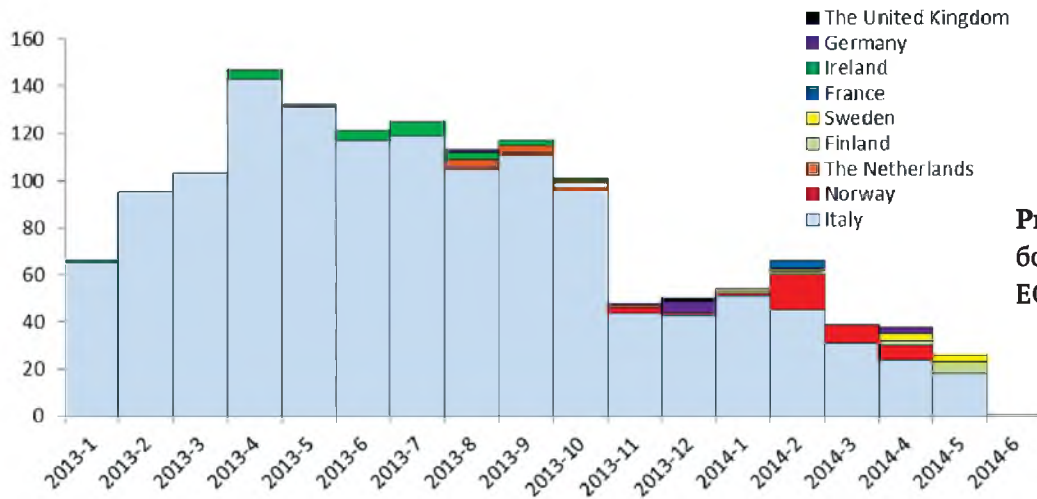


Рис. 1. Распределение больных ГА у жителей ЕС в 2013–2014 гг.

цирования были зафиксированы у местных жителей и в самой Италии. Проведенный лабораторный анализ установил, что все заболевшие были инфицированы одним и тем же изолятом ВГА – KF182323. Динамика распространения случаев ГА-инфекции у жителей Европейского союза (ЕС) представлена на рис. 1.

В дальнейшем данный изолят ВГА был выявлен у заболевших ГА граждан как выезжавших, так и не выезжавших за пределы своих стран, в Дании, Финляндии, Франции, Ирландии, Норвегии, Нидерландах, Польше, Швеции, Великобритании и Болгарии. Средний возраст заболевших составил 37 лет (1–92 года), более половины из которых (54%) были мужчины (рис. 2.).

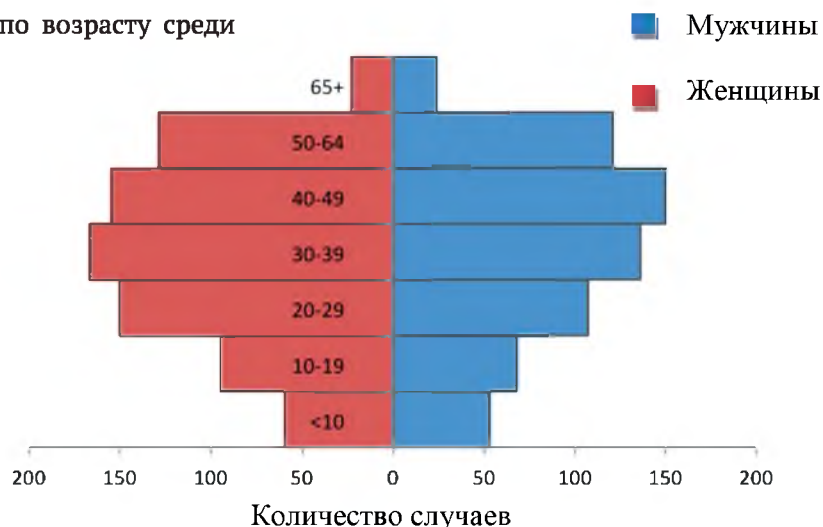
Проведенное эпидемиологическое расследование позволило установить, что все пострадавшие употребляли в пищу одни и те же продукты, то есть существовала связь с общим источником инфицирования — замороженными ягодными смесями. При исследовании 43 партий за-

мороженных ягод, поступивших в супермаркеты стран ЕС, загрязнение ВГА было обнаружено в 16, в том числе в двух партиях, закупленных кондитерскими предприятиями для приготовления кексов и печений.

