

ISSN 2070-7916

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

В мире вирусных гепатитов

Главный редактор

М.И. Михайлов

Заместители главного редактора

И.А. Морозов

Л.Ю. Ильченко

Издательская группа

С.А. Кичатов

И.В. Гордейчук

Секретарь

М.А. Букина

Редакционная коллегия

Е.В. Винницкая (Москва)

О.О. Знойко (Москва)

А.Н. Каира (Московская область)

А.В. Козлова (Москва)

О.В. Корочкина (Нижний Новгород)

М.К. Мамедов (Азербайджан, Баку)

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

В.Г. Морозов (Самара)

С.Л. Мукомолов (Санкт-Петербург)

В.И. Покровский (Москва)

В.В. Романенко (Екатеринбург)

Т.А. Семененко (Москва)

Е.В. Эсауленко (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

А.К. Амброзайтис (Литва, Вильнюс)

А.Г. Анджапаридзе (Грузия, Тбилиси)

Н.П. Блохина (Россия, Москва)

Э.Ш. Боцвадзе (Грузия, Тбилиси)

С.О. Вязов (Россия, Германия, Эссен)

Б.А. Герасун (Украина, Львов)

Н.И. Громова (Москва)

Ж.А. Дробенюк (США, Атланта)

С.В. Жаворонок (Республика Беларусь, Гомель)

И.А. Карпов (Республика Беларусь, Минск)

А.А. Ключарева (Республика Беларусь, Минск)

Ю.Ю. Кусов (Германия, Любек)

К.К. Кюрегян (Россия, Москва)

Л. Магниус (Швеция, Стокгольм)

Г. Мироджов (Таджикистан, Душанбе)

Е.Ю. Малинникова (Россия, Москва)

Х. Нордер (Швеция, Стокгольм)

М. Рогендорф (Германия, Эссен)

Д. Шувал (Израиль, Иерусалим)

Содержание

Заметки главного редактора	4
<i>М.И. Михайлов</i>	

Лекции и обзоры

Вакцины против гепатита Е. Разработка, производство, клинические испытания	6
<i>И.В. Гордейчук</i>	

Оригинальные исследования

Современная система эпидемиологического надзора и профилактика гепатита Е	20
<i>Е.Ю. Малинникова, А.Д. Поляков, М.И. Михайлов</i>	
Эпидемический процесс гепатита В среди совместно проживающих лиц	30
<i>Н.Д. Коломиец, Т.Н. Светогор, А.А. Ключарева, Е.Л. Гасич, Н.П. Жукова, В.Ф. Еремин, Н.Н. Левшина, О.Н. Романова, Я.И. Зинович, В.В. Пашкович</i>	

Обмен опытом

Опыт противовирусной терапии острого гепатита В	38
<i>Ю.П. Зубков, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко</i>	

Редакционная заметка

Опасности в открытии новых патогенов: источником нового парвовирусоподобного гибридного генома оказались колонки для выделения нуклеиновых кислот	43
<i>S.N. Naccache, A.L. Greninger, D. Lee, L.L. Coffey, T. Phan, A. Rein-Weston, A. Aronsohn, J. Hackett-Jr., E.L. Delwart, C.Y. Chiu</i>	

Описание вспышек гепатитов А и Е (осенне-зимний период 2014 г.)	44
<i>С.А. Солонин</i>	

Рефераты статей	46
------------------------------	----

Информация о предстоящих конференциях	52
--	----

Contents

Notes of the editor-in-chief	4
<i>M.I. Mikhailov</i>	
<hr/>	
Lectures and reviews	
Vaccines against hepatitis E. Development, production, clinical trials	6
<i>I.V. Gordeychuk</i>	
<hr/>	
Original studies	
Modern system of the epidemiological surveillance and prevention of hepatitis E	20
<i>E.Yu. Malinnikova, A.D. Polyakov, M.I. Mikhailov</i>	
Epidemic process of hepatitis B among persons living together	30
<i>N.D. Kolomic, T.N. Svetogor, A.A. Klyuchareva, E.L. Gasich, N.P. Zhukov, V.F. Eremin, N.N. Levshina, O.N. Romanova, Y.I. Zinovich, V.V. Pashkovich</i>	
<hr/>	
Exchange of experience	
Antiviral treatment practice of acute hepatitis B	38
<i>Y.P. Zubkov, L.I. Melnikova, L.Yu. Ilchenko</i>	
<hr/>	
Editorial	
The perils of pathogen discovery: origin of a novel parvovirus-like hybrid genome traced to nucleic acid extraction spin columns	43
<i>S.N. Naccache, A.L. Greninger, D. Lee, L.L. Coffey, T. Phan, A. Rein-Weston, A. Aronsohn, J. Hackett-Jr., E.L. Delwart, C.Y. Chiu</i>	
<hr/>	
Descriptions of outbreaks of viral hepatitis A and E (autumn-winter 2014)	44
<i>S.A. Solonin</i>	
<hr/>	
Abstracts of latest articles	46
<hr/>	
Upcoming events	52

Заметки главного редактора

Глубокоуважаемый читатель!

Перед вами заключительный четвертый номер нашего журнала за 2014 год. В этом году произошло много интересных событий в мире вирусных гепатитов. Прежде всего, необходимо отметить прогресс в терапии хронического гепатита С. Приход новой эры — так называемой «безынтерфероновой терапии» позволяет с оптимизмом смотреть в будущее. В апреле 2014 г. на Европейском конгрессе по изучению печени в Лондоне несколько фирм представили результаты разработок и клинических испытаний новых лекарственных препаратов. Их высокая эффективность вселяет оптимизм в больных хроническим гепатитом С и врачей, проводящих их лечение. И даже, несмотря на очень высокую стоимость лечения, можно надеяться на успех в борьбе с этим заболеванием.

В 2014 г. появилось много интересных работ в области изучения вирусных гепатитов. Анализ числа научных публикаций, представленных в поисковой системе PubMed, свидетельствует о значимости вирусных гепатитов как в целом, так и по отдельным нозологическим формам. Так, за 11 месяцев 2014 г. было опубликовано 9165 работ, что превосходило прошлые годы. Особенно значительно увеличилось число публикаций по проблеме гепатита Е. За 11 месяцев 2014 г. этому гепатиту посвящено 337 публикаций, тогда как за весь предыдущий год вышло из печати 269. Удвоение публикационной активности по гепатиту Е произошло всего за 5 лет. На наш взгляд, это связано с регистрацией местных случаев гепатита Е в регионах, ранее считавшихся неэндемичными. Развитие случаев хронического гепатита после острой инфекции полностью изменили наше представление о способности энтеральных вирусных гепатитов к хронизации. Кроме того, наличие животных как резервуара вируса гепатита Е определяет направление исследований этой инфекции.

В этом номере журнала также представлены две работы, посвященные гепатиту Е. Первая — обзорная статья «Вакцины против гепатита Е. Разработка, производство, испытания», на-

писанная сотрудником «Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им М.П. Чумакова» РАМН И.В. Гордейчуком. В обзоре обобщены современные данные о методических подходах по созданию вакцины, которые используются при разработке этих профилактических препаратов. Продемонстрирована эффективность созданных вакцин. И, пожалуй, что наиболее ценно, поставлены вопросы, которые необходимо решить разработчикам вакцины против гепатита Е.

Вторая статья посвящена не менее актуальному вопросу — современной системе эпидемиологического надзора и профилактики гепатита Е. Сегодня можно говорить о начале становления стратегии эпиднадзора за гепатитом Е на территориях, неэндемичных по этой инфекции. Исходя из этого, можно отметить, что статья, подготовленная сотрудниками Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им М.П. Чумакова РАМН Е.Ю. Малинниковой, М.И. Михайловым и главным санитарным врачом Белгородской области А.Д. Поляковым, носит пионерский характер. Разработанная система профилактики основана на фактических данных, полученных в различных регионах России, и в том числе Белгородской области — первого анклава по гепатиту Е на территории нашей страны.

2014 год — год пятидесятилетия с момента обнаружения «Австралийского антигена» — HBsAg. Это событие можно считать началом современного этапа изучения вирусных гепатитов — этиологической расшифровки многообразия вирусных гепатитов. Именно это базовое открытие позволило приступить к созданию вакцины против гепатита В, разработать эффективную тактику и стратегию борьбы с этой инфекцией. Мы всегда будем помнить Б. Бламберга, получившего Нобелевскую премию за эти исследования.

Несмотря на огромный прогресс в изучении гепатита В, до сих пор остается много нерешенных вопросов, связанных с этим заболеванием. В этом номере журнала представлена статья наших белорусских коллег Н.Д. Коломиец, Т.Н. Светогор,

А.А. Ключаревой, Е.Л. Гасич, Н.П. Жуковой, В.Ф. Еремина, Н.Н. Левшина, О.Н. Романовой, Я.И. Зинович, В.В. Пашкович «Эпидемический процесс гепатита В среди совместно проживающих лиц». При изучении реализации передачи вируса гепатита В в семейных очагах до сих остается много нерешенных вопросов. Основываясь на исследовании 238 семейных очагов гепатита В, авторы рассматривают интенсивность распространения инфекции. Основные выводы работы сводятся к следующему:

в Республике Беларусь активность эпидемического процесса ВГВ инфекции (хронические формы) сохраняется умеренная тенденция к росту (1%);

в очаге инфекции с целью предупреждения распространения HBV среди контактных лиц необходимо уделять повышенное внимание соблюдению санитарно-гигиенических, дезинфекционных мероприятий, прохождению контактными лицами клинико-лабораторного обследования и последующей вакцинации против HBV.

Гепатиту В также посвящена и работа Ю.П. Зубкова, Л.И. Мельниковой и Л.Ю. Ильченко «Опыт противовирусной терапии острого гепатита В». Традиционно в нашем журнале мы приводим интересные клинические наблюдения. Представлено наблюдение острого, безжелтушного варианта вирусного гепатита В затяжного течения, с высоким риском исхода в хронический процесс. Применение энтекавира (бараклюд, Bristol-Myers Squibb) — препарата с прямым противовирусным действием — привело к исчезновению клинико-лабораторных признаков гепатита, HBV DNA и элиминации HBsAg.

Хочу обратить особое внимание на небольшую заметку, информирующую вас о том, что результаты открытия нового вируса (PHV), ассоциированного с серонегативным (не А–Е) гепатитом (см. «В мире вирусных гепатитов» № 2, 2014), оказались ложными. Первично позитивные результаты глубокого секвенирования обнаруженных последовательностей ДНК были связаны с лабораторным контаминантом, а не истинным инфекционным агентом. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательной оценки специфичности получаемых результатов.

В дополнение к обзорным работам и оригинальным исследованиям в журнале имеются традиционные рубрики: описание вспышек вирусных гепатитов; рефераты статей, посвященных различным аспектам изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эпидемиологии, профилактики и лечения вирусных гепатитов; информация о предстоящих конференциях.

Вероятней всего, вы будете читать этот номер журнала «В мире вирусных гепатитов» в наступившем 2015 г. Несомненно, 2015 г. принесет много новой информации в области изучения вирусных гепатитов. О последних достижениях мы узнаем на традиционной конференции «Вирусные гепатиты и заболевания печени», которая состоится 26–28 июня 2015 г. в Берлине. Традиционно мы осветим это событие на страницах журнала.

Редакционная коллегия нашего журнала надеется на активность наших читателей. Мы с нетерпением ждем ваши работы и предложения.

Михаил Михайлов

Вакцины против гепатита E. Разработка, производство, клинические испытания

Гордейчук И.В.

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

Резюме. В данном обзоре обобщены данные о белках-кандидатах для производства вакцины против гепатита E, экспрессированных в бактериальных клетках, клетках насекомых и растений, с описанием технологии производства вакцин, прошедших клинические испытания, а также результаты доклинических и клинических исследований их иммуногенности и эффективности.

Ключевые слова: вакцина против гепатита E, разработка вакцины, доклинические исследования.

Vaccines against hepatitis E. Development, production, clinical trials

Gordeychuk I.V.

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

Abstract. This review summarizes available data on hepatitis E virus vaccine candidate proteins expressed in bacterial, mammalian, insect and plant cells. Technologies of vaccine production and results of preclinical and clinical trials assessing their immunogenicity and effectiveness are also presented.

Key words: hepatitis E vaccine, vaccine development, preclinical trials.

Введение

Инфекция, вызываемая вирусом гепатита E (ВГЕ), является одной из основных причин заболеваемости гепатитом в эндемичных регионах Азии, Ближнего Востока и Африки, однако в последние годы также описаны вспышки заболевания на неэндемичных территориях, включая Российскую Федерацию (РФ). Резервуаром ВГЕ на неэндемичных территориях являются дикие и домашние животные, в частности свиньи. Попадание фекалий инфицированных животных в воду приводит к вспышечной заболеваемости с вовлечением в эпидемический процесс большого количества восприимчивых лиц. Наиболее адекватной мерой специфической профилактики ВГЕ в этих условиях является вакцинация групп риска, а также животных, формирующих резервуар вируса.

В 2007 г. М. Shrestha и соавт. провели исследования рекомбинантной вакцины против ВГЕ в Непале. Эффективность данной вакцины после трехкратной иммунизации по результатам двухлетнего наблюдения составила $\approx 95\%$ [1], однако в дальнейшем прогресса в разработке этой вакцины не наблюдалось.

В 2010 г. F. Zhu и соавт. оценивали эффективность рекомбинантной вакцины HEV 239на более чем 100 000 здоровых взрослых лиц из китайской провинции Цзянсу — региона, эндемичного по ВГЕ. После введения третьей дозы вакцины у 100% вакцинированных наблюдалась выработка антител против ВГЕ, при этом у привитых лиц в течение года наблюдения не было зарегистрировано случаев гепатита [2]. В настоящее время данная вакцина одобрена только китайской Государственной службой надзора за пищей и лекарствами — организацией, не по-

лучившей сертификат ВОЗ для регулирования и надзора за производством вакцин. Таким образом, использование данной вакцины за пределами КНР в настоящее время невозможно [3].

Эпидемиологические особенности распространения ВГЕ-инфекции во многом зависят от генотипа (ГТ) вируса. ВГЕ ГТ1 и ГТ2 инфицируют только человека и вызывают эпидемии в эндемичных регионах, при этом источником инфекции на эндемичных территориях являются инфицированные лица. ВГЕГТ3 и ГТ4 инфицируют как человека, так и некоторых животных и вызывают вспышки заболевания на неэндемичных территориях. Основными ГТ ВГЕ, циркулирующими на территориях, где проводились испытания упомянутых вакцин, являются ГТ1 (Непал) и ГТ4 (Китай). Обе упомянутые вакцины произведены на основе белков ГТ1 ВГЕ. Основным генотипом ВГЕ, циркулирующим на неэндемичных территориях, включая РФ, является ГТ3.

Принимая во внимание невозможность импорта существующих вакцин, а также отсутствие данных об их эффективности в предотвращении инфицирования и развития заболевания у людей и животных, инфицированных ВГЕ ГТ3, целесообразно налаживание производства вакцины на основе ВГЕ ГТ3, подходящей для специфической профилактики в группах риска инфицирования и в резервуаре инфекции.

В данном обзоре обобщены данные о белках-кандидатах для производства вакцины, экспрессированных в бактериальных клетках, клетках насекомых и растений, с описанием технологии производства вакцин, прошедших клинические испытания, а также результаты доклинических и клинических исследований их иммуногенности и эффективности.

Характеристика вируса

ВГЕ является единственным представителем рода *Hepevirus* семейства *Hepeviridae*. ВГЕ представляет собой безоболочечный вирус диаметром ≈ 34 нм. Его геном представлен одноцепочечной плюс-РНК длиной около 7,2 тыс. пар оснований (п.о.) и содержит три открытые рамки считывания (ОРС). ОРС1 кодирует неструктурный белок с несколькими функциональными доменами, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, РНК-хеликазу, цистеиновую протеина-

зу и метил-трансферазу; ОРС2 кодирует капсидный белок, участвующий в формировании вириона, и обладает иммуногенностью; ОРС3 частично перекрывается с ОРС1 и ОРС2 и кодирует небольшой белок, который, возможно, выполняет регуляторные функции. ВГЕ представлен четырьмя ГТ: ВГЕ ГТ1 и ГТ2 вызывают инфекцию и эпидемии у людей, ВГЕ ГТ3 и ГТ4 выделены как от человека, так и от различных животных.