Проанализировав всех поставщиков и исследовав все возможные пути загрязнения ВГА, было установлено, что наиболее часто контаминированными были ягоды, выращенные в Болгарии и Польше. Однако обследование всех производств в этих странах не позволило точно определить источники инфицирования партий ягодных смесей. Авторами доклада был сделан ряд предположений о возможных источниках инфицирования ягод:

1. Загрязнение ВГА ягод в процессе сбора урожая.
2. Использование труда сезонных рабочих, инфицированных ГА.
3. Контаминирование ягод в результате нарушения сотрудниками санитарно-

Рис. 2. Распределение по возрасту среди больных ГА (N=1440)



эпидемиологических правил на предприятии или несоблюдение мер санитарно-технического контроля.

На основании результатов расследования авторы доклада пришли к выводу, что контаминирование ягодной продукции может быть и мультифакторным событием. С целью профилактики распространения ГА на территории ЕС авторами рекомендовано при производстве пищевой продукции, в том числе и ягод, руководствоваться соблюдением принципов надлежащей гигиенической практики (GHP), надлежащей производственной практики (GMP) и надлежащей сельскохозяйственной практики (GAP). Учитывая вероятность неполного изъятия из продажи контаминированных ГА замороженных ягодных смесей, необходимо рассмотреть вопрос об информировании населения о существующей угрозе, а также о применении вакцины для профилактики против ГА в этих странах.

Вспышка гепатита Е в Северном Судане

3 сентября 2014 г., Хартум

По данным электронного издания Sudan Tribune [2], в лагере для беженцев Kalma в штате Южный Дарфур (South Darfur state) Республики Северный Судан в результате вспышки гепатита Е (ГЕ) умерли 150 человек, еще 500 — инфицированы. По словам представителя ООН по делам вынужденных переселенцев Essa Saleh, среди погибших большинство дети, беременные женщины, а также пожилые люди. Она также отметила, что причинами распространения ГЕ стали недоедание, неудовлетворительные санитарно-бытовые условия для жизни беженцев. Высокая смертность среди населения лагеря обусловлена отсутствием квалифицированного медицинско-

го персонала и недостаточным оснащением медикаментами и расходными материалами местной больницы для оказания качественной и своевременной медицинской помощи.

Вспышка гепатита Е в Южном Судане

6 сентября, Джуба

По данным электронного издания Sudan Tribune [3], в Озерном штате (Lakes state) Республики Южный Судан диагностированы случаи ГЕ-инфекции. По словам представителя агентства по координации гуманитарной деятельности (the United Nations humanitarian coordination agency) в Южном Судане John Parach, причинами вспышечной заболеваемости ГЕ послужили беженцы, прибывшие с территории Северного Судана на территории палаточных городков Южного Судана. Распространению ГЕ в лагерях также способствуют:

1. Неудовлетворительные санитарно-бытовые условия проживания беженцев.
2. Низкий уровень санитарной грамотности.
3. Недостаточное количество туалетов и выгребных ям.
4. Недостаточный уровень снабжения доброкачественной питьевой водой.
5. Крайне низкий уровень санитарного состояния водоемов.
6. Обильные паводки.

Литература

1. Tracing of food items in connection to the multinational hepatitis A virus outbreak in Europe. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3821.htm> (Дата обращения: 25.09.2014).
2. Hepatitis outbreak kills 150 in South Darfur's Kalma IDP camp.
3. URL: <http://www.sudantribune.com/spip.php?article52272> (Дата обращения: 25.09.2014).
4. Hepatitis E cases on the rise in Lakes state.
5. URL: <http://www.sudantribune.com/spip.php?article52304> (Дата обращения: 25.09.2014).

Контактная информация

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

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

Рефераты статей

Вспышка гепатита А в США, связанная с замороженными зернами граната, импортированными из Турции: эпидемиологическое исследование

Outbreak of hepatitis A in the USA associated with frozen pomegranate arils imported from Turkey: an epidemiological case study.

Collier MG, Khudyakov YE, Selvage D, Adams-Cameron M, Epton E, Cronquist A, Jarvis RH, Lamba K, Kimura AC, Sowadsky R, Hassan R, Park SY, Garza E, Elliott AJ, Rotstein DS, Beal J, Kuntz T, Lance SE, Dreisch R, Wise ME, Nelson NP, Suryaprasad A, Drobeniuc J, Holmberg SD, Xu F; for the Hepatitis A Outbreak Investigation Team.

Lancet Infect Dis. 2014 Sep 3. pii: S1473-3099(14)70883-7. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70883-7. [Epub ahead of print].

В мае 2013 г. в США случилась вспышка гепатита А (ГА). В статье представлены результаты поиска источника заражения и оценка противоэпидемических мер. Были обследованы пациенты, проанализированы данные об их покупках и выполнен анализ генетического материала вируса ГА (ВГА), выделенного из образцов сыворотки крови и стула пациентов. На контаминацию ВГА были обследованы продукты и проведено отслеживание цепочки поставщиков. Из 165 пациентов в десяти штатах 69 (42%) были госпитализированы, у двух развился фульминантный гепатит, одному потребовалась пересадка печени; летальных случаев не было. Случаи заболевания регистрировали с 31 марта по 12 августа 2013 г. Средний возраст пациентов составил 47 лет (IQR 35–58), 55% пациентов (n=91) были женщины. 153 пациентов (93%) подтвердили употребление в пищу продукта В от поставщика А. У 40 пациентов (24%) продукт В хранился в морозильных камерах, и 113 (68%) приобрели данный продукт у поставщика А. Генотип IВ ВГА, нехарактерный для Американского континента, был выделен от 117 заболевших. В продукте В были выявлены зерна граната, импортированные из Турции,

где генотип IВ широко распространен. В самом продукте В ВГА обнаружен не был.

Интерпретация: импортированные замороженные зерна граната были предположены в качестве фактора инфицирования на основании эпидемиологических данных, генетического анализа клинических образцов и отслеживания продуктов. Продукт В был удален из магазинов и отозван у поставщиков, общественность оповестили не употреблять продукт В и была проведена иммунопрофилактика вакциной против гепатита А и иммуноглобулином.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о том, что современные методы работы медицинских служб позволяют быстро выявлять и контролировать случаи ГА, связанные с завозными продуктами. Иммунопрофилактика позволяет успешно предотвращать ГА, если выявлен фактор инфицирования. Ввоз в страну продуктов питания в сочетании со снижением популяционного иммунитета к ВГА может привести к необходимости применения этих мер и в будущем.

Быстрый и чувствительный метод выявления геномов вирусов гепатита А, В, С, D и E

Rapid and sensitive approach to simultaneous detection of genomes of hepatitis A, B, C, D and E viruses.

Kodani M, Mixson-Hayden T, Drobeniuc J, Kamili S.

J Clin Virol. 2014 Oct; 61(2):260-4. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.027. Epub 2014 Jul 5.

Пять вирусов являются этиологическими агентами вирусного гепатита. Выявление нуклеиновых кислот (NAT) остается золотым стандартом диагностики этих инфекций. Методы NAT разработаны для всех вирусов, вызывающих гепатит, однако NAT-тесты для одновременного выявления всех пяти вирусов отсутствуют. Авторы разработали тесты TaqMan в формате чипа (TAC) для выявления РНК ВГА, ДНК ВГВ, РНК ВГС, РНК ВГD и РНК ВГЕ. Оценку чувствитель-

ности и специфичности нового теста проводили методом тестирования 329 клинических образцов, охарактеризованных в тестах NAT.

Все образцы, позитивные в NAT по ВГС (n=32), ВГД (n=28) и ВГЕ (n=14) были также положительными в тесте ТАС (чувствительность — 100%). Сорок три из 46 образцов, положительных в NAT по ВГА, были также положительными в ТАС (чувствительность — 94%), и 36 из 39 образцов, положительных в NAT по ВГВ, были положительными (чувствительность — 92%). При тестировании отрицательных в NAT образцов не были выявлены ложноположительные случаи определения ВГВ (n=32), ВГС (n=36), ВГД (n=30) и ВГЕ (n=31) (специфичность — 100%), при этом только 38 из 41 образца, отрицательных по ВГА в NAT, оказались отрицательными в тесте ТАС (специфичность — 93%).

Заключение: результаты теста ТАС согласуются с индивидуальными тестами NAT для выявления геномов вирусов гепатитов А–Е и могут применяться для их одновременного выявления. Тест ТАС имеет потенциал для применения в службе надзора за гепатитами, для скрининга донорских образцов и при расшифровке вспышек. Более широкая доступность тестов, основанных на ТАС, позволит разрабатывать новые тесты для оптимизации надзора за случаями острого гепатита и других задач, при решении которых необходимо быстрое выявление нескольких патогенов.

Вирус гепатита Е: хроническая инфекция, внепеченочные проявления и терапия

Hepatitis E virus: Chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment.

Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J.

Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014 Aug 20. pii: S2210-7401(14)00167-3. doi: 10.1016/j.clinre.2014.07.005. [Epub ahead of print].

Вирус гепатита Е (ВГЕ) распространен по всему миру. За последнее десятилетие произошел прогресс в понимании этой инфекции, были выявлены несколько резервуаров и путей передачи. ВГЕ-инфекция является ускользающим от диагностики заболеванием по причине недостаточной чувствительности серологических тестов, однако применение методов молекулярной ди-

агностики улучшило ситуацию. ВГЕ-инфекция обычно является острым самопрекращающимся заболеванием, однако описаны случаи хронической инфекции, быстро прогрессирующей в цирроз у взрослых и детей — реципиентов трансплантации органов. ВГЕ-инфекция принимает хроническое течение у 60% инфицированных ВГЕ пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов. ВГЕ также может приводить к развитию внепеченочных проявлений, таких как неврологические симптомы и поражение почек. Снижение иммуносупрессии у пациентов трансплантологии может приводить к элиминации ВГЕ у трети пациентов с хроническим гепатитом. Антивирусная терапия, например, пегилированным интерфероном и рибавирином эффективна в отношении ВГЕ.

Заключение: в последнее десятилетие получены данные о патогенезе, клинике и терапии хронической ВГЕ-инфекции.

ВГЕ-инфекция у поросят: значение материнских антител

Early-life hepatitis e infection in pigs: the importance of maternally-derived antibodies.

Andraud M, Casas M, PAVIO N, Rose N.

PLoS One. 2014 Aug 21; 9(8):e105527. doi: 10.1371/journal.pone.0105527. eCollection 2014.

Пассивный иммунитет (ПИ), приобретаемый с молозивом, необходим для защиты поросят от патогенов. Материнские антитела (МА) снижают интенсивность передачи патогенов за счет уменьшения выделения патогена и/или количества восприимчивых животных. Однако очень мало данных об уровне защиты от заражения, обеспечиваемом ПИ. Авторы разработали оригинальную модель для оценки параметров, определяющих передачу инфекционных агентов при наличии или отсутствии ПИ. Данная эпидемиологическая модель объясняет распределение длительности ПИ и двух движущих сил инфекции в зависимости от серологического статуса животного после поедания молозива. Для оценки параметров использовали Байесов метод (алгоритм Метрополиса–Гастингса). Влияние ПИ на распространение вируса гепатита Е (ВГЕ) среди поросят оценивали с использованием динамических серологических данных с шести свиноферм. Было выявлено значительное влияние

ПИ, эффективность передачи была примерно в 13 раз ниже среди поросят с материнскими антителами по сравнению с полностью восприимчивыми животными (интервал: 5–21). Средний возраст без инфекции на фермах варьировал от 8,7 до 13,8 недели, за исключением одной фермы. На данной ферме наблюдали другой серологический профиль — относительно небольшая доля животных, перенесших инфекцию (50% к возрасту забоя), несмотря на сходную долю особей с ПИ после поедания молозива. Полученные результаты свидетельствуют о том, что возраст, в котором происходит инфицирование ВГЕ свиней, определяется не только долей животных с ПИ, но и практикой содержания животных (смешение поросят после отделения от свиноматки) и санитарными условиями.

Заключение: оригинальный метод, представленный в статье, учитывающий динамические серологические данные, продемонстрировал влияние МА на передачу инфекционных агентов.

Высокий уровень консервативности вируса гепатита В во время иммунотолерантной фазы выявлен в семейных очагах хронической ВГВ-инфекции методами глубокого секвенирования и филогенетического анализа

Hepatitis B virus depicts a high degree of conservation during the immune-tolerant phase in familiarly transmitted chronic hepatitis B infection: deep-sequencing and phylogenetic analysis.

Sede M, Lopez-Ledesma M, Frider B, Pozzati M, Campos RH, Flichman D, Quarleri J.

J Viral Hepat. 2014 Sep; 21(9):650-661. doi: 10.1111/jvh.12196. Epub 2013 Nov 6.