Вирусный гепатит Е

Большинство клинически выраженных случаев острого вирусного гепатита у взрослых лиц в Азии, на Ближнем Востоке и в Северной Африке вызваны ВГЕ [4]. Предполагается, что треть населения, проживающего в развивающихся странах, в течение жизни была инфицирована ВГЕ. Вспышки ГЕ описаны в различных географических областях, в особенности в развивающихся странах с неадекватными санитарными условиями. Эпидемии с вовлечением десятков тысяч лиц описаны в Индии [5], Китае [6], Судане [7] и Уганде [8]. В эндемичных регионах ГЕ в основном выявляется у подростков и молодых взрослых лиц в возрасте 14–40 лет, с летальностью на уровне 1–3%, которая у беременных женщин достигает 30% [9]. Также ГЕ тяжело протекает у лиц с хроническими заболеваниями печени [10]. Автохтонные случаи острого ГЕ все чаще выявляются в развитых странах, где ранее случаи заболевания связывались исключительно с выездом в эндемичные регионы [11]. В отличие от эндемичных регионов, где наиболее интенсивна циркуляция ВГЕ ГТ1 и ГТ2, автохтонные инфекции в неэндемичных регионах, включая РФ, в основном вызываются ВГЕ ГТ3 [12].

До недавнего времени все описанные случаи хронической ВГЕ-инфекции выявлялись у пациентов с нарушением функции иммунной системы: ВИЧ-инфицированных, лиц с онкологическими заболеваниями и реципиентов органов [13], однако в последние годы также опубликованы описания клинических случаев хронического ГЕ (ХГЕ), вызванного ВГЕ ГТ3, с умеренным фиброзом печени у пожилых лиц в отсутствие упомянутых факторов риска [14]. Особую обеспокоенность в развитых странах вызывает возможность формирования хронической ВГЕ-инфекции у реципиентов органов [15].

Моделирование ВГЕ-инфекции на животных

Помимо собственно человека, ВГЕ был выделен от свиней, оленей, мангустов и кроликов. Антигена к вирусу были обнаружены у более широкого спектра животных, включая кошек, собак, кроликов, крупный рогатый скот, овец, коз, лошадей, макак, ослов, крыс и мышей [16]. Имеется множество свидетельств того, что животные являются резервуаром ВГЕ и играют значимую роль в поддержании циркуляции вируса. Неоднократно описаны случаи инфицирования людей ВГЕ ГТ3 и ГТ4 после поедания недостаточно термически обработанного мяса диких кабанов и оленей [17, 18]. Более того, было показано, что ВГЕ свиней и кроликов могут преодолевать межвидовой барьер и инфицировать приматов [19, 20]. Более высокая распространенность антител к ВГЕ у работников, вовлеченных в уход за животными и схожесть геномных последовательностей ВГЕ, выделенных от людей и свиней в одном регионе, поддерживают предположение о значимой роли зоонозной трансмиссии в распространении ВГЕ-инфекции [21]. Представленные данные позволяют предположить, что вакцинация таких значимых природных резервуаров инфекции, как свиньи и кролики, может прервать пищевой путь передачи и снизить количество случаев заболевания ГЕ у людей.

Экспериментальное инфицирование макарезусов и яванских макак всеми известными ге-

нотипами ВГЕ приводит к развитию острого гепатита с биохимическими, серологическими, гистопатологическими и вирусологическими маркерами ВГЕ-инфекции, характерными для случаев ГЕ у человека [22].

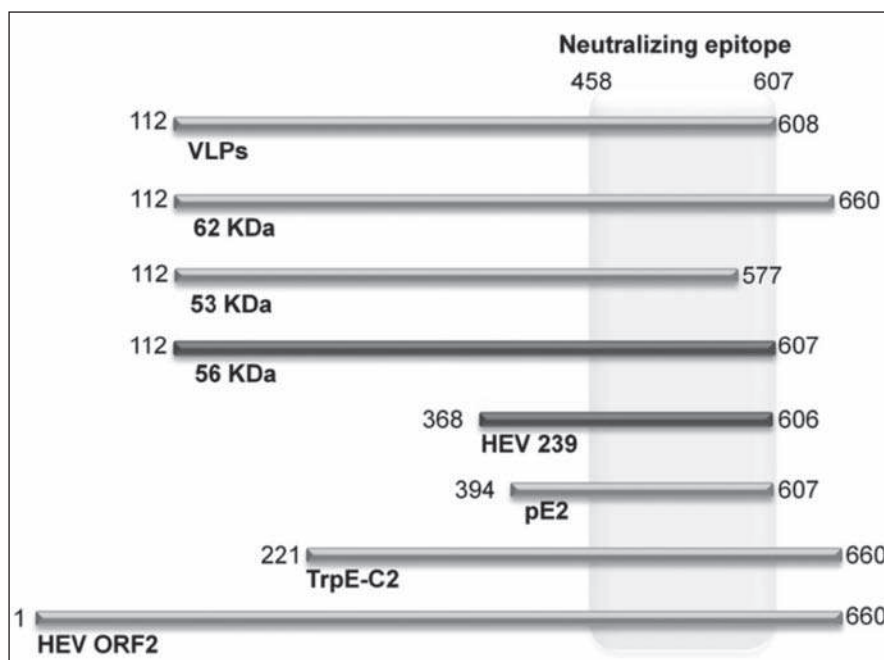
Была показана возможность заражения свиней ВГЕ ГТ3 и ГТ4 [20].

Перспективной моделью для оценки иммуногенности и эффективности вакцин могут являться кролики. Инфицирование новозеландских белых кроликов изолятом ВГЕ ГТ4 вызвало инфекцию с выделением вируса в фекалиях, характерными гистопатологическими изменениями в ткани печени и повышением уровня печеночных цитолитических ферментов. В то же время были показаны значимые различия инфекционности для кроликов различных изолятов вируса одного генотипа: инфекционность различных изолятов варьировала от 20% до 100%. Также продемонстрирована значимость пути инокуляции вируса: пероральное инфицирование кроликов практически неэффективно по сравнению с внутривенным [23].

Возможность создания вакцины

Инфекция ВГЕ у человека и экспериментальное заражение животных приводит к выработке антител и обеспечивает протективный иммунитет. Опыты с пассивной иммунопрофилактикой и челленджем на макаках показали, что наличие антител к ВГЕ предотвращает формиро-

Рис. 1. Рекомбинантные фрагменты ORC2 ВГЕ, экспрессированные в культуре *E. coli* и бакуловирусных экспрессионных системах, для которых имеются доклинические данные об иммуногенности и эффективности. Темным выделены белки, прошедшие клинические исследования. Нейтрализующий эпитоп выделен серым прямоугольником [29]



вание ВГЕ-инфекции и развитие гепатита [24]. Более того, имеются эпидемиологические свидетельства того, что лица, ранее инфицированные ВГЕ, защищены от инфекции в ходе вспышек [25]. Было показано, что постинфекционные антитела к ВГЕ иммуноглобулинов класса G (IgG) сохраняются у людей вплоть до 14 лет [26]; после экспериментального заражения шимпанзе ВГЕ ГТ1 и ГТ2 антитела выявлялись в течение 10 лет [22]. Все четыре генотипа ВГЕ объединены одним серотипом, что предположительно обеспечивает возможность создания универсальной вакцины [27].

Вакцинные антигены

Капсидный белок ВГЕ, кодируемый ОРС2, представляет собой самый крупный белок в составе вириона и имеет размер 72 кДа. Антитела против белка ОРС2, вырабатываемые у человека и экспериментально инфицированных животных, долго сохраняются, обладают кросс-реактивностью для разных генотипов ВГЕ и нейтрализующей активностью *in vitro*. Единственный, обнаруженный на настоящее время, нейтрализующий эпитоп ВГЕ располагается на С-концевом участке ОРС2 (ак 458–607) [28]. По причине высокой иммуногенности белок ОРС2 использовался в качестве антигена во всех разрабатываемых до настоящего времени вакцинах (рис. 1). Полная и укороченная формы белка экспрессировались в различных системах, включая бактерии, клетки насекомых, дрожжи, а также клетки животных и растений [29]. Многие из продуктов экспрессии использовались в качестве антигенов в производстве вакцин против ВГЕ. Эффективность таких вакцин продемонстрирована в исследованиях II и III фазы [1, 2].

Белки-кандидаты, экспрессированные в бактериальных клетках

Белок trpE-C2

Первый белок-кандидат для создания вакцины представлял собой карбоксилированный фрагмент ОРС 2 ГТ 1 ВГЕ (бирманский изолят) [30]. Рекомбинантный химерный белок trpE-C2 состоял из С-концевого фрагмента ОРС2 (позиции 221–660) массой 46,8 кДа и фрагмента триптофан-синтетазы на N-конце (37 кДа). Экспрессированный в культуре *E. coli* с помощью вектора рАТН10 пептид обладал высо-

кой иммунореактивностью и содержал широко кросс-реактивные эпитопы, распознававшиеся антителами к ВГЕ. Вестерн-блот с белком trpE-C2 в качестве антигена позволил выявить антитела к ВГЕ у пациентов с предполагаемой ВГЕ-инфекцией из Азии, Африки и Северной Америки, а также у экспериментально зараженных приматов. В дальнейшем было показано, что trpE-C2 обладает способностью абсорбировать анти-ВГЕ из сыворотки крови пациентов в конкурентном тесте с флуоресцентными антителами [31]. В небольшом доклиническом исследовании иммуногенности и эффективности вакцины четыре яванских макака были двукратно провакцинированы (0 и 34 сут.) двумя дозами (80 мкг) trpE-C2 с алюминиевыми квасцами в качестве адъюванта; двум животным через две недели после второй иммунизации была введена третья доза безадъювантной вакцины. У всех четырех животных произошла выработка антител в высоких концентрациях; однако у животных, получивших две дозы вакцины, защиты против инфекции и развития заболевания при гомологическом (бирманский изолят, ВГЕ ГТ1) и негомологическом челлендже (мексиканский изолят, ВГЕ ГТ2) не наблюдалось. Из двух животных, получивших 3 дозы вакцины, у одного наблюдалась полная защита против гомологического челленджа, тогда как у второго животного после гетерологического челленджа наблюдалась защита от развития заболевания, но не от инфекции, что проявлялось присутствием РНК ВГЕ в фекалиях и антигена ВГЕ в печени [30]. Это было первое исследование, в котором была продемонстрирована иммуногенность рекомбинантного белка ОРС2 и его важность в защите от ВГЕ-инфекции.

Белок рЕ2

Небольшой пептид массой 23 кДа, названный рЕ2 и включавший фрагмент ОРС2 китайского изолята ВГЕ (позиции 394–604), был экспрессирован в *E. coli* с помощью вектора рGEX₂₀ и в нормальных условиях формировал гомодимеры [32]. В димерной форме пептид активно реагировал с сыворотками крови, взятыми от пациентов с ВГЕ. Более того, очищенная димерная форма пептида вызывала сильный антительный ответ у белых кроликов, иммунизированных четырьмя дозами по 100 мкг. Для оценки потенци-

ала рЕ2 в качестве кандидатной вакцины против ВГЕ три макака резуса были проиммунизированы четырьмя дозами (100 мкг) очищенного пептида (первая доза в сочетании с полным адъювантом Френда, остальные — с неполным адъювантом Френда). Затем был произведен гомологический челлендж инфекционным ВГЕ в дозе, содержащей 10^5 геном-эквивалентов (ГЭ) ВГЕ [33]. У всех трех провакцинированных животных наблюдался сильный антительный ответ, защищавший от инфекции в двух случаях и снижавший выделение вируса в третьем случае. Данных о том, предотвращала ли вакцинация формирование гепатита, представлено не было. В дальнейших исследованиях вакцинные препараты рЕ2 с алюминиевыми квасцами в качестве адъюванта показали низкую иммуногенность у мышей, что сделало препарат неподходящим для дальнейших исследований [34]. Удлинение пептида рЕ2 на 26 антигенных компонентов (ак) на N-конце позволило получить другой кандидатный вакцинный пептид — HEV 239.

HEV 239

HEV 239 представляет собой экспрессированный в *E. coli* рекомбинантный пептид, включающий аминокислотные позиции 368–606 ORC2 ВГЕ ГТ1 (китайский изолят), сходный по структурным и антигенным свойствам с белком р2Е. Вакцина HEV 239 состоит из вирусоподобных частиц (ВПЧ) размером 23 нм, связывающихся с панелью ВГЕ-специфических мышинных моноклональных антител, включающей два клона нейтрализующих антител [32, 34, 35]. Помимо того HEV 239 содержит как минимум два эпитопа Т-клеток между позициями 533 и 552, вызывающих сильный Т-зависимый ответ у иммунизированных мышей [36]. Было показано, что эпитопы на поверхности ВПЧ, состоящих из HEV 239, аналогичны таковым на поверхности вирионов [37].

Ген, кодирующий р239, был клонирован в экспрессионный вектор рТО-Т7, рекомбинантный р239 был экспрессирован в культуре *E. coli* и очищен до 99%. Концентрация белка определялась методом *bicinchoninic acid* (BCA).

Протективность HEV 239, экспрессированного в количествах 5, 10 и 20 мкг, оценивалась на макаках-резусах. Вакцинация двумя более высокими дозами приводила к формированию одинакового ответа. В то же время антительный

ответ на две по 5 мкг дозы формировался более длительно, хотя впоследствии и достигал сходных с более высокими дозировками уровней. Провакцинированные животные были защищены от инфекции и формирования гепатита при гомологическом (ВГЕ ГТ1) и гетерологическом (ВГЕ ГТ4) челлендже в количестве 10^4 ГЭ ВГЕ [34]. После успешных доклинических исследований вакцины HEV 239 была показана ее иммуногенность и безопасность на людях в рандомизированном контролируемом исследовании II фазы [38] (см. раздел «Клинические исследования»).

Белки-кандидаты, экспрессированные в клетках насекомых

Белок 56 кДа

Результатом экспрессии ORC2 ВГЕ пакистанского изолята SAR55 (ВГЕ ГТ1) в клетках насекомых предположительно белок массой 72 кДа, быстро разрезаемый на более мелкие белки массой 63 кДа, 56 кДа и 53 кДа [39]. Белок 56кДа накапливается в цитоплазме, в то время, как 53 кДа белок секретируется в ВПЧ. 56 кДа белок, включающий ак 112–607 ORC2 ВГЕ и содержащий нейтрализующие эпитопы, был первым экспрессированным с помощью бакуловирусов белком, иммуногенность и эффективность которого оценивалась в доклинических исследованиях на макаках резусах.

Процесс получения белка-кандидата для вакцины включал несколько этапов. На первом этапе были получены штаммы рекомбинантных бакуловирусов *Autographa californica*, содержащие в геноме фрагмент ORC2 (ак 112–607) ВГЕ. Полученным штаммом бакуловируса инфицировали культуру клеток *Spodoptera frugiperda* (2×10^6 клеток/мл) с множественностью заражения 5 бляшкообразующих единиц (БОЕ) на клетку. Инфицированную культуру клеток инкубировали в течение 5 суток. Для выделения целевого белка клетки осаждали центрифугированием и осадок ресуспендировали в лизирующем буфере. Полученный лизат осветляли центрифугированием и затем очищали методом жидкостной анионообменной хроматографии с высоким разрешением на серии колонок. После смывания с колонки фракции элюата анализировались с помощью масс-спектрометрии. Стандартный выход белка 56 кДа при данном методе производства составил 15 мг/л.