При внутрисемейной передаче ВГВ вирус, обладающий одинаковыми характеристиками, взаимодействует с разными иммунными системами, что может приводить к появлению разных мутаций, направленных на ускользание от иммунного ответа. Авторы в динамике наблюдали генетическую изменчивость ВГВ при случаях внутрисемейной передачи с помощью филогенетического и мутационного анализа геномных последовательностей ВГВ, в том числе впервые с использованием метода глубокого секвенирования. Также

анализировали серологический профиль HBeAg/анти-HBe и изменчивость эпитопов капсидного белка ВГВ. Данные были получены для случаев внутрисемейной передачи ВГВ генотипа D1, подтвержденных филогенетическим анализом. Изоляты ВГВ продемонстрировали высокую степень генетической консервативности (~99%) на протяжении более 20 лет, когда пациенты были постоянно положительными по HBeAg и имели нормальные уровни трансаминаз. Высокая степень сходства сохранялась и у детей, инфекция у которых также находилась в иммунотолерантной фазе. Сходство изолятов значительно уменьшилось ($p=0,02$) после исчезновения у матери HBeAg (фаза иммунологического клиренса). По данным глубокого секвенирования количественное соотношение вариантов вируса, несущих замены в базальном промоторе core (BCP) (A1762T, G1764A; A1766C; T1773C; 8-bp делеция и др.) и в ргсоре (G1896A), у членов семьи было разным на протяжении периода наблюдения. Однако только замены в изоляте ВГВ от матери несли аминокислотные замены в капсидном белке, ослаблявшие их связывание с МНС-II.

Заключение: при внутрисемейной передаче ВГВ сохраняет высокую степень генетической консервативности на протяжении иммунотолерантной фазы, однако в фазу иммунологического клиренса мутации возникают гораздо чаще. Анализ мутаций в BCP и ргсоре ВГВ после внутрисемейной передачи способствует лучшему пониманию динамики их возникновения.

Влияние иммунизации против гепатита В на предотвращение передачи ВГВ от матери ребенку и иммунный ответ новорожденного на вакцинацию

Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine.

Zhang L, Gui XE, Teter C, Zhong H, Pang Z, Ding L, Li F, Zhou Y, Zhang L.

Vaccine. 2014 Sep 17. pii: S0264-410X(14)01242-0. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.078. [Epub ahead of print].

Сочетанное применение анти-ВГВ иммуноглобулина (HBIG) и вакцины против гепатита В (ГВ) позволяет эффективно предотвращать перинаталь-

ную передачу ВГВ. С внедрением программ массовой вакцинации против ГВ поствакцинальные анти-НВс стали часто встречаться у беременных женщин, при этом материнские анти-НВс способны проходить через плаценту. С 2008 по 2013 год проводили исследование для определения влияния иммунизации против ГВ на предотвращение передачи ВГВ от матери ребенку и на иммунный ответ новорожденных на вакцину против ГВ. Проспективное исследование проводили в Китае в 15 центрах. В исследовании участвовали НВсAg-положительные беременные женщины и их дети в возрасте 8–12 месяцев, получившие иммунопрофилактику; все участники тестировались на маркеры ГВ (НВсAg, анти-НВс, НВеAg, анти-НВе и анти-НВс). Дородовое введение НВиг выполнялось НВсAg-положительным беременным женщинам по их желанию. Также в исследовании были включены НВсAg-отрицательные беременные женщины и их дети в возрасте 7–24 месяцев, получившие курс вакцинации против ГВ. Всего были обследованы 1202 НВсAg-положительные матери и их дети в возрасте 8–12 месяцев; 40 детей оказались положительными по НВсAg, т. е. частота неудачи иммунопрофилактики составила 3,3%. Все дети, не ответившие на иммунопрофилактику, были рождены от НВеAg-положительных матерей с ДНК ВГВ $\geq 6 \log_{10}$ копий/мл. Среди НВеAg-положительных матерей частота неудачи иммунопрофилактики у детей была достоверно ниже в группе получивших вакцину и НВиг, 7,9% (29/367) по сравнению с группой получивших только вакцину 16,9% (11/65), $p=0,021$. Частота неудачи иммунопрофилактики у детей не зависела от того, получала ли женщина до родов НВиг или нет (10,3% (10/97) против 9,0% (30/335), $p=0,685$). Частота выявления анти-НВс составила 56,3% (3883/6899) среди НВсAg-отрицательных беременных женщин и 94,2% — в пуповинной крови у анти-НВс-положительных матерей. После завершения курса вакцинации против ГВ частота выявления анти-НВс среди детей, рожденных от матерей с титрами анти-НВс <10 МЕ/л, 10–500 МЕ/л и ≥ 500 МЕ/л составляла 90,3% (168/186), 90% (219/242) и 80,2% (89/111) соответственно, $p=0,011$. Средние титры анти-НВс (МЕ/л) среди детей их этих трех групп составили 344,2, 231,9 и 161,1 соответственно, $p=0,020$.