Однократная или двукратная вакцинация белком 56 кДа (50 мкг) в сочетании с алюминиевыми квасцами в качестве адъюванта вызывала выработку у макак антител в титрах от 1:100 до 1:10000. После гомологического челленджа вирусом SAR55 в концентрации 1000 и 10000 инфекционных доз ни у одного из провакцинированных животных не развился гепатит или виремия, притом, что у макак, провакцинированных только одной дозой, наблюдалось выделение вируса с фекалиями [24]. В дальнейшем было показано, что препарат в дозировках 0,4 мкг, 2 мкг и 50 мкг при внутримышечном введении приводил к 100% сероконверсии у макак-резусов [40]. Хотя введение через месяц второй дозы вакцины приводило к выработке антител к ВГЕ в титрах > 1:1000 у всех вакцинированных макак, конкретные титры вырабатываемых анти-ВГЕ непосредственно коррелировали с дозировкой. Челлендж с использованием даже 300000 MID₅₀ гомологического ВГЕ (SAR55) или 100000 MID₅₀ гетерологического ВГЕ (Mex14) не вызывал формирования гепатита ни у одного из вакцинированных животных, однако приводил к появлению виремии и выделению вируса с фекалиями у большинства из них. Возможно, высокие дозы инокулята, использованные в данном исследовании, привели к невозможности полной защиты у вакцинированных макак. В этом исследовании также оценивалась роль вакцинации после инфицирования. Две дозы вакцины 56 кДа (50 мкг), вводимые через 48 ч и через месяц после инфицирования большим количеством SAR55, не предотвращали формирования гепатита или инфекции. Дальнейшие исследования, в которых оценивалась длительность защиты, обеспечиваемой вакциной 56 кДа и целесообразность введения третьей дозы, показали, что защита длилась как минимум 6 месяцев, а добавление третьей дозы повышало эффективность вакцинации [41]. После введения двух доз (50 мкг) вакцины с интервалом в месяц эффективность защиты от формирования гепатита при гомологическом челлендже через 6 месяцев была похожа на таковую при челлендже через 1 месяц после введения второй дозы той же вакцины. Когда челлендж проводился через 12 месяцев, большинство вакцинированных макак были защищены против формирования гепатита. В соответствии с более ранними наблю-

дениями, инфекция у вакцинированных животных не предотвращалась. Добавление третьей дозы вакцины через 6 месяцев после второй повышало уровни антител к ВГЕ до величины, достигаемой после введения второй дозы, что свидетельствует в пользу режима 0-1-6 месяцев как оптимального для достижения адекватного протективного уровня антител.

В другом крупном доклиническом исследовании на 44 макаках две дозы вакцины 56 кДа (1 мкг и 10 мкг) вводились с интервалом в месяц и были одинаково иммуногенны и эффективны в предотвращении гепатита при гомологическом (SAR55) и гетерологическом челлендже (Mex-14 и US-2 [ВГЕ ГТ3]) [42].

Тот же лот вакцины оценивался в клиническом исследовании на людях. В этом исследовании также разрабатывался стандарт ВОЗ по минимальному протективному титру антител к ВГЕ. Титр антител к ВГЕ на уровне 64–80 единиц ВОЗ приводил к полной защите против гепатита, но не против развития инфекции. Титр антител на уровне ≥ 175 единиц ВОЗ защищал как от гепатита, так и от инфекции, хотя, согласно данным оценки уровня виремии, защита от инфекции была неполной. Можно предположить, что наличие антител к ВГЕ на уровне более низком, чем наблюдавшийся в исследованиях на животных, может обеспечивать защиту в естественных условиях, когда путь передачи в основном фекально-оральный. Во всех исследованиях на животных для челленджа использовались высокие дозы вируса, вводимые внутривенно [29].

Белок 53 кДа

53 кДа белок, включающий ак 112–578 ОРС2, является одним из трех белков, получаемых из белка-предшественника массой 72 кДа при экспрессии ОРС2 ВГЕ изолята SAR55 в клетках насекомых. Белок, секретируемый на ВПЧ, не содержит нейтрализующего эпитопа, присутствующего в белке 56 кДа [39]. Синтез сходного белка наблюдался при экспрессировании в клетках насекомых ОРС2 бирманского изолята ВГЕ — 50 кДа белок собирался в ВПЧ после секреции в культуральную среду [43]. Макак-резусов иммунизировали внутримышечно двумя дозами вакцины 53 кДа (385 нг) с алюминиевыми квасцами в качестве адъюванта и проводили челлендж 10000 MID₅₀ или 1000 MID₅₀ изолята SAR55 [44].

Несмотря на то, титры антител к ВГЕ, индуцированные вакцинацией белком 53 кДа, были сравнимы с титрами, индуцируемыми белком 56 кДа, защита от формирования гепатитане достигалась при челлендже 10000 MID_{50} — дозы в 30 раз меньшей, чем та, что использовалась в качестве челленджа в ходе испытаний на обезьянах-вакцины 56 кДа [44]. Это исследование показало, что белок 53 кДа не столь эффективен, как белок 56 кДа, и в дальнейшем он не рассматривался как кандидат для создания вакцины.

Белок г62 кДа

Экспрессирование ORF2 бирманского изолята ВГЕ с помощью бакуловирусов привело к накоплению двух белков массой 73 кДа и 62 кДа [45]. Белок 62 кДа был выделен из клеток насекомых, инфицированных рекомбинантными бакуловирусами, содержащими участок OPC2 ВГЕ (ак 112-660). Иммуногенность и эффективность очищенного белка, получившего название г62, оценивалась на яванских макаках [46]. Два из трех животных, вакцинированных двумя дозами (20 мкг) вакцины г62 кДа с алюминиевыми квасцами в качестве адъюванта, были защищены от развития гепатита и ВГЕ-инфекции после гетерологического челленджа 1000 MID_{50} изолята Мех-14. У третьего животного сформировалась инфекция без признаков гепатита; уровень антител к ВГЕ после челленджа у этого животного существенно снизился, появление же ВГЕ в кале наблюдалось позже обычного — через 4 недели после челленджа [46]. Несмотря на то что белок г62 кДа показал способность предотвращать формирование гепатита и ВГЕ-инфекции после гетерологического челленджа в этом предварительном исследовании, данных о дальнейших исследованиях с его применением не опубликовано.

Использование rAAV-вектора

Рекомбинантные адено-ассоциированные вирусы (rAAV) представляют собой вектор, позволяющий производить экспрессию белков в клетках млекопитающих *in vivo*, что рассматривается как перспективный метод генной терапии.

Была предложена rAAV вакцина против ВГЕ, несущая участок OPC2 ВГЕ (ак 112-660). Клетки Sf-9 выращивали в среде SF900-II до плотности 2×10^6 клеток/мл, а затем инфицирова-

ли тремя бакуловирусами, несущими белки AAV и его модифицированный геном с внесенным фрагментом OPC2 ВГЕ (VacRep2, VacCap5 и VacTRHEVORF2). Титр rAAV, содержащих фрагмент OPC2 ВГЕ, составил $2,19 \times 10^{11}$ копий генома/мл. Преимуществом данного варианта вакцинации является потенциальная возможность интраназального применения и предполагаемая высокая иммуногенность; однако методика использования rAAV вектора для вакцинации человека требует тщательной валидации в развернутых доклинических исследованиях [47].

Экспрессия фрагмента OPC2 ВГЕ ГТ3

РНК, кодирующая белки-кандидаты для создания вакцины, полученные на основе OPC2 ВГЕ ГТ3, выделялась из свиных фекалий. Обратная транскрипция и ПЦР проводились с праймерами, содержащими сайты рестрикции EcoR1 и BamH1. Полученный фрагмент длиной 2015 п.о. был клонирован в вектор ТОРОТА. Далее полученная плазмида реамплифицировалась со специфическими праймерами для получения полноразмерной вставки OPC2 (2006 п.о.) и повторно клонировалась в вектор ТОРОТА. Также была получена плазмида со вставкой фрагмента OPC2 без 111 N-концевых аминокислот (1675 п.о.). Полученные вставки OPC2 переклонировались в экспрессионный бакуловирусный вектор, и кодируемые ими пептиды экспрессировались в клетках Sf21. Полученные белки массой 78 кДа и 68 кДа очищались и использовались в качестве антигенов в ИФА для выявления антител к ВГЕ IgG. Специфичность полученных белков подтверждалась в Вестерн-блоте с сыворотками крови ВГЕ-позитивных людей и свиней [48]. Данные белки также экспрессировались в клетках млекопитающих (ВНК-21 и BCS-1) с применением вакциनावирусного вектора и использовались для иммунизации мышей, показав хорошую иммуногенность. При этом иммуногенность полноразмерного OPC2 была выше, чем у укороченного варианта. Эффективность полученных белков в предотвращении ВГЕ-инфекции не оценивалась [49].

Вирусоподобные частицы ВГЕ

Экспрессия фрагмента (ак 112-608) OPC2 бирманского изолята ВГЕ в клетках насекомых приводила к сборке ВПЧ с антигенными свойствами

нативных вирусных частиц ВГЕ [50]. Криоэлектронная микроскопия показала, что эти частицы состоят из 60 копий белка 54 кДа с $T=1$ [51]. Диаметр ВПЧ меньше диаметра вириона (270 Å и 320 Å соответственно), и внутренний объем частиц слишком мал для того, чтобы вместить полный геном ВГЕ — было показано отсутствие в них генетического материала и, следовательно, возможности репликации [51]. У мышей, провакцинированных орально ВПЧ с адьювантом, формировался как системный, так и кишечный антителый ответ: иммуноглобулины класса М (IgM), иммуноглобулины класса А (IgA), IgG, а также кишечные IgA выявлялись со 2-й по 8-ю неделю после иммунизации [52]. Иммуногенность и протективный эффект ВПЧ в дальнейшем оценивались на относительно небольшом количестве яванских макаков [53]. У двух животных, орально проиммунизированных пятью дозами (10 мг) безадьювантной ВПЧ-вакцины произошла выработка IgM, IgA и IgG, при этом они были защищены от формирования гепатита после гомологического челленджа > 10000 MID₅₀ индийского изолята ВГЕ (ГТ1). Один макак имел защиту от инфекции, тогда как у другого наблюдалось ограниченное выделение ВГЕ с фекалиями. По причине наличия преимуществ сходства антигенных свойств с вирусными частицами, неспособностью к репликации, легкости производства большого количества высокоочищенной вакцины, стабильности при низких значениях рН и удобства орального пути введения, ВПЧ являются привлекательным путем разработки эффективной вакцины против ГЕ. ВПЧ в целом имеют дополнительное преимущество — способность доставки чужеродных эпитопов или других вакцинных антигенов [54, 55].

Белки-кандидаты, экспрессированные в клетках растений

Были предприняты попытки экспрессии фрагментов ОРС2 в клетках растений. Так, фрагмент китайского изолята ВГЕ (ак 394–604 ОРС2) экспрессировался в клетках томатов с помощью вектора *Agrobacterium tumefaciens*. ИФА анализ показал, что белок накапливался в листьях и плодах в небольших количествах — 47,8 нг/г и 62 нг/г соответственно [56].

Значительно более высокая выработка белка рЕ2 (ак 394–607 ОРС2, китайский изолят)

наблюдалась при его экспрессии в клетках табака (*Nicotiana tabacum*) путем вставки к ДНК, кодирующей данный пептид, в геном пластид. Плаزمид, сконструированный для вставки фрагмента Е2, включала две экспрессионные кассеты: «промотор psbA риса–Е2–терминатор psbA риса» и «промотор rrrn табака — спектриномицин-разрушающая аминокликозид 3'-аденилтрансфераза — терминатор psbA табака». Гомологическая рекомбинация полученной плазмиды рRB94-Е2 с ДНК в хлоропластах приводила к экспрессии рЕ2 в пластидах в количествах до 13,27 мкг и 0,46 мкг в листьях и семенах соответственно. Подкожное введение полученного рЕ2 мышам линии BALB/c приводило к выработке специфических антител, детектируемых при помощи коммерчески доступного набора для иммуноферментного анализа на наличие антител к ВГЕ [57].

ДНК-вакцины

ДНК-вакцины отличаются от традиционных вакцин тем, что синтез иммунизирующих белков, как и при естественной инфекции, происходит в клетках хозяина, при этом происходит индукция гуморального и клеточного ответа. Мыши, вакцинированные плаزمидами, содержащими полногеномные или субгеномные последовательности ОРС2 ВГЕ, вырабатывают антитела и формируют иммунологическую память [58–60]. Возможность ДНК-вакцинации оценивалась в исследованиях иммуногенности и эффективности вакцинации плазмидной ДНК, содержащей полногеномную последовательность ОРС2 бирманского изолята (рсHEV ORF2), на яванских макаках с использованием различных способов доставки ДНК [61, 62]. Яванские макаки заражались внутримышечно четырьмя дозами (100 мкг) рсHEV ОРС2, челлендж проводился 1000 инфекционными дозами гетерологического изолята Mex-14. Все четыре провакцинированных животных выработали хороший антителый ответ, две из них были защищены от формирования гепатита и инфекции [62]. В последующем исследовании две группы яванских макаков вакцинировались либо четырьмя дозами (25 мкг) внутрикожно, либо четырьмя дозами (25 мкг) с помощью генной пушки с последующим челленджем 10000 ИД Mex-14. Тогда как животные, провакцинированные внутрикожно,

не выработали антител и не были защищены от формирования гепатита или инфекции при челлендже, у животных, провакцинированных с помощью генной пушки, наблюдался выраженный антительный ответ и полная защита против гепатита и ВГЕ-инфекции [61]. Ни у одного из животных не было обнаружено свидетельств виремии или выделения вируса с фекалиями, что свидетельствовало о наличии стерилизующего иммунитета в результате вакцинации. Кроме того, на макаках-резусах исследовалась возможность ДНК-праймаинга с последующей вакцинацией с использованием белков [63]. Макаки, провакцинированные двумя дозами (20 мкг) ДНК ОРС2 (с нейтрализующим эпитопом ОРС2 [ак 458–607]) в липосомах, а затем соответствующим белком, были полностью защищены против гепатита и ВГЕ-инфекции. Другие комбинации, включавшие только ДНК ОРС2, ДНК, кодирующую только нейтрализующий эпитоп, а также сочетание введения этих ДНК-вакцин с вакцинацией соответствующим пептидом, не вызывали выработки антител [63]. Преимуществами ДНК-вакцин являются легкость производства с отсутствием взаимодействия с инфекционным патогеном или сложным процессом очистки белков, отсутствие необходимости соблюдения холодовой цепи и способность стимулировать оба звена иммунного ответа. Данный подход заслуживает внимания при производстве экономичных вакцин против ГЕ.

Клинические исследования I/II фазы

К настоящему моменту только две кандидатные вакцины — экспрессированный с помощью бакуловирусного вектора белок 56-кДа и экспрессированный в культуре *E. coli* белок HEV 239, дошли до стадии клинических исследований [1, 2].

Клинические исследования белка 56 кДа

После определения иммуногенности и протективного эффекта белка 56 кДа компанией Novavax (при финансовой поддержке GSK) был получен клинический штамм вакцины, названный гHEV. Исследования безопасности I фазы были проведены с участием 88 здоровых добровольцев в возрасте 18–50 лет, получивших три дозы гHEV по схеме 0-1-6 мес. Вакцина вводилась вну-

тримышечно в дозах 1 мкг, 5 мкг, 20 мкг и 40 мкг (по 22 человека в группе). Все дозировки хорошо переносились и обладали иммуногенностью: введение 5 мкг, 20 мкг и 40 мкг вакцины приводило к выработке антител на уровне ≥ 40 МЕ/мл, по крайней мере у 88% привитых. Поскольку доза в 1 мкг обладала меньшей иммуногенностью и приводила к сероконверсии только у 66% вакцинированных, для дальнейшей работы по изучению безопасности и иммуногенности в исследовании следующей фазы в Непале — государстве, эндемичном по ГЕ (ВГЕ ГТ1), были выбраны дозировки 5 мкг и 20 мкг. Три дозы одинаковой вакцины в (5 мкг или 20 мкг) вводились 44 здоровым непальским волонтерам по схеме 0-1-6 мес. Вакцина хорошо переносилась и вызывала выработку антител к ВГЕ у 100% привитых. На основе этих обнадеживающих результатов было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование вакцины II фазы [1].