Заключение: сочетанное применение НВиг и вакцины против ГВ позволяет эффективно предотвращать передачу ВГВ от матери ребенку,

однако ни одного случая инфекции не было выявлено у вакцинированных детей, рожденных от НВеAg-отрицательных матерей, независимо от того, вводили им НВиг после рождения или нет. Введение НВиг до родов не оказывает влияния на предотвращение вертикальной передачи ВГВ. Высокие титры материнских анти-НВс в результате трансплацентарного перехода антител способны ослаблять иммунный ответ новорожденных на вакцинацию против ГВ.

Инфекционность компонентов крови доноров со скрытой ВГВ-инфекцией – результаты Австралийской ретроспективной программы

Infectivity of blood components from donors with occult hepatitis B infection — results from an Australian lookback programme.

Seed CR, Maloney R, Kiely P, Bell B, Keller AJ, Pink J; the Blood Service Medical Services Lookback Team.

Vox Sang. 2014 Sep 19. doi: 10.1111/vox.12198. [Epub ahead of print].

Ранее было показано, что переливаемые компоненты крови от доноров со скрытой ВГВ-инфекцией (ОВИ) являются потенциально инфекционными. В данной работе представлены результаты Австралийской ретроспективной программы для периода после начала выявления ВГВ в тестах NAT в индивидуальных донорских образцах (июль 2010 г.) и даны оценочные значения частоты передачи ВГВ для двух категорий доноров с подтвержденной ОВИ и неопределенным результатом по ВГВ (реактивные по анти-НВс с неподтвержденным результатом в дискриминаторном тесте NAT). Частоту передачи ВГВ определяли в зависимости от категории доноров и типа перелитого компонента на основании частоты выявления анти-НВс у реципиентов с поправкой на распространенность этого маркера в общей популяции. За вычетом популяционного уровня распространенности анти-НВс частота передачи ВГВ (для всех компонентов крови) с нижним и верхним пределами составила 0,85% (0,00–2,35%) для доноров с ОВИ, 2,83% (1,23–4,33%) — для доноров с неопределенным результатом по ВГВ и 1,81% (0,21–3,31%) всего (для доноров с ОВИ неопределенным результатом). Средняя скорректированная

частота передачи была выше (но недостоверно статистически) для плазмы (3,01%) по сравнению с эритроцитарной массой (2,86%), при этом не были выявлены случаи передачи ВГС с криопреципитатом или тромбоцитами (0% для обоих компонентов).

Заключение: полученные данные свидетельствуют о редкой (0,2–3,3%), но существующей передаче ВГС от доноров с ОВИ и подтверждают, что переливание некоторых компонентов крови доноров с ОВИ, в том числе отрицательных в индивидуальных тестах NAT, может приводить к посттрансфузионной передаче ВГС.

Анализ эволюции и структуры вирусной популяции в организме хозяина при хроническом гепатите С по результатам глубокого секвенирования

Analysis of the evolution and structure of a complex intra-host viral population in chronic Hepatitis C mapped by ultra-deep pyrosequencing.

Palmer BA, Dimitrova Z, Skums P, Crosbie O, Kenny-Walsh E, Fanning LJ.

J Virol. 2014 Sep 17. pii: JVI.01732-14. [Epub ahead of print].

ВГС вызывает хроническую инфекцию у 50–80% инфицированных лиц. Изменчивость гипервариабельного участка 1 (HVR1) часто анализируют для понимания механизмов адаптации ВГС при хронической инфекции, однако динамические изменения и персистенция вирусных субпопуляций в организме слабо изучены. Авторы с помощью метода ультраглубокого пиросеквенирования (UDPS) картировали гетерогенность вирусной популяции у одного пациента на протяжении 9,6 года хронической инфекции генотипа ВГС 4а. Информированную коррекцию ошибок первичных данных UDPS проводили с помощью набора хронологически соответствующих клональных данных. Полученный набор данных продемонстрировал присутствие минорных рекомбинантных вариантов на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на значительную роль рекомбинации в изменчивости ВГС. Полученные данные свидетельствуют о возможности одновременного инфицирования гепатоцита несколькими вирусами, однако фитнес дочерних рекомбинантных вирионов слишком невысок для того, чтобы

они составили конкуренцию родительским вариантам. Субпопуляции родительских геномов, давших начало рекомбинантам, отражают состояние динамического виroma, в котором субпопуляции вариантов конкурируют. Кроме того, авторами получено прямое свидетельство роста субдоминантных популяций в доминантные при отсутствии выраженного гуморального иммунного ответа. Анализ данных ультраглубокого пиросеквенирования вирусных ампликонов зачастую проводится с использованием программ, неоптимизированных для анализа ампликонов, допускающих случайное распределение ошибок секвенирования и направленных на достижение максимальной специфичности в ущерб чувствительности. Подобный анализ также осложняется наличием гипервариабельных участков.