В исследование II фазы включены 2000 здоровых взрослых мужчин (служащие армии Непала), негативных по антителам к ВГЕ, в возрасте 18–62 лет; 99,6% из них были рандомизированы и разделены на группы; первая из которых получала вакцину гHEV в дозе 20 мкг по схеме 0-1-6 мес., а вторая — плацебо по той же схеме. Группа вакцинированных лиц наблюдалась (в среднем) в течение 804 дней. За поствакцинальный период наблюдения, начавшийся через 2 недели после последней иммунизации и окончившийся через 2 года, ГЕ развился у 66 (7,4%) из 896 лиц из группы плацебо и 3 (0,3%) из 898 привитых. Анализ поствакцинального антительного ответа в случайной выборке (80 привитых и 160 из группы плацебо) показал, что 81,3% и 100% привитых лиц имели антитела к ВГЕ на уровне не менее 20 ед. ВОЗ/мл через месяц после второй и третьей дозы вакцины соответственно. Однако по окончании исследования доля антител к ВГЕ-положительных привитых лиц снизилась до 56,3%. Напротив, в группе плацебо доля лиц с антителами к ВГЕ на уровне 20 ед. ВОЗ/мл или выше выросла до 10,6%, что отражает частоту инфицирования ВГЕ в регионе. В целом вакцина была безопасна, а ее эффективность после введения первой, второй и третьей дозы составляла соответственно 87,5%, 85,7% и 95,5% [1]. Результаты данного исследования показали, что вакци-

на гHEV может предотвращать клинически выраженные случаи ВГЕ-инфекции, однако ее способность предотвращать асимптоматические случаи не оценивалась. Предотвращение асимптоматических случаев ВГЕ-инфекции важно, поскольку лица с субклинической инфекцией могут продолжать выделять вирус и поддерживать его циркуляцию в очаге вспышки [64]. Публикация первых данных успешного клинического исследования эффективной вакцины против ГЕ позволяла надеяться на скорое ее внедрение в клиническую практику, однако в дальнейшем прогресса в разработке этой вакцины не наблюдалось.

Вакцина HEV 239. Исследования II и III фазы

Вакцина HEV 239 (Hecolin, Xiamen Innovax Biotech, Китай) исследовалась на предмет безопасности и иммуногенности в рандомизированном контролируемом исследовании II фазы в Южном Китае, в эндемичном по ВГЕ регионе, с преобладанием циркуляции ВГЕ ГТ1 и ВГЕ ГТ4 [38]. 457 взрослых лиц с отсутствием антител к ВГЕ были рандомизированы, разделены на три группы и получали три или две дозы (20 мкг) вакцины HEV 239 по схеме 0-1-6 мес.; контрольная группа получала вакцину против гепатита В. 155 молодых людей также были рандомизированы и разделены на четыре группы, каждая из которых получала вакцину HEV 239 в дозе 10 мкг, 20 мкг, 30 мкг или 40 мкг по схеме 0-1-6 мес. Вакцина была безопасна, хорошо переносилась и вызывала сероконверсию у 98–100% у привитых, получавших две дозы по 20 мкг или три дозы по 10 мкг и более. Уровень поствакцинальных антител у лиц, получивших три дозы вакцины, был значительно выше, чем у лиц, получавших две дозы и повышался с нарастанием дозы от 10 мкг до 40 мкг. Более того, частота спонтанных серологических изменений в контрольной группе по сравнению с группами привитых после введения второй и третьей дозы вакцины была значительно выше, что свидетельствует о возможном предотвращении новых инфекций при вакцинации. По результатам исследования II фазы было инициировано исследование III фазы [38].

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование вакцины HEV

239 III фазы проводилось в общей популяции здоровых мужчин и женщин, в возрасте 16–65 лет в 11 поселках в провинции Цзянсу, недалеко от Шанхая (Китай), в период с августа 2007 г. по июнь 2009 г. [2]. В дизайн исследования были включены строгие методы идентификации, такие как документирование отпечатков пальцев и цифровой фотографии для идентификации и мониторинга участников. Рандомизация и наблюдение проводились разными группами исследователей. Безопасность участников и достоверность полученных данных проверялись независимым Советом по мониторингу, созданным специально для этой цели и осуществлявшим общий мониторинг исследования. Кроме того, для выявления случаев гепатита у участников исследования была внедрена система активной диагностики, включавшая 205 пунктов обследования, в том числе 192 районные больницы и частные клиники, а также 11 крупных больниц.

В исследование были включены 112 604 участников, которые были рандомизированы и получали либо три дозы (30 мкг) вакцины HEV 239 с алюминиевыми квасцами в качестве адъюванта внутримышечно по схеме 0-1-6 мес. или вакцину против гепатита В с таким же адъювантом, как плацебо. Все участники исследования получили хотя бы одну дозу вакцины или плацебо; из 97 356 участников, получивших все три дозы, 48 693 получили вакцину HEV 239 и 48 663 — плацебо. Вакцина хорошо переносилась, связанных с ее применением побочных явлений в случайной выборке участников исследования не наблюдалось. Важно отметить, что среди лиц, получавших вакцину HEV 239, были 37 беременных женщин, у которых также не наблюдалось побочных явлений вакцинации [65].

Исследование достигло успеха в достижении своей главной цели — предотвращение клинически выраженной ВГЕ-инфекции; протективный эффект вакцины наблюдался в 95,5% случаев после введения первой дозы вакцины и в 100% — после второй или третьей дозы прививки. Среди привитых лиц, получивших три дозы вакцины, в течение тринадцатимесячного периода наблюдения не было выявлено ни одного случая ГЕ, тогда как в группе, получавшей плацебо, было выявлено 15 случаев инфекции. РНК ВГЕ была обнаружена в 13 из этих случаев, у 12 — ВГЕ ГТ4 и у 1 — ВГЕ ГТ1 [2]. Преоб-

ладание ВГЕГТ4 в этом регионе свидетельствует в пользу кросс-протективной иммуногенности вакцины HEV 239, разработанной на основе ОРС2 ГТ1. Уровни поствакцинальных антител к ВГЕ IgG оценивались у 11 165 участников исследования. У 98,7% из 5567 привитых через месяц после введения третьей дозы вакцины концентрация антител к ВГЕ IgG в четыре и более раз превышала исходный уровень. Напротив, лишь у 2,1% из 5598 участников исследования из группы плацебо за тот же период зарегистрирована сероконверсия.

Между испытаниями вакцины гHEV в Непале и вакцины HEV 239 в Китае есть некоторые критические различия. Во-первых, значительно различалась естественная частота инфицирования в группах, получавших плацебо. В исследовании вакцины гHEV в Непале она составляла 66/896 (7,36%), а в исследовании вакцины HEV 239 в Китае — 15/48663 (0,03%) [1, 2]. Во-вторых, в регионах, где проводились эти исследования, преобладали различные генотипы ВГЕ. В Непале циркулирует преимущественно ВГЕ ГТ1, тогда как в Китае распространены и ВГЕ ГТ1, и ВГЕ ГТ4, с преобладанием последнего. Таким образом, вакцина HEV 239 показала эффективность в защите от ГЕ в регионе с более низкой эндемичностью и вирулентностью. Остается неясным, будет ли данная вакцина настолько же эффективна в таком гиперэндемичном регионе, как Южная Азия [29].

В дальнейшем оценена возможность применения вакцины HEV 239 для прерывания пищевого пути передачи ВГЕ-инфекции. Были провакцинированы 6 кроликов (новозеландские белые) тремя дозами (по 30 мкг) вакцины HEV 239 по схеме 0-2-4 нед., и 6 кроликов из контрольной группы получали инъекции фосфатно-солевого буфера по той же схеме. Челлендж проводился $2,5 \times 10^6$ копий ВГЕ ГТ4 или ВГЕ кроликов на 6-й неделе. У всех животных, получивших три дозы вакцины, наблюдалась активная выработка антител к ВГЕ, тогда как в контрольной группе антитела к ВГЕ не определялись. В контрольной группе у животных, получивших челлендж ВГЕ кроликов, наблюдалась виремия и выделение вирусов с фекалиями; у животных, получивших ВГЕ ГТ4, виремия не наблюдалась, однако имело место выделение вируса с фекалиями. Среди привитых животных случаев виремии

или выделения вируса с фекалиями также не наблюдалось.

Таким образом было показано, что вакцина HEV 239 обладает высокой иммуногенностью у кроликов, полностью защищает их от челленджа ВГЕ ГТ4 и ВГЕ кроликов и может рассматриваться как потенциальная ветеринарная вакцина, направленная на предотвращение пищевой передачи ВГЕ [66]. Результатов исследования возможности иммунизации свиней вакциной HEV 239 к настоящему времени не представлено.

Заключение

В результате анализа публикаций по теме было установлено, что оптимальными вакцинными антигенами для производства вакцины против ГЕ являются производные ОРС2 ВГЕ, экспрессированные в клетках бактерий, млекопитающих или насекомых. Целый ряд пептидов, кодируемых как полноразмерной последовательностью ОРС2, так и ее фрагментами, показал иммуногенность на мышах и приматах, а также эффективность в предотвращении развития инфекции и формировании гепатита после экспериментального заражения; однако при этом во многих случаях наблюдались различия в эффективности вакцин при проведении челленджа тем же генотипом, на основе последовательностей которого была приготовлена вакцина, или другим генотипом ВГЕ.

В настоящее время не существует доступной для применения в РФ вакцины против ГЕ, синтезированной на основе последовательности ВГЕ ГТ3— генотипа вируса, наиболее широко циркулирующего на территории страны.

Литература

1. Shrestha M.P., Scott R.M., Joshi D.M., Mammen M.P., Thapa G.B., Thapa N., Myint K.S.A., Fournneau M., Kuschner R.A., Shrestha S.K., David M.P., Seriwatana J., Vaughn D.W., Safary A., Endy T.P., Innis B.L. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — № 9. — P. 895–903.
2. Zhu F.-C., Zhang J., Zhang X.-F., Zhou C., Wang Z.-Z., Huang S.-J., Wang H., Yang C.-L., Jiang H.-M., Cai J.-P., Wang Y.-J., Ai X., Hu Y.-M., Tang Q., Yao X., Yan Q., Xian Y.-L., Wu T., Li Y.-M., Miao J., Ng M.-H., Shih J.W.-K., Xia N.-S. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet. Elsevier Ltd.* — 2010. — Vol. 376. — № 9744. — P. 895–902.
3. Nelson K.E., Shih J.W.K., Zhang J., Zhao Q., Xia N., Ticehurst J.R., Labrique A.B. Hepatitis E Vaccine to Prevent Morbidity and Mortality During Epidemics // *Open Forum Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 1. — № 3. — P. ofu098–ofu098.

4. Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane // *Virus Res.* – 2011. – Vol. 161. – № 1. – P. 3–14.
5. Khuroo M.S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis // *Am. J. Med.* – 1980. – Vol. 68. – № 6. – P. 818–824.
6. Bi S.-L., Purdy M.A., McCaustland K.A., Margolis H.S., Bradley D.W. The sequence of hepatitis E virus isolated directly from a single source during an outbreak in China // *Virus Res.* – 1993. – Vol. 28. – № 3. – P. 233–247.
7. Guthmann J.-P., Klovstad H., Boccia D., Hamid N., Pinoges L., Nizou J.-Y., Tatay M., Diaz F., Moren A., Grais R.F., Ciglenecki I., Nicand E., Guerin P.J. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – № 12. – P. 1685–1691.
8. Teshale E.H., Howard C.M., Grytdal S.P., Handzel T.R., Barry V., Kamili S., Drobeniuc J., Okware S., Downing R., Tappero J.W., Bakamutumaho B., Teo C.G., Ward J.W., Holmberg S.D., Hu D.J. Hepatitis E epidemic, Uganda // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – № 1. – P. 126–129.
9. Khuroo M.S., Teli M.R., Skidmore S., Sofi M.A., Khuroo M.I. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy // *Am. J. Med.* – 1981. – Vol. 70. – № 2. – P. 252–255.
10. Hamid S.S., Atiq M., Shehzad F., Yasmeen A., Nissa T., Salam A., Siddiqui A., Jafri W. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – № 2. – P. 474–478.
11. Teo C. The two clinico-epidemiological forms of hepatitis E // *J. Viral Hepat.* – 2007.
12. Worm H.C., van der Poel W.H., Brandstätter G. Hepatitis E: an overview // *Microbes Infect.* – 2002. – Vol. 4. – № 6. – P. 657–666.
13. Kamar N., Legrand-Abravanel F., Izopet J., Rostaing L. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – № 9. – P. 2281–2287.
14. Grewal P., Kamili S., Motamed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 59. – № 1. – P. 347–348.
15. Kamar N., Garrouste C., Haagsma E.B., Garrigue V., Pischke S., Chauvet C., Dumortier J., Cannesson A., Cassuto-Viguier E., Thervet E., Conti F., Lebray P., Dalton H.R., Santella R., Kanaan N., Essig M., Mousson C., Radenne S., Roque-Afonso A.M., Izopet J., Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – № 5. – P. 1481–1489.
16. Meng X.J. Recent advances in Hepatitis E virus // *J. Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17. – № 3. – P. 153–161.
17. Li T.-C., Chijiwa K., Sera N., Ishibashi T., Etoh Y., Shinohara Y., Kurata Y., Ishida M., Sakamoto S., Takeda N., Miyamura T. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11. – № 12. – P. 1958–1960.
18. Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – № 9381. – P. 371–373.
19. Liu P., Bu Q.-N., Wang L., Han J., Du R.-J., Lei Y.-X., Ouyang Y.-Q., Li J., Zhu Y.-H., Lu F.-M., Zhuang H. Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 559–565.
20. Meng X.J., Halbur P.G., Shapiro M.S., Govindarajan S., Bruna J.D., Mushahwar I.K., Purcell R.H., Emerson S.U. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus // *J. Virol.* – 1998. – Vol. 72. – № 12. – P. 9714–9721.
21. Meng X.J. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk // *Vet. Microbiol.* – 2010. – Vol. 140. – № 3-4. – P. 256–265.
22. Krawczynski K., Meng X.-J., Rybczynska J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection // *Virus Res.* – 2011. – Vol. 161. – № 1. – P. 78–83.
23. Cheng X., Wang S., Dai X., Shi C., Wen Y., Zhu M., Zhan S., Meng J. Rabbit as a novel animal model for hepatitis E virus infection and vaccine evaluation // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 12. – P. e51616.
24. Tsarev S.A., Tsareva T.S., Emerson S.U., Govindarajan S., Shapiro M., Gerin J.L., Purcell R.H. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1994. – Vol. 91. – № 21. – P. 10198–10202.
25. Bryan J.P., Tsarev S.A., Iqbal M., Ticehurst J., Emerson S., Ahmed A., Duncan J., Rauf Rafiqui A., Malik I.A., Purcell R.H., Legters L.J. Epidemic Hepatitis E In Pakistan: Patterns Of Serologic Response And Evidence That Antibody To Hepatitis E Virus Protects Against Disease // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 170. – № 3. – P. 517–521.
26. Khuroo M.S., Kamili S., Dar M.Y. Hepatitis E and long-term antibody status // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – № 8856. – P. 1355.
27. Meng X.J., Anderson D.A., Arankalle V.A., Emerson S.U., Harrison T.J., Jameel S., Okamoto H. *Hepeviridae* // *Virus Taxon. ninth Rep. Int. Comm. Taxon. Viruses. 9th ed. / ed. King A.M. et al. London: Elsevier, Inc.* – 2012. – P. 1021–1028.
28. Schofield D.J., Glamann J., Emerson S.U., Purcell R.H. Identification by Phage Display and Characterization of Two Neutralizing Chimpanzee Monoclonal Antibodies to the Hepatitis E Virus Capsid Protein // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – № 12. – P. 5548–5555.
29. Kamili S. Toward the development of a hepatitis E vaccine // *Virus Res. Elsevier B.V.* – 2011. – Vol. 161. – № 1. – P. 93–100.
30. Purdy M.A., McCaustland K.A., Krawczynski K., Spelbring J., Reyes G.R., Bradley D.W. Preliminary evidence that atrpE-HEV fusion protein protects cynomolgus macaques against challenge with wild-type hepatitis e virus (HEV) // *J. Med. Virol.* – 1993. – Vol. 41. – № 1. – P. 90–94.
31. Purdy M.A., McCaustland K.A., Krawczynski K., Tam A., Beach M.J., Tassopoulos N.C., Reyes G.R., Bradley D.W. Expression of a hepatitis E virus (HEV)-trpE fusion protein containing epitopes recognized by antibodies in sera from human cases and experimentally infected primates // *Arch. Virol.* – 1992. – Vol. 123. – № 3-4. – P. 335–349.
32. Zhang J.Z., Ng M.H., Xia N.S., Lau S.H., Che X.Y., Chau T.N., Lai S.T., Im S.W. Conformational antigenic determinants generated by interactions between a bacterially expressed recombinant peptide of the hepatitis E virus structural protein // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 64. – № 2. – P. 125–132.
33. Im S.W.K., Zhang J.Z., Zhuang H., Che X.Y., Zhu W.F., Xu G.M., Li K., Xia N.S., Ng M.H. A bacterially expressed peptide prevents experimental infection of primates by the hepatitis E virus // *Vaccine.* – 2001. – Vol. 19. – № 27. – P. 3726–3732.
34. Li S.W., Zhang J., Li Y.M., Ou S.H., Huang G.Y., He Z.Q., Ge S.X., Xian Y.L., Pang S.Q., Ng M.H., Xia N.S. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates // *Vaccine.* – 2005. – Vol. 23. – № 22. – P. 2893–2901.
35. Zhang J., Gu Y., Ge S.X., Li S.W., He Z.Q., Huang G.Y., Zhuang H., Ng M.H., Xia N.S. Analysis of hepatitis E virus neutralization sites using monoclonal antibodies directed against a virus capsid protein // *Vaccine.* – 2005. – Vol. 23. – № 22. – P. 2881–2892.
36. Wu T., Wu X., Ou S., Lin C., Cheng T., Li S., Ng M.H., Zhang J., Xia N. Difference of T cell and B cell activation in two homologous proteins with similar antigenicity but great distinct im-

- munogenicity // *Mol. Immunol.* – 2007. – Vol. 44. – № 12. – P. 3261–3266.
37. Wei M., Zhang X., Yu H., Tang Z.-M., Wang K., Li Z., Zheng Z., Li S., Zhang J., Xia N., Zhao Q. Bacteria expressed hepatitis E virus capsid proteins maintain virion-like epitopes // *Vaccine.* Elsevier Ltd. – 2014. – Vol. 32. – № 24. – P. 2859–2865.
 38. Zhang J., Liu C.-B., Li R.-C., Li Y.-M., Zheng Y.-J., Li Y.-P., Luo D., Pan B.-B., Nong Y., Ge S.-X., Xiong J.-H., Shih J.W.-K., Ng M.-H., Xia N.-S. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine // *Vaccine.* – 2009. – Vol. 27. – № 12. – P. 1869–1874.
 39. Robinson R. a, Burgess W.H., Emerson S.U., Leibowitz R.S., Sosnovtseva S. a, Tsarev S., Purcell R.H. Structural characterization of recombinant hepatitis E virus ORF2 proteins in baculovirus-infected insect cells // *Protein Expr. Purif.* – 1998. – Vol. 12. – № 1. – P. 75–84.
 40. Tsarev S.A. Recombinant vaccine against hepatitis E: dose response and protection against heterologous challenge // *Vaccine.* – 1997. – Vol. 15. – № 17-18. – P. 1834–1838.
 41. Zhang M., Emerson S.U., Nguyen H., Engle R., Govindarajan S., Blackwelder W.C., Gerin J., Purcell R.H. Recombinant vaccine against hepatitis E: duration of protective immunity in rhesus macaques // *Vaccine.* – 2002. – Vol. 20. – № 27-28. – P. 3285–3291.
 42. Purcell R.H., Nguyen H., Shapiro M., Engle R.E., Govindarajan S., Blackwelder W.C., Wong D.C., Prieels J.-P., Emerson S.U. Pre-clinical immunogenicity and efficacy trial of a recombinant hepatitis E vaccine // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21. – № 19-20. – P. 2607–2615.
 43. Li T., Yamakawa Y., Suzuki K., Tatsumi M., Razak M., Uchida T., Takeda N., Miyamura T. Expression and self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71. – № 10. – P. 7207–7213.
 44. Zhang M., Emerson S.U., Nguyen H., Engle R.E., Govindarajan S., Gerin J.L., Purcell R.H. Immunogenicity and protective efficacy of a vaccine prepared from 53 kDa truncated hepatitis E virus capsid protein expressed in insect cells // *Vaccine.* – 2001. – Vol. 20. – № 5-6. – P. 853–857.
 45. McAtee C.P., Zhang Y., Yarbough P.O., Fuerst T.R., Stone K.L., Samander S., Williams K.R. Purification and characterization of a recombinant hepatitis E protein vaccine candidate by liquid chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* – 1996. – Vol. 685. – № 1. – P. 91–104.
 46. Yarbough P.O. Hepatitis E virus. *Advances in HEV biology and HEV vaccine approaches* // *Intervirol.* – 1999. – Vol. 42. – № 2-3. – P. 179–184.
 47. Trabelsi K., Kamen A., Kallel H. Development of a vectored vaccine against hepatitis E virus // *Vaccine.* Elsevier Ltd. – 2014. – Vol. 32. – № 24. – P. 2808–2811.
 48. Jiménez de Oya N., Galindo I., Escribano-Romero E., Blázquez A.-B., Alonso-Padilla J., Halaihel N., Escribano J.M., Saiz J.-C. Expression and Immunoreactivities of Hepatitis E Virus Genotype 3 Open Reading Frame-2 (ORF-2) Recombinant Proteins Expressed in Insect Cells // *Food Environ. Virol.* – 2009. – Vol. 1. – № 2. – P. 77–84.
 49. Jiménez de Oya N., Escribano-Romero E., Blázquez A.-B., Lorenzo M., Martín-Acebes M. a, Blasco R., Saiz J.-C. Characterization of hepatitis E virus recombinant ORF2 proteins expressed by vaccinia viruses // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86. – № 15. – P. 7880–7886.
 50. Li T.-C., Takeda N., Miyamura T., Matsuura Y., Wang J.C.Y., Engvall H., Hammar L., Xing L., Cheng R.H. Essential elements of the capsid protein for self-assembly into empty virus-like particles of hepatitis E virus // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – № 20. – P. 12999–13006.
 51. Xing L., Kato K., Li T., Takeda N., Miyamura T., Hammar L., Cheng R.H. Recombinant hepatitis E capsid protein self-assembles into a dual-domain T = 1 particle presenting native virus epitopes // *Virology.* – 1999. – Vol. 265. – № 1. – P. 35–45.
 52. Li T.-C., Takeda N., Miyamura T. Oral administration of hepatitis E virus-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice // *Vaccine.* – 2001. – Vol. 19. – № 25-26. – P. 3476–3484.
 53. Li T.-C., Suzaki Y., Ami Y., Dhole T.N., Miyamura T., Takeda N. Protection of cynomolgus monkeys against HEV infection by oral administration of recombinant hepatitis E virus-like particles // *Vaccine.* – 2004. – Vol. 22. – № 3-4. – P. 370–377.
 54. Renoux V.M.G., Fleury M.J.J., Bousarghin L., Gaitan J., Sizaret P.-Y., Touzé A., Coursaget P. Induction of antibody response against hepatitis E virus (HEV) with recombinant human papillomavirus pseudoviruses expressing truncated HEV capsid proteins in mice // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26. – № 51. – P. 6602–6607.
 55. Takamura S., Niikura M., Li T.-C., Takeda N., Kusagawa S., Takebe Y., Miyamura T., Yasutomi Y. DNA vaccine-encapsulated virus-like particles derived from an orally transmissible virus stimulate mucosal and systemic immune responses by oral administration // *Gene Ther.* – 2004. – Vol. 11. – № 7. – P. 628–635.
 56. Ma Y., Lin S.-Q., Gao Y., Li M., Luo W.-X., Zhang J., Xia N.-S. Expression of ORF2 partial gene of hepatitis E virus in tomatoes and immunoactivity of expression products // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9. – № 10. – P. 2211–2215.
 57. Zhou Y., Lee M., Ng J. A truncated hepatitis E virus ORF2 protein expressed in tobacco plastids is immunogenic in mice // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – № 2. – P. 306–312.
 58. Deshmukh T.M., Lole K.S., Tripathy A.S., Arankalle V. a. Immunogenicity of candidate hepatitis E virus DNA vaccine expressing complete and truncated ORF2 in mice // *Vaccine.* – 2007. – Vol. 25. – № 22. – P. 4350–4360.
 59. Pavio N., Meng X.-J., Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks // *Vet. Res.* – 2010. – Vol. 41. – № 6. – P. 46.
 60. Yang S., Wang C., Fang X., Zhai L., Dong C., Ding L., Meng J., Wang L. Fusion of C3d molecule with neutralization epitope(s) of hepatitis E virus enhances antibody avidity maturation and neutralizing activity following DNA immunization // *Virus Res.* – 2010. – Vol. 151. – № 2. – P. 162–169.
 61. Kamili S., Spelbring J., Carson D., Krawczynski K. Protective efficacy of hepatitis E virus DNA vaccine administered by gene gun in the cynomolgus macaque model of infection // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189. – № 2. – P. 258–264.
 62. Kamili S., Spelbring J., Krawczynski K. DNA vaccination against hepatitis E virus infection in cynomolgus macaques // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17. – № s3. – P. S365–S369.
 63. Arankalle V., Lole K.S., Deshmukh T.M., Srivastava S., Shaligram U.S. Challenge studies in Rhesus monkeys immunized with candidate hepatitis E vaccines: DNA, DNA-prime-protein-boost and DNA-protein encapsulated in liposomes // *Vaccine.* – 2009. – Vol. 27. – № 7. – P. 1032–1039.
 64. Krawczynski K. Hepatitis E vaccine : Ready for prime time? // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society.* – 2007. – Vol. 356. – № 9. – P. 949–951.
 65. Wu T., Zhu F.-C., Huang S.-J., Zhang X.-F., Wang Z.-Z., Zhang J., Xia N.-S. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – № 6. – P. 2038.
 66. Liu P., Du R.J., Wang L., Han J., Liu L. Management of Hepatitis E Virus (HEV) Zoonotic Transmission: Protection of Rabbits against HEV Challenge following Immunization with HEV 239 Vaccine // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. e87600.

Контактная информация

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

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

Современная система эпидемиологического надзора и профилактика гепатита E*

^{1,2}Малинникова Е.Ю., ³Поляков А.Д., ¹Михайлов М.И.

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

²Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области, Белгород

* — является фрагментом диссертационной работы Е.Ю. Малинниковой на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Резюме

Цель: разработка современной системы эпидемиологического надзора за гепатитом E (ГЕ), основанном на современных научных знаниях об этиологии, диагностике, клинике и эпидемиологии этого заболевания.

Заключение: представлена научно обоснованная система эпидемиологического надзора за ГЕ в России, направленная на ограничение распространения инфекции среди населения, способная в целом снизить уровень распространения ГЕ на конкретной территории.

Ключевые слова: эпидемиологический надзор, гепатит E, профилактика.

Modern system of the epidemiological surveillance and prevention of hepatitis E*

^{1,2}Malinnikova E.Yu., ³Polyakov A.D., ¹Mikhaylov M.I.

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

²State budgetary educational institution of additional professional education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

³Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Belgorod region, Belgorod

* — is a fragment of dissertation work of E. Yu. Malinnikova on competition of the scientist degrees of the doctor of medical sciences

Abstract

Objective: the development of a modern system of epidemiological surveillance of hepatitis E (HE), which is based on current scientific knowledge on the etiology, diagnosis, and clinical epidemiology of the disease.

Conclusion: we present evidence-based surveillance system for HE in Russia, aimed at limiting the spread of infection in the population as a whole is able to reduce the prevalence of the HE on a specific territory.

Keywords: surveillance, hepatitis E, prevention.

Сегодня, когда проблема гепатита Е (ГЕ) стала актуальной не только для стран с жарким климатом, но и для других регионов мира, ранее считавшихся неэндемичными по этой инфекции, необходимость разработки современной системы эпидемиологического надзора очевидна. В нашем исследовании мы исходили из общепринятого представления об эпидемиологическом надзоре, основанном на работах отечественной эпидемиологической школы (Л.В. Громашевский, Б.Л. Черкасский, В.Д. Беляков, В.И. Покровский и др.). В качестве базового определения эпидемического надзора нами использована формулировка, предложенная Б.Л. Черкасским в 1988 г. «Эпиднадзор — система динамического и комплексного слежения за эпидемическим процессом конкретной болезни на определенной территории в целях рационализации и повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий» [1].

Традиционно эпидемиологический надзор включает в себя несколько последовательных этапов:

- наблюдение, сбор и регистрацию информации;
- поэтапную передачу данных «по вертикали»;
- обмен информации «по горизонтали», т.е. между заинтересованными ведомствами и учреждениями;
- эпидемиологический анализ и оценку данных;
- разработку управленческих решений, выдачу рекомендаций по корректировке осуществляемых мероприятий, исходя из принципа «обратной связи».

Основная задача, которую решает эпидемиологический надзор за ГЕ, — это выбор наиболее верных управленческих и практических решений, направленных на ограничение распространения инфекции, обеспечивающих защиту населения, живущего на конкретной территории.

Прежде всего, современный эпидемиологический надзор за ГЕ, впрочем, как и за любым инфекционным заболеванием, должен быть основан на самых современных научных знаниях об этиологии, диагностике, клинике и эпидемиологии. Накопленный объем информации требует создания общих схем распростране-

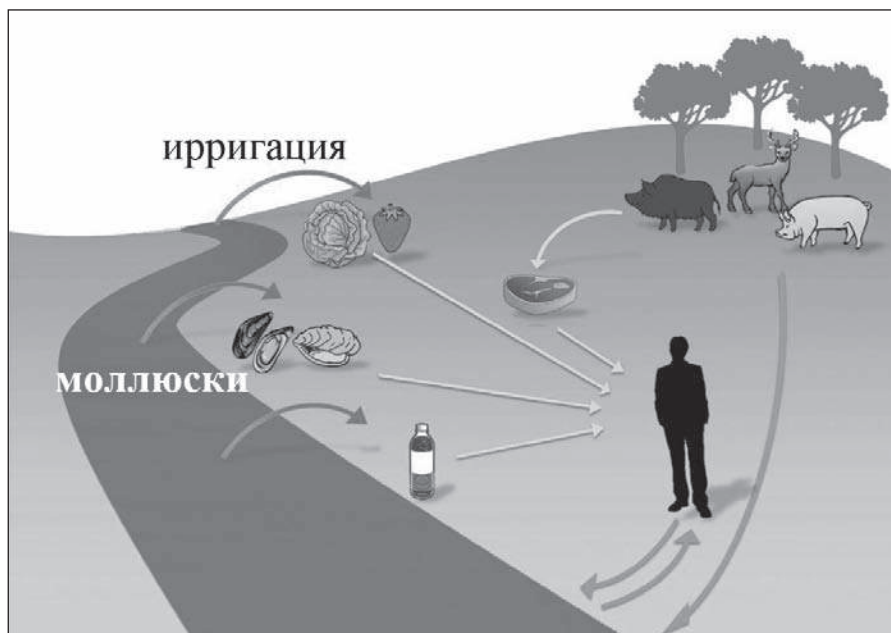
ния вируса, учета особенностей реализации путей передачи и их факторов. Такие общие схемы были представлены в работах, опубликованных в 2011–2014 гг. [2–5].