Заключение: в данном исследовании авторы использовали набор хронологически скорректированных референсных последовательностей для алгоритмов коррекции ошибок. Благодаря этому методу стало возможным: (1) выявить неоднократные события внутрисубгенотипической рекомбинации ВГС на границе E1/E2 (феномен, редко описываемый в литературе) и (2) выявить динамический квазивидовой состав виroma. Параллельно с UDPS было показано совпадение выявления связанных с IgG вирионов с исчезновением определенных вирусных субпопуляций.

Генотип 3а вируса гепатита С: генотип который не лечится легко

Hepatitis C virus genotype 3: a genotype that is not 'easy-to-treat'

Buti M, Esteban R.

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep 15:1–11. [Epub ahead of print].

Эффективность антивирусной терапии зависит от того, какой из семи генотипов (1–7) вируса гепатита С (ВГС) вызвал инфекцию. Обычно клиницисты рассматривают генотипы 2 и 3 как «легко излечимые»: комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином дает устойчивый вирусологический ответ примерно у 40–50% пациентов с генотипом 1 по сравнению с 80% для объединенных данных по генотипам 2 и 3 (такое объединение является

стандартной практикой в клинических исследованиях). Однако частота устойчивого вирусологического ответа оказывается ниже в некоторых подгруппах пациентов с генотипом 3 по сравнению с пациентами с генотипом 2 или общей популяцией лиц с ВГС-инфекцией.

Заключение: в данном обзоре приводятся доказательства роли вирусологических факторов (исходной вирусной нагрузки и быстрого вирусологического ответа) и факторов организма (стеатоза и фиброза, метаболического синдрома, генетического полиморфизма и расовой принадлежности) в варьировании успешности терапии ВГС-инфекции 3 генотипа.

Индийский субконтинент оказался местом происхождения 3а генотипа вируса гепатита С по результатам Байесовой эволюционной реконструкции

Identification of Indian sub-continent as hotspot for HCV genotype 3a origin by Bayesian evolutionary reconstruction.

Choudhary MC, Natarajan V, Pandey P, Gupta E, Sharma S, Tripathi R, Kumar MS, Kazim SN, Sarin SK.

Infect Genet Evol. 2014 Sep 16;28C:87-94. doi: 10.1016/j.meegid.2014.09.009. [Epub ahead of print].

Исследования по эволюции вируса гепатита С (ВГС) в настоящее время основываются на анализе последовательностей участков Core, E1/E2 и/или NS5b вирусного генома, при этом анализу полного генома уделяется мало внимания. Авторы анализировали полноразмерные геномные последовательности 3а генотипа ВГС индийского происхождения в сравнении с последовательностями из других частей мира. Выполняли сравнительный анализ 9 последовательностей ВГС индийского происхождения и 46 последовательностей из других стран с использованием байесовского анализа методом Монте-Карло с цепями Маркова (Bayesian MCMC) для определения скорости эволюции и расчета молекулярных часов. При анализе полногеномных последовательностей были выявлены два гипервариабельных участка в области E2 — HVR496 и HVR576, с изменчивой вставкой длиной 5–8 аминокислотных остатков и предполагаемым сайтом N-гликозилирования. Филогенетиче-

ский анализ показал разделение на две клады: клада-1, соответствующая 3а субгенотипу и клада-2, соответствующая остальным субгенотипу 3 генотипа. Дивергенция в кладе-2 произошла раньше по сравнению с кладой-1. В кладе-1 первыми отделились последовательности 3а генотипа индийского происхождения (~99 лет назад). Байесовский анализ показал увеличение эффективного числа заражений между 1940 и 1990-ми годами с последующим постепенным снижением после 2000 г.

Заключение: по-видимому, 3а генотип происходит из Индии и в дальнейшем распространился в Великобритании в середине 1940-х годов, в период обретения Индией независимости и второй мировой войны.