Мы позволим себе объединить их и внести, некоторые добавления с учетом собственных результатов.

В качестве основных фактических данных об этиологии и эпидемиологии ГЕ, положенных в построение схемы, были использованы следующие положения:

- о существовании двух принципиально разных эпидемических процессов, характерных для регионов с жарким (гиперэндемичных) и умеренным (эндемичных и неэндемичных) климатом [6];
- о циркуляции в гиперэндемичных территориях 1-го и 2-го генотипов вируса ГЕ (ВГЕ), где основным источником являются больные люди, а на эндемичных и неэндемичных территориях — 3-го и 4-го генотипов ВГЕ, источником которых, наряду с больными людьми, служат животные (прежде всего поросята) [7];
- о возможной импортации вируса из стран с высокой эндемичностью, а также о завозе из одной страны в другую вариантов вируса, не характерных для данной территории (например, обнаруженный нами случай импортации ВГЕ 4-го генотипа из Франции в Россию) [8];
- об основном механизме передачи вируса — фекально-оральном (рис. 1), который может реализоваться как водным путем, вызывая крупные водные вспышки в гиперэндемичных территориях, так и алиментарным путем — через пищевые продукты с наличием вируса при употреблении сырой печени, мясных продуктов без должной термической обработки (например, корсиканской свиной колбасы [9]);
- о возможной, но редкой реализации посттрансфузионной передачи вируса [11];
- о существовании анклавов (регионов с повышенным уровнем распространения и регистрируемой заболеваемости острым ГЕ на территориях стран, неэндемичных по этому заболеванию (например, район города Марселя и остров Корсика; Белгородская область России [12]);

Рис. 1. Возможные пути передачи ВГЕ через пищевые продукты и окружающую среду [10]



- о множественной реализации фекально-орального механизма распространения ГЕ (преобладает характерный путь передачи для отдельных стран и регионов — заражение через инфицированную свиную продукцию во Франции) [10], скрытая передача через инфицированную воду в России);
- о наличии групп повышенного риска инфицирования ВГЕ: лица по роду своей профессиональной деятельности, имеющие контакт с животными — ветеринары; работники свиноферм, работники очистных сооружений и коммунальных служб; лица пожилого возраста; пациенты с иммунодефицитами состояниями после трансплантации печени и почек и др. [13].

Центральное место в понимании распространенности ГЕ занимает положение о зоонозной природе заболевания на эндемичных и неэндемичных территориях. Более чем 97% гомология последовательностей РНК ВГЕ в изолятах, выделенных от больных острым ГЕ и поросят в Белгородской области, свидетельствуют о заражении человека от животного. Установлено, что основным резервуаром вируса служат поросята в возрасте от 60 до 150 дней. Сточные воды со свиноферм, которые контаминированы вирусом, могут попадать в открытые водные источники. Подтверждением этого служат наши результаты по обнаружению РНК ВГЕ в сточных водах, вытекающих из одной из свиноферм в Белгородской области.

Еще одним из возможных (но, на наш взгляд, полностью недоказанным) путем заражения может служить передача вируса через сельскохозяйственные культуры, при выращивании которых используют в качестве удобрения фекальные массы со свиноферм, или в результате попадания их в систему водопровода при сочетанных авариях на водопроводной и канализационной сети.

Учитывая, что гепатиты А (ГА) и ГЕ имеют общий механизм передачи возбудителей, считаем необходимым обратить внимание на следующие принципиальные различия в их эпидемиологии, которые определяются следующими фактами: необходимостью более высокой инфицирующей дозы ВГЕ для развития клинически выраженного заболевания (подтверждением этого служат опыты по экспериментальному заражению обезьян).

Вероятно, именно эта особенность приводит к редкой, но возможной, в гиперэндемичных регионах передаче ВГЕ от человека к человеку, и ее полного отсутствия в эндемичных и неэндемичных регионах.

Следующим определяющим различием служит зоонозная природа ГЕ для вирусов 3-го и 4-го генотипов, так же как и при других зоонозных инфекциях, когда источником вируса служат инфицированные сельскохозяйственные или дикие животные, вызывая заражение людей без последующего распространения.

До настоящего времени в отечественной научной литературе отсутствует комплекс работ,

научно обосновывающих систему эпидемиологического надзора за ГЕ в России. Вместе с тем, существует единственная научная работа, выполненная исследователем из Нижнего Новгорода А.В. Поляниной, в которой представлена схема эпидемиологического надзора за ГЕ [14].

Исходя из того, что данная схема построена на основополагающих принципах отечественной эпидемиологии, мы позволили себе использовать ее в работе с внесением дополнений, полученных при выполнении нашего исследования (табл. 1).

Первым блоком современного эпидемиологического надзора за ГЕ является **информационная подсистема**. Она включает получение информации о динамике эпидемиологического процесса ГЕ, основанной на эпидемиологическом, серологическом, социально-экологическом и клиническом мониторинге. При реализации этой подсистемы считается необходимым вести учет всех возможных форм заболевания (клинически выраженных, бессимптомных и потенциально возможного «носительства» ВГЕ). Центральное положение в этом занимает четкое определение случая заболевания.

Ранее мы дали определение, которое было сформулировано **для подтвержденного** случая ГЕ. Это — обнаружение РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие анти-ВГЕ IgM и/или IgG в сочетании с клиническими и биохимическими проявлениями острой инфекции. А также для **вероятного случая** острого ГЕ — отсутствие РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие анти-ВГЕ IgM и/или IgG с увеличением титра антител в 4 и более раз в парных сыворотках крови (с интервалом в 4–6 недель), при этом клинические проявления могут быть стертыми или отсутствовать.

Эпидемиологический мониторинг является важным компонентом информационного обеспечения этого блока в надзоре за ГЕ. В 2013 г. в контроле над ГЕ в России произошло важное событие — включение в реестр официальной регистрации инфекционной заболеваемости страны, данных о случаях острого ГЕ. Количество случаев и показатели заболеваемости представлены в таблице 2.

ГЕ зарегистрирован на трети территорий страны (в 23 из 86 территориальных образований) с колебанием заболеваемости на 100 тыс.

человек от 2,15 (Белгородская обл.) до 0,02 случаев (Забайкальский край). Официальная регистрация позволит проводить оценку динамики заболеваемости ГЕ как на конкретных территориях, так и в стране в целом. Кроме того, это решение повышает ответственность и ориентирует органы здравоохранения на целенаправленную диагностику ГЕ в лечебных учреждениях.

Другим не менее важным компонентом информационной системы служит **серологический мониторинг**. Наличие высокочувствительных и специфических диагностических препаратов для обнаружения анти-ВГЕ позволяет провести анализ уровня скрытой циркуляции вируса. В качестве примера таких исследований может быть приведен так называемый «Парадокс Балаяна» — высокий уровень обнаружения анти-ВГЕ при отсутствии заболеваемости.

Сегодня обязательный целенаправленный мониторинг за иммунным статусом по ГЕ органами практического здравоохранения не проводится. Эта работа сосредоточена в научно-исследовательских учреждениях страны. Полученные результаты позволили определить: возраст риска по ГЕ (лица старших возрастных групп); группы риска; регионы потенциально высокой циркуляции вируса (анклавы по ГЕ).

Клинический мониторинг. Внимание клиницистов к ГЕ может стать определяющим фактором в ранней диагностике этого заболевания. В первую очередь нацеленность инфекционистов на ГЕ определяет систему клинического мониторинга как информационного компонента эпидемиологического анализа, но не менее важна и настороженность врачей других специальностей (гастроэнтерологов, хирургов и терапевтов.). Изменение в отечественном здравоохранении представления о том, что ГЕ — инфекция жарких стран — необходимое условие для более полного контроля за ней.

При ГЕ **социально-экологический компонент** имеет первостепенно значение. Это определяется тем, что ГЕ, как и другие инфекции с фекально-оральным механизмом передачи, являются социально значимыми инфекциями. А если учесть, что ГЕ — зооноз, то важность учета экологического компонента при этом заболевании очевидна.

Таблица 1. Система эпидемиологического надзора за ГЕ (по Поляниной А.В. [14] с исправлениями и добавлениями)

<p>Подсистема информационного обеспечения</p>	<p>Эпидемиологический мониторинг Выявление случаев ГЕ (подтверждение поставленного диагноза); официальная регистрация случаев в органах здравоохранения</p> <p>Серологический мониторинг Обнаружение анти-ВГЕ; анализ скрытого распространения ВГЕ-инфекции</p> <p>Клинический мониторинг Клиническая дифференциальная диагностика; углубленная клинко-диагностическое обследование лиц с острыми недифференцированными вирусными гепатитами (прежде всего лиц старших возрастов); лиц с иммунодефицитными состояниями и других пациентов, входящих в группы риска по ГЕ</p> <p>Социально-экологический мониторинг Мониторинг коммунально-хозяйственного состояния территории; учет социального и бытового уровней жизни населения; информация о наличии свиноводческих хозяйств, системы утилизации их отходов. Эколого-эпизоотологическая характеристика диких животных (прежде всего кабанов) регионов</p>
<p>Подсистема эпидемиологической диагностики</p>	<p>Оперативный эпидемиологический анализ Обследование групповых и спорадических случаев заболеваний ГЕ, совокупного населения и групп риска</p> <p>Ретроспективный эпидемиологический анализ Оценка структуры заболеваемости; оценка территориальных особенностей ГЕ в регионе; дифференциация групп населения, территорий и отдельных периодов по степени риска заражений ВГЕ; выявление основных причин, определяющих особенности развития эпидемического процесса ГЕ, расшифровка механизма действия этих причин; оценка распространения других инфекций с фекально-оральным механизмом передачи инфекции</p> <p>Анализ генетических характеристик вариантов ВГЕ, циркулирующих среди людей и животных</p> <p>Оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ распространения ГЕ среди животных Исследование и анализ результатов обнаружения ВГЕ у животных (прежде всего среди поросят на свинофермах); контроль выявления РНК в сточных водах и открытых водоисточниках; анализ информации о санитарно-эпидемиологическом состоянии свиноферм, систем утилизации и переработки отходов</p>
<p>Подсистема управления</p>	<p>Разработка и принятие перспективных целевых программ по ГЕ, разработка плана профилактических и противоэпидемических мероприятий: повышение уровня знаний о проблеме ГЕ; совершенствование системы диагностики ГЕ (внедрение молекулярно-биологических методов, в том числе методов секвенирования; взаимодействие с ветеринарной службой региона по профилактике ГЕ среди животных, а также сотрудников свиноводческих ферм; разработка образовательных программ по диагностике и профилактике ГЕ на разных этапах медицинского образования).</p>

Таблица 2. Заболеваемость гепатитом Е в Российской Федерации в 2013 г.

№	Территории	Абс. число	Показательна 100 тыс. населения
	РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	92	0,06
I	ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	70	0,18
1	Белгородская область	33	2,15
2	Владимирская область	7	0,49
3	Воронежская область	11	0,47
4	Ивановская область	4	0,38
5	Костромская область	3	0,45
6	Курская область	2	0,18
7	Липецкая область	1	0,09
8	Московская область	2	0,03
9	Орловская область	1	0,13
10	Тверская область	1	0,07
11	г. Москва	5	0,04
II	СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	6	0,04
12	Вологодская область	3	0,25
13	Калининградская область	1	0,11
14	г. Санкт-Петербург	2	0,04
III	ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	2	0,01
15	Волгоградская область	1	0,04
16	Ростовская область	1	0,02
IV	СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	0	0,00
V	ПРИВОЛЖСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	3	0,01
17	Республика Татарстан	1	0,03
18	Саратовская область	2	0,08
V	УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	4	0,03
19	Свердловская область	2	0,05
20	Ханты-Мансийский автономный округ	2	0,13
VI	СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	7	0,04
21	Забайкальский край	2	0,18
22	Омская область	1	0,05
23	Томская область	4	0,38
VII	ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	0	0,00

Информация о системе коммунально-хозяйственного состояния территории определяет потенциал возможного распространения ВГЕ. Необходим учет социального и бытового уровня жизни населения с выделением возможных групп риска с учетом характера их питания и стиля жизни.

Не менее важна информация о наличии свиноводческих хозяйств, системы утилизации их

отходов. Кроме того, важен учет информации о численности кабанов в регионе, которые могут быть источниками загрязнения окружающей среды.

Таким образом, накопление данных всех четырех компонентов информационной подсистемы эпидемиологического надзора за ГЕ дает основу для принятия обдуманных решений по профилактике этой инфекции.

Вторым блоком современного эпидемиологического надзора за ГЕ является **подсистема эпидемиологической диагностики**. Она необходима для определения конкретных проявлений эпидемиологического процесса. Ее составляющими частями служит оперативный и ретроспективный анализ. Учитывая зоонозный компонент в распространении ГЕ на территории России, мы посчитали целесообразным при описании данной подсистемы эпидемиологического надзора отдельно выделить мероприятия по оперативному и ретроспективному анализу распространения ГЕ среди животных, и прежде всего среди поросят. Общей задачей данной подсистемы как среди людей, так и животных является: изучение конкретных проявлений ГЕ; обнаружение территорий и факторов риска передачи вируса, групп и времени риска. Полученные данные ложатся в основу гипотез об особенностях распространения ГЕ и разрабатываемых на их основе рабочих планов за контролем и профилактикой ГЕ.

Третьим блоком современного эпидемиологического надзора за ГЕ является **подсистема управления**. Полученные данные о ГЕ на конкретной территории определяют необходимость научно обоснованных управленческих решений. Их воплощением служат комплексные целевые перспективные программы по разработке плана профилактических и противоэпидемиологических мероприятий по ГЕ. Основной их задачей является определение места и способов взаимодействия различных ведомств и учреждений (это, прежде всего, органов санитарного контроля, ветеринарной службы, министерства здравоохранения и коммунальных служб региона). Очень важным компонентом этих программ являются конкретные мероприятия по повышению уровня знаний о проблеме ГЕ как населения в целом, так и на всех уровнях медицинского образования (включая систему постдипломного образования).

Реализация системы эпидемиологического надзора за ГЕ необходима для внедрения научных программ по профилактике этого заболевания.

Профилактика ГЕ должна быть построена по классическим принципам эпидемиологии с воздействием на все три звена эпидемиологического процесса. При этом принципиальным положением, отличающим профилактику ГЕ от ГА, яв-

ляется учет зоонозного компонента этого заболевания. Как уже отмечалось выше, источником ВГЕ могут быть больные люди и животные (прежде всего поросята).

Воздействие на источник вируса гепатита Е. Больные ГЕ по клиническим и эпидемиологическим показаниям, а также лица, подозрительные на заболевание ГЕ, госпитализируются в инфекционные отделения. Особое внимание уделяется сложным для диагностики случаям, прежде всего, беременным женщинам и пожилым пациентам.

Вопрос о возможности лечения на дому не нашел окончательного ответа. Вероятно, так же как и при ГА, он может решаться индивидуально, при наличии у больного острого ГЕ, протекающего в легкой форме.

Как было продемонстрировано в нашей работе, при ГЕ на территории России могут быть зарегистрированы как вспышки ГЕ (г. Ковров), так и групповой завоз вируса из высокоэндемичных регионов (из Индии в г. Санкт-Петербург), семейные случаи (Белгородская область) [15]. Противоэпидемиологическая работа в очагах острого ГЕ практически не отличается от общепринятых схем, применяемых при вспышках ГА, с учетом особенностей ГЕ, характерных для эндемичных территорий Российской Федерации. После подачи экстренного извещения проводится комплекс первичных противоэпидемиологических мероприятий, направленных на локализацию очага и предупреждение заражения окружающих. В процессе выполнения этой работы организуют эпидемиологическое обследование в очагах острого ГЕ, уточняют границы очага, разрабатывают и реализуют меры по его ликвидации. Обязательным этапом работы является определение вероятного источника вируса, а также пути его распространения. При этом оценивается санитарно-техническое состояние коммунально-технических коммуникаций, наличие аварийных ситуаций и другие факты, которые могут привести к ухудшению эпидемиологической ситуации по ГЕ.

Результаты эпидемиологического расследования определяют границы очага и мероприятия по контролю и его ликвидации.

Наличие животных как возможного источника вируса ГЕ, циркулирующего у них и патогенного для человека, определяет необходи-

мость контроля над инфицированными животными с целью уменьшения риска передачи инфекции. Сегодня практически нет полноценной системы проведения таких работ. Вероятно, в будущем осуществление строгого контроля (выявление и изоляция инфицированных животных) будет способствовать появлению популяций, свободных от вируса. Кроме того не вызывает сомнений необходимость разработки и внедрения в ветеринарную службу вакцины против ГЕ для животных. Ее массовое использование позволит ликвидировать ГЕ среди поросят.

Воздействие на пути и факторы передачи ВГЕ

Первичные противоэпидемические мероприятия включают текущую и заключительную дезинфекцию. Объем и техника проведения этих мероприятий должна соответствовать режимам, применяемым для профилактики ГА. При возникновении вспышек ГЕ, когда распространение инфекции возможно связано с водой, необходимо проведение гиперхлорирования. Это оправдано, так как ВГЕ менее устойчив, чем вирус ГА.

Наличие групп повышенного риска инфицирования ВГЕ определяет особенности разрыва путей передачи в каждой из них. К таким мероприятиям можно отнести:

- для работников свиноводческих ферм: повышенные требования к санитарной культуре; неукоснительное выполнение режимов работы с животными; автоматизацию рабочих процессов и т.д.;
- для фермеров, выращивающих поросят в домашних условиях: осведомленность о возможности заражения ГЕ, строгое соблюдение требований противоэпидемического режима и уничтожение фекальных отходов;
- для охотников (особенно на кабанов): запрет на использование в пищу сырой печени кабанов; соблюдение гигиенических норм; запрет на использование неизвестных источников водоснабжения и открытых водоемов;
- для работников коммунально-хозяйственных служб (прежде всего непосредственно работающих на сетях и очистных сооруже-

ний): строгое соблюдение правил противоэпидемического режима;

- для лиц с выраженным иммунодефицитным состоянием (при трансплантации органов, ВИЧ-инфекции и других ситуациях, приводящих к иммунодефициту): постоянный контроль по выявлению возможного инфицирования ВГЕ, неукоснительное соблюдение правил личной гигиены;
- для лиц, выезжающих в эндемичные регионы по ГЕ: неукоснительное выполнение правил личной гигиены; запрет на использование неизвестных источников водоснабжения и открытых водоемов; отказ от употребления продуктов от частных производителей.

В качестве возможных мероприятий, направленных на разрыв путей передачи, должно осуществляться:

- **благоустройство населенных пунктов**, которое включает: качественное водоснабжение; улучшение санитарно-гигиенических условий труда и быта, создание условий, гарантирующих соблюдение санитарных правил и требований, предъявляемых к заготовке, транспортировке, хранению, технологии приготовления и реализации продуктов питания (в первую очередь свинины). Забой должен осуществляться среди животных старше пятимесячного возраста, когда процент инфицированных особей резко снижается;
- **санитарное благоустройство свиноводческих ферм, пунктов по забойю животных, включающее** постоянное выполнение санитарно-технических и гигиенических норм и правил, санитарно-противоэпидемического режима в этих учреждениях, с особым вниманием за уборкой, хранением и утилизацией стоков. Создание свиноводческих комплексов с полной переработкой фекальных и биологических отходов. Недопущение попадания фекальных смывов и других продуктов с ферм и пунктов по забойю животных в водоемы без соблюдения правил их утилизации. Это является одним из главных направлений профилактики ГЕ.

Воздействие на восприимчивое население к ВГЕ

Как известно, в настоящее время вакцина против ГЕ широко не используется. Так препарат, разработанный и производящийся в Китае, проходит первые постмаркетинговые испытания в регионе гиперэндемичном по ГЕ. Как нам представляется, в остальных регионах мира стратегия и тактика применения такой вакцины будет близка к применению вакцины против ГА. Это, прежде всего, вакцинация населения, входящего в группы риска по ГЕ.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о других мероприятиях, способных в целом снизить уровень распространения ГЕ среди населения. К таким мероприятиям, прежде всего, относится медицинское образование населения, т.е. информирование населения о ГЕ: основных клинических симптомах заболевания и мерах профилактики (например, соблюдение режимов приготовления свиной печени и мясных продуктов, правил гигиенического режима, особенно в путешествиях) с использованием средств массовой информации, листовок, плакатов, бюллетеней, проведения бесед и др.

Литература

1. Черкасский Б. Л. Системный подход в эпидемиологии. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
2. Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane // *Virus research.* — 2011. — V. 161. — P. 3–14.
3. Kumar S., Subhadra S., Singh B., Panda B.K. Hepatitis E virus: the current scenario // *J. Infect. Dis.* — 2013. — V. 17. — P. 228–233.
4. Aggarwal R. Epidemiologic concerns and advances in knowledge on hepatitis E // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — V. 9. — P. 173–175.
5. Scobie L., Dalton H.R. Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments // *J. Viral. Hepat.* — 2013. — V. 20. — P. 1–11.
6. Михайлов М.И., Замятина Н.А., Полещук В.Ф. Вирусный гепатит E: проблемы его изучения // *Вопр. вирусол.* — 2005. — № 3. — С. 20–22.
7. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ВУНМЦ Росздрава, 2007. — 349 с.
8. Garbuglia A.R., Scognamiglio P., Petrosillo N., Mastroianni C.M., Sordillo P., Gentile D., La Scala P., Girardi E., Capobianchi M.R. Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2013. — V. 19. — P. 110–114.
9. Colson P., Romanet P., Moal V., Borentain P., Purgus R., Benezech A., Motte A., Gérolami R. Autochthonous infections with hepatitis E virus genotype 4, France // *Emerging infectious diseases.* — 2012. — V. 18. — P. 1361–1364.
10. Van der Poel W.H. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission // *Current opinion in virology.* — 2014. — V. 4. — P. 91–96.
11. Laperche S., Izopet J., Lefrère J.J. Safety measures to prevent hepatitis E virus transmission by blood transfusion // *J. Transfusion.* — 2014. — V. 54. — P. 2134–2135.
12. Потемкин И.А., Малинникова Е.Ю., Дьяррассуба А., Мохаммед А.М.Е., Щибрик Е.В., Поляков А.Д. Обнаружение антител к вирусу гепатита E среди жителей Белгородской области // *Современные проблемы науки и образования.* — 2014. — № 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12499> (дата обращения: 25.03.2014).
13. Малинникова Е.Ю. Особенности гепатита E на современном этапе изучения энтеральных инфекций // *Инфекционные болезни* — 2014. — № 1. — С. 59–65.
14. Полянина А.В. Эпидемиологическая характеристика гепатита E на территории средневропейского региона России: автореф. дисс.... канд. мед. наук.
15. URL: <http://www.dissertat.com> (Дата обращения: 22.09.2014).
16. Малинникова Е.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита E в Российской Федерации. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. URL: <http://www.dissertat.com> (дата обращения: 22.09.2014).

Контактная информация

Малинникова Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой вирусологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук. Контактная информация: malinacgb@mail.ru; 142782, Москва, поселение Московский, пос. Института полиомиелита, 27-й км Киевского шоссе.

Malinnikova Elena — PhD, leading researcher of Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of Russian Academy of Medical Sciences; chair of the virusology state budgetary educational institutions of additional professional education of «Russian Medical Academy of Postgraduate education», the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: malinacgb@mail.ru; 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse.

Поляков Андрей Дмитриевич — кандидат медицинских наук, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области; старший преподаватель кафедры медико-профилактических дисциплин медицинского факультета Белгородского государственного университета. Контактная информация: orgotd@31.rospotrebnadzor.ru; 308023, Белгород, ул. Железняка, д. 2.

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

Polyakov Andrei Dmitrievich — PhD, head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Belgorod region; Senior lecturer in health-care disciplines Medical Faculty of Belgorod State University. Contact information: orgotd@31.rospotrebnadzor.ru; 308023, Belgorod, Zheleznyakov, str. 2.

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

Эпидемический процесс гепатита В среди совместно проживающих лиц

¹Коломиец Н.Д., ²Светогор Т.Н., ¹Ключарева А.А., ³Гасич Е.Л., ²Жукова Н.П., ³Еремин В.Ф.,
²Левшина Н.Н., ⁴Романова О.Н., ¹Зинович Я.И., ⁵Пашкович В.В.

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

²Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»;

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»;

⁴Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»;

⁵Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Республика Беларусь

Резюме. Республика Беларусь сохраняет свою позицию среди стран с умеренным уровнем распространения парентеральных вирусных гепатитов.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности HBV среди совместно проживающих лиц и оценка эффективности профилактических мероприятий

Результаты. Наши исследования, проведенные в 238 семейных очагах, показали, что в 89 (37,4±3,1%) из них проживали лица, имеющие маркеры HBV. По количеству инфицированных в них наиболее часто наблюдали вариант «1-й пациент + 1 контактный» — 76 (85,4±3,7%), вариант «1-й пациент + 3 контактных» был установлен только в 2 (2,2±1,6%) очагах. Эффективность вакцинации контактных лиц была доказана отсутствием случаев инфицирования и высоким уровнем протективного иммунитета — 82,05±6,15% обследованных имели титр anti-HBsAg ≥ 10 МЕ/л.

Заключение. В Республике Беларусь активность эпидемического процесса ВГВ инфекции (хронические формы) сохраняется умеренная тенденция к росту (1%), обусловлена наличием значительного числа хронических источников инфекции среди взрослого населения республики, в том числе среди совместно проживающих лиц. В очаге инфекции с целью предупреждения распространения HBV среди контактных лиц необходимо уделять повышенное внимание соблюдению санитарно-гигиенических, дезинфекционных мероприятий, прохождению контактными лицами клинико-лабораторного обследования и последующей вакцинации против HBV.

Ключевые слова: парентеральные вирусные гепатиты, маркеры HBV, маркеры HCV, семейные очаги, вакцинопрофилактика.

Epidemic process of hepatitis B among persons living together

¹Kolomiec N.D., ²Svetogor T.N., ¹Klyuchareva A.A., ³Gasich E.L., ²Zhukov N.P., ³Eremin V.F.,
²Levshina N.N., ⁴Romanova O.N., ¹Zinovich Y.I., ⁵Pashkovich V.V.

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

²Minsk City Centre of Hygiene and Epidemiology;

³Republican Scientific and Practical Centre for Epidemiology and Microbiology;

⁴Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology;

⁵National Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus

Summary. Belarus maintains its position among the countries with moderate prevalence of parenteral viral hepatitis.

The aim of this work was to study the prevalence of HBV among persons living together and evaluate the effectiveness of preventive measures.

Our study in the 238 family outbreaks revealed that in 89 (37,4 ± 3,1%) of outbreaks were persons who had HBV serologic markers. In infected persons the most frequently observed variant was “1st patient contact + 1” — 76 (85,4 ± 3,7%), the option “1st + 3 patient contact” was made only in 2 (2 ± 1,6%) outbreaks. Effectiveness of vaccination of contacts was proved by the absence of new cases of HBV infection and high level of protective immunity — 82,05 ± 6,15% of vaccinated contact persons had anti-HBsAg titer ≥ 10 IU / l.

Conclusion. In Belarus, the activity of the epidemic process of HB infection persists as moderate upward trend (1%), due to the presence of a significant number of chronic sources of infection in the adult population of the republic, including among cohabiting persons. Particular attention should be paid to individual hygiene, disinfection measures, clinical and laboratory examination of the contact persons and the subsequent vaccination against HBV to prevent the spread of HBV among the contact persons.

Keywords: parenteral viral hepatitis markers HBV, HCV markers, family hearths vaccination.

Введение

В 2013 г. Республика Беларусь сохранила позицию среди стран с умеренным уровнем распространения парентеральных вирусных гепатитов (ПВГ). Включение вакцинации против HBV в Национальный календарь профилактических прививок позволило за последние 11 лет снизить уровень заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) почти в 6 раз (с 5,9 до 1,02 случая на 100000 населения) и практически ликвидировать ее среди детей (0,27 случая на 100000 — заболеваемость ОГВ у детей в 2013 г.). Формирование протективного иммунного ответа (титр анти-HBsAg ≥ 10 МЕ/л) в период первых 10 лет от начала вакцинации наблюдалось у 67,3% обследованных привитых [1, 2].

В 2013 г. в сравнении с 2012 г. заболеваемость ОГВ снизилась на 17% (с 1,22 до 1,02 случая), что позволяет рассматривать Республику Беларусь как страну с низким уровнем распространения ОГВ (менее 2% населения). Многолетняя тенденция распространения «носительства» HBsAg также приобрела умеренную направленность к снижению со средним темпом — 4%.

Однако заболеваемость хроническим ГВ (ХГВ) возросла на 22% (9,72 случаев на 100 000 населе-

ния). Активность эпидемического процесса ХГВ сохраняет умеренную тенденцию к росту (1%) и, по-видимому, обусловлена наличием значительного числа хронических источников инфекции среди взрослого населения республики, поздним выявлением скрытых форм заболевания. Тем не менее в этиологической структуре ПВГ удельный вес заболеваний, связанных с HBV, за последние годы последовательно уменьшается. В 2013 г. 70% вновь выявленных случаев ПВГ были вызваны HCV (2003 г. — 64%). Эпидемиологический мониторинг гепатита С (ГС) с 2002 г. показал умеренную тенденцию к снижению, с ежегодным темпом — на 2,2%. В 2013 г. по сравнению с 2012 г. заболеваемость острым ГС (ОГС) достоверно не изменилась (0,82 и 0,73 случая на 100 000 населения соответственно); хроническим ГС (ХГС) — снизилась на 12,3% (с 29,21 до 25,62 случая на 100 000 населения); показатель впервые выявленных «носителей» anti-HCV снизился на 21,5% (с 28,25 до 22,19 случая на 100 000 населения). При условии сохранения и расширения контингентов, подлежащих вакцинации против HBV, доминирование HCV в этиологической структуре ПВГ безусловно будет возрастать (рис. 1).