Распространенность мутаций, связанных с лекарственной резистентностью к препаратам прямого действия, направленным против ВГС

Effect of drug-resistance mutations on antiviral agents in HCV patients.

Liu Y, Cai Q, Li Z, Shao X, Luo Q, Zhang X, Zhao Z.

Antivir Ther. 2014 Sep 15. doi: 10.3851/IMP2852. [Epub ahead of print].

Генетический полиморфизм ВГС является причиной резистентности к противовирусным препаратам прямого действия (DAA). Авторы амплифицировали методом ПЦР участки вирусного генома NS3, NS5A и NS5B для определения распространенности мутаций, связанных с развитием лекарственной резистентности. Частота выявления мутаций у пациентов варьировала в зависимости от генотипа вируса. Значимая с точки зрения развития резистентности мутация A156S была выявлена у 18,33% пациентов с ВГС 1b генотипа и у 64,28% пациентов с ВГС 2a генотипа. У пациентов с ВГС 6a генотипа частота выявления мутации Q80K составила 95,45%, а мутации V170I — 100%. Различия по распространенности четырех мутаций (M36L, Q80K, A156S, V170I) между группами пациентов с разными генотипами были статистически достоверными ($p < 0,05$). Замена Q30R была выявлена у 116 (72,5%) пациентов с генотипом ВГС 1b и 6a, замена L31M была выявлена у 16 пациентов, в том числе у 12 — с ВГС 2a генотипа и у 4 — с ВГС 6a

генотипа, замена H58P присутствовала у 42,5% (68/160) пациентов с перечисленными выше генотипами, замена Y93C была выявлена только у пациентов, инфицированных ВГС 2а генотипа (n=9). В участке NS5B ВГС были выявлены только несколько мутаций, приводящих к резистентности, в том числе C316N и S282T.

Заключение: доминантные мутации, связанные с резистентностью ВГС к ДАА, широко распространены в Китае среди пациентов, не получавших терапию этими препаратами. Распространенность и спектр таких мутаций варьируют в зависимости от генотипа ВГС.

Клиническое течение инфекции и тканевой тропизм неприматных ВГС-подобных гепацивирусов

Clinical course of infection and viral tissue tropism of hepatitis C virus-like non-primate hepaciviruses.

Pfaender S, Cavalleri JM, Walter S, Doerrbecker J, Campana B, Brown RJ, Burbelo PD, Postel A, Hahn K, Kusuma A, Riebesehl N, Baumgärtner W, Becher P, Heim MH, Pietschmann T, Feige K, Steinmann E.

Hepatology. 2014 Sep 12. doi: 10.1002/hep.27440. [Epub ahead of print]

Для ВГС характерен очень узкий видовой и тканевой тропизм, вирус способен эффективно реплицироваться только в организме человека и шимпанзе. Недавно были описаны вирусы некоторых видов животных, близкие ВГС. Среди этих новых вирусов наиболее близким ВГС оказался неприматный гепацивирус (NPHV), вы-

зывающий инфекцию у лошадей. Авторы проанализировали распространенность NPHV среди лошадей в северной Германии, описали клиническое течение инфекции и тканевой тропизм вируса, для того чтобы оценить пригодность близкого ВГС вируса лошадей в качестве модели ВГС-инфекции. Было установлено, что примерно 31,4% из 433 имеют антитела к NPHV и около 2,5% положительны по вирусной РНК. Функциональный анализ печени не выявил поражения печени у 7 из 11 инфицированных лошадей. Однако у 3 лошадей были слегка повышены сывороточные уровни γ -глутамилтрансферазы (GGT), а у 1 лошади отмечали значительно повышенные уровни GGT. Кроме того, авторы наблюдали у лошадей элиминацию инфекции, совпавшую по времени с появлением антител к белку NS3 вируса и кратковременным подъемом сывороточных уровней печеночных ферментов, свидетельствующих о воспалении в печени. У других лошадей отмечали хроническую инфекцию, при которой на протяжении более 6 месяцев одновременно присутствовали вирусная РНК и анти-NS3. Для определения тропизма вируса исследовали разные ткани и органы от одной NPHV-положительной лошади с помощью количественной ОТ-ПЦР и флуоресцентной гибридизации *in situ*. РНК NPHV преимущественно выявляли в печени и в меньших концентрациях в других органах.

Заключение: сходно с ВГС-инфекцией у людей, NPHV способен вызывать острую и хроническую инфекцию у лошадей, при этом вирусная РНК выявляется преимущественно в печени.

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).