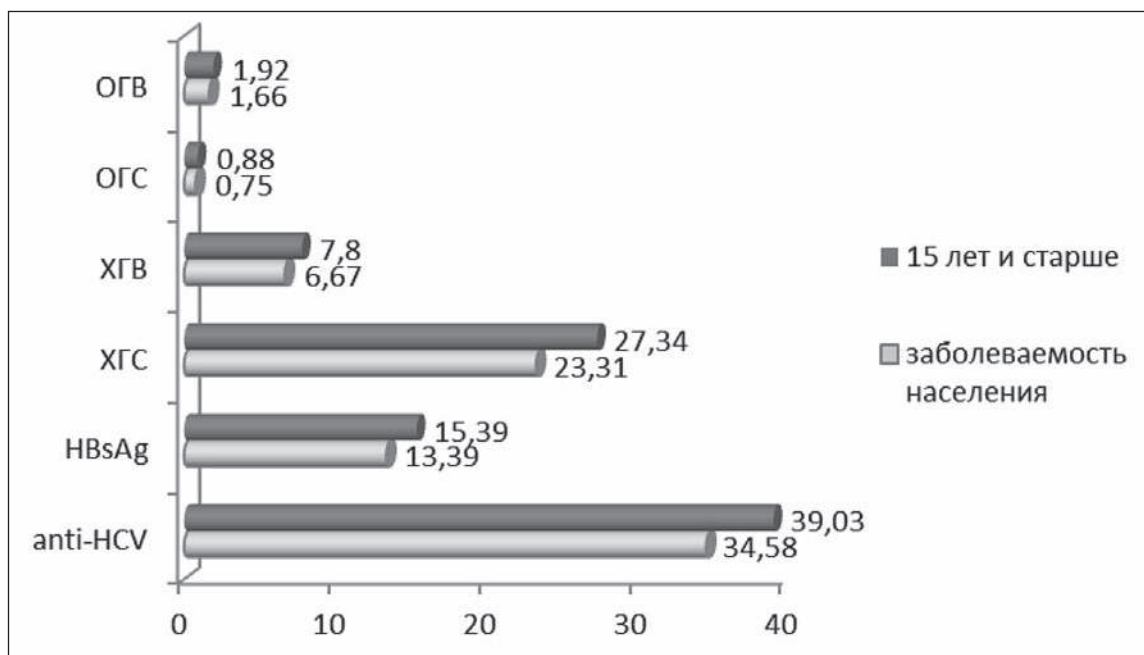


Рис. 1. Средние многолетние показатели заболеваемости ПВГ за 2007–2013 гг. среди взрослого (15 лет и старше) и совокупного населения Республики Беларусь

ПВГ в Республике Беларусь имеют преимущественное распространение в городах, в 2013 г. показатель заболеваемости хроническими, впервые выявленными формами вирусных гепатитов среди городского населения, был в 2,3 раза выше сельского (40,75 и 18,2 случая на 100 000 соответственно). Наиболее поражаемыми возрастными группами являются подростки и взрослые (15 лет и старше), проживающие преимущественно в городах (около 90%). Показатели заболеваемости различными формами ПВГ в этих возрастных группах выше, чем среди совокупного населения республики, что обусловлено действием преимущественно полового и возрастающей ролью наркотозависимого путей передачи инфекции [1].

Результаты филогенетического анализа, основанного на сравнении нуклеотидных последовательностей фрагментов HBV DNA по гену полимеразы, показали достоверное доминирование D генотипа, который был установлен в 93 образцах взрослых и детей (82,4±3,6%). Генотип A был выявлен в 17 (15,0±3,4%), C — в 3 (2,6±1,5%) образцах. Как показал проведенный анализ нуклеотидных последовательностей с использованием референс-подгенотипов, полученных из GenBank, все изоляты A генотипа относились к A2 подгенотипу, а C генотипа — к C2 подгенотипу ВГВ. Среди образцов D генотипа HBV

были выявлены все известные 4 подгенотипа: D1, D2, D3 и D4. 53,7±5,2% (50) всех случаев, обусловленных D генотипом вируса, приходилось на D2 подгенотип. В 27 (29,0±4,7%) случаях был выявлен D3 подгенотип ВГВ. Подгенотипы D1 и D4 определялись в 14 (15,1±3,7%) и 2 (2,2±1,6%) образцах соответственно. Впервые у 2 пациентов, проживающих в г. Минске и Минской области, определен D4 подгенотип, который является наиболее генетически удаленным от других D подгенотипов и преимущественно встречается в Австралии и Папуа – Новой Гвинее, поэтому выделение этого варианта HBV свидетельствует о заносе вируса данного субтипа на территорию Беларуси. В 3-х образцах плазмы крови был определен C2 подгенотип HBV, который циркулирует в странах Юго-Восточной Азии, включая Китай, Вьетнам, Японию и Индонезию, и ранее не встречался в республике [3].

Путь передачи инфекции не был установлен в 68% случаев ПВГ, в 16,3% случаев инфицирование предположительно было обусловлено половыми контактами, в 6,8% — инъекционным употреблением психотропных веществ, в 5,6% — инвазивными немедицинскими манипуляциями, в 0,9% — медицинскими манипуляциями, 0,43% — вертикальный путь передачи инфекции и 1,9% — контактно-бытовым путем.

Прерывание естественных путей передачи HBV обеспечивается санитарно-гигиеническими мерами: индивидуализацией всех предметов личной гигиены и раздельным их хранением (бритвенные приборы, зубные щетки, мочалки, расчески и др.), выполнением правил личной гигиены, предупреждением микротравм в быту и на производстве [4–6]. Профилактика полового пути передачи инфекции предусматривает необходимость избегать случайных половых связей и использовать механические контрацептивные средства. Учитывая многообразие путей передачи HBV и большое число источников инфекции, наиболее перспективным средством профилактики этого заболевания является вакцинация [7–9].

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности HBV среди совместно проживающих лиц и оценка эффективности профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Для оценки факторов передачи HBV в семейных очагах использовались результаты эпидемиологического обследования 181 семейного очага, которое проводили после выявления пациента с маркерами HBV (1-й пациент). Всего было обследовано 275 контактных лиц. Анализ полученных данных проводился с учетом результатов лабораторного обследования проживающих в семейных очагах инфицированных HBV. Взятие крови для серологических исследований осуществляли стандартным методом путем венопункции. Определение серологических маркеров ПВГ: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc total, anti-HBc IgM, суммарные anti-

HDV, anti-HDV IgM, anti-HCV IgM, суммарные anti-HCV проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах «Вектор Бест» (Россия). HBV DNA в плазме периферической крови исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на тест-системах АмплиСенс» (Россия).

Статистическая обработка цифрового материала с целью определения удельного веса и структуры первичных данных с достоверностью $p < 0,05$ проводилась с использованием компьютерных программ.

Результаты и обсуждение

Всего нами наблюдалось 238 очагов HBV-инфекции (табл. 1), в которых один пациент — первый по времени выявления (далее 1-й пациент) имел установленный диагноз HBV или «носительство» HBsAg, а другие совместно проживающие лица — контактные, в связи с этим прошли обследование на наличие маркеров гепатита по приглашению поликлиники.

В этих очагах было обследовано 375 контактных лиц, проживающих с одним пациентом, из которых 104 имели различные маркеры HBV. Все они проживали в 89 очагах ($37,4 \pm 3,1\%$), по количеству инфицированных в них наиболее часто наблюдали вариант «1-й пациент + 1 контактный» — 76 ($85,4 \pm 3,7\%$), далее вариант «1-й пациент + 2 контактных» — 11 ($12,4 \pm 3,5\%$), вариант «1-й пациент + 3 контактных» был установлен только в 2-х ($2,2 \pm 1,6\%$) очагах. Удельный вес очагов, в которых все контактные лица являлись неинфицированными, составил $62,6 \pm 3,1\%$ (149 очагов). В очагах острого гепатита преимущественно выявлялись здоровые контактные лица

Таблица 1. Общая характеристика семейных очагов HBV-инфекции

Характеристика очага по одному пациенту	Всего очагов	Очаги с отсутствием инфицированных контактных лиц		Очаги, в которых выявлены инфицированные контактные лица					
		Абс.	%	1		2		3	
				Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ОГВ	18	16	88,9	2	11,1	-	-	-	-
«Носитель» HBsAg	88	59	67,0	23	26,1	6	6,8	-	-
ХГВ	121	72	59,5	45	37,2	3	2,5	1	8,0
ХГВ+ХГС	5	2	40,0	2	40,0	-	-	1	20,0
Паст-инфекция	6	-	-	4	66,7	2	33,3	-	-
Всего	238	149	62,6	76	31,9	11	4,6	2	8,0

(88,9% очагов), в очагах хронических и бессимптомных форм инфекции в каждом 3-м очаге среди контактных лиц находились инфицированные. Данная ситуация, возможно, обусловлена тем, что в очагах хронической и бессимптомной инфекции, в силу длительного течения заболевания, настороженность контактных лиц в отношении повседневного и систематического выполнения комплекса профилактических мероприятий, постепенно снижается. В то же время в очагах острой инфекции ее источники чаще всего госпитализируются в максимальный период заразительности.

Частота инфицирования контактных лиц во всех очагах HBV находилась в пределах $27,73 \pm 2,31\%$ на 100 обследованных (табл. 2).

Частота инфицирования контактных лиц их групп «супруги» и «другие члены семьи» статистически не отличалась, составляя соответственно $24,14 \pm 3,57\%$ и $30,0 \pm 3,03\%$. Таким образом, половой путь инфицирования HBV в семьях не является первостепенным. Наиболее чаще в очагах источниками инфекции становились матери (23,08%) от всех выявленных источников инфекции, мужа (18,27%), жены (15,38%), сыновья (11,54%), братья (8,65%), отцы (6,73%), бабушки (2,88%), сестры (1,92%). Выявлены единичные источники инфекции среди прочих родственников контактов.

По степени инфицированности среди совместно проживающих получены следующие данные: сестры — $53,85 \pm 13,83\%$; дети (дочь

— $43,18 \pm 7,47\%$, сын — $42,86 \pm 9,35\%$); внуки — $42,86 \pm 18,7\%$; братья — $28,57 \pm 12,07\%$; супруги (муж — $26,67 \pm 5,71\%$, жена — $22,35 \pm 4,52\%$); родители (мать — $21,31 \pm 5,24\%$, отец — $20,69 \pm 7,52\%$); другие члены семьи (родители жены, мужа, племянники и пр.) — $14,71 \pm 6,07\%$ (табл. 2).

Объекты внешней среды окружения — значимый фактор передачи HBV в очагах при совместном проживании. По нашим наблюдениям, вероятность инфицирования повышается при совместном использовании следующих предметов личной гигиены: зубных щеток — в 5,3 раза, полотенце — в 4,9 раза, бритв — в 4,1 раза, мочалок — в 4,1 раза. При незащищенном половом контакте с инфицированным супругом относительный риск инфицирования увеличивается в 25,4 раза.

Результаты анализа показали, что наиболее значимыми причинами внутрисемейного инфицирования были несоблюдение правил личной гигиены в очаге, а среди супружеских пар — и половой контакт с больным без средств механической защиты. Установлено, что частота инфицированности среди лиц, не соблюдающих правила личной гигиены, была достоверно выше, чем среди лиц, соблюдающих правила личной гигиены.

Клинико-лабораторное обследование 104 контактных лиц на расширенный спектр маркеров ПВГ привело к более полному выявлению лиц, вовлеченных в эпидемический процесс. Среди инфицированных был установлен

Таблица 2. Частота инфицированности HBV среди совместно проживающих

Группа родства	Абс. ч. обследованных лиц	Абс. ч. инфицированных	Частота инфицированности (P±tm), на 100 обследованных, %, p<0,05
Мать	61	13	$21,31 \pm 5,24$
Отец	29	6	$20,69 \pm 7,52$
Дочь	44	19	$43,18 \pm 7,47$
Сын	28	12	$42,86 \pm 9,35$
Жена	85	19	$22,35 \pm 4,52$
Муж	60	16	$26,67 \pm 5,71$
Сестра	13	7	$53,85 \pm 13,83$
Брат	14	4	$28,57 \pm 12,07$
Внуки	7	3	$42,86 \pm 18,7$
Другие члены семьи (родители жены, мужа, племянники и пр.)	34	5	$14,71 \pm 6,07$

Таблица 3. Характеристика установленного диагноза среди инфицированных контактных лиц

Диагноз	Всего случаев	
	абс	%
ОГВ	5	4,8
«Носители» HBsAg	25	24,0
ХГВ	28	26,9
ХГВ+ХГС	1	1,0
Паст-инфекция (anti-HBs + anti-HBc _{total}) – заболевание перенесено без клинической манифестации	41	39,4
Паст-инфекция (anti-HBs + anti-HBc _{total}) + anti-HCV – заболевание перенесено без клинической манифестации	1	1,0
Паст-инфекция (anti-HBs + anti-HBc _{total}) + ХГС – без клинической манифестации	3	2,9

высокий удельный вес лиц, у которых были обнаружены маркеры ранее перенесенной скрытой HBV-инфекции (anti-HBs + anti-HBc_{total}) – 45 (43,3±4,9%). У каждого второго 53 (51,9±4,9%) из инфицированных было выявлено хроническое течение HBV-инфекции (ХГВ или «носительство» HBsAg). Острая манифестация установлена только в 5 (4,8±2,1%) случаях (табл. 3).

Таким образом, вероятность инфицирования в семьях достаточно высока, поэтому даже целенаправленное повышение грамотности пациентов и членов их семей по формированию навыков соблюдения правил личной гигиены не может в полной мере предотвратить инфицирование. В связи с этим контактным лицам рекомендована вакцинация против HBV, которая является единственным по-настоящему эффективным способом профилактики. Вакцинация против HBV осуществлялась после проведения серологического обследования контактных лиц, не имеющих в крови маркеров HBV. В ходе проведения исследования было установлено, что предвакцинальный скрининг является обоснованным, позволяет проводить корректный отбор лиц, подлежащих вакцинации, и снижает экономические затраты в 20,5 раза.

Известно, что протективная активность вакцин против HBV находится в прямой зависимости от продукции антител к HBsAg. Лица, вырабатывающие антитела на уровне 10 МЕ/л и выше, после получения трех доз вакцины практически на 100% защищены от клинических проявлений болезни и хронической инфекции. На основании этих данных нами было проведено выборочное определение титров антител у контактных лиц, привитых против HBV. Напряженность иммунитета оценивалась по титру антител в сыворотке крови к поверхностному антигену HBV (anti-HBs) (табл. 4).

В результате изучения напряженности иммунитета к HBV защитные титры антител выявлены у 85,71±2,7% привитых контактных лиц. Установлено, что уровень иммунного ответа не отличался среди контактных лиц, у которых после вакцинации прошло до 5 лет и более 5 лет, составляя соответственно 86,82±2,98% и 82,05±6,15%.

Установлено, что уровень иммунного ответа не отличался среди контактных лиц, у которых после вакцинации прошло до 5 лет и более 5 лет, составляя соответственно 86,82±2,98% и 82,05±6,15%.

Таблица 4. Результаты исследований напряженности иммунитета у привитых контактных лиц в очагах HBV

Период времени после вакцинации	Всего	В том числе, с титром анти-HBsAg ≥ 10 МЕ/л	
		абс.	%
Контактные лица, у которых период после курса вакцинации составил до 5 лет	129	112	86,8
Контактные лица, у которых период после курса вакцинации составил от 5 до 13 лет	39	32	82,1
Итого	168	144	85,7

Заключение

Несмотря на то что Республика Беларусь сохраняет свою позицию среди стран с умеренным уровнем распространения ПВГ, активность эпидемического процесса ХГВ сохраняет умеренную тенденцию к росту (1%) и, по-видимому, обусловлена наличием значительного числа хронических источников инфекции среди взрослого населения республики, поздним выявлением скрытых форм заболевания. Одним из таких источников является распространение HBV среди совместно проживающих лиц (по данным нашего исследования — 37,4%). В очаге инфекции с целью предупреждения распространения HBV среди контактных лиц необходимо уделять повышенное внимание соблюдению санитарно-гигиенических, дезинфекционных мероприятий, прохождению контактными лицами клинико-лабораторного обследования и последующей вакцинации против HBV [10].

Критериями, характеризующими качество профилактической и санитарно-противоэпидемической работы в очагах, будут являться:

- охват предвакцинальным скринингом контактных лиц в очагах HBV и микст-гепатитов — не менее 95%;
- охват вакцинацией контактных лиц в очагах HBV и микст-гепатитов — не менее 95%;
- отсутствие регистрации непредотвращенных посредством вакцинации последовательных случаев HBV в семейных очагах;
- отсутствие регистрации случаев суперинфицирования HBV среди пациентов с HCV, не вакцинированных против ГВ.

Литература

1. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2013 году: государственный доклад. — Минск, 2014. — С. 189.
2. Качан В.И., Коломиец Н.Д., Зуева В.Л., Шмелева Н.Д., Боган И.Н., Шиманович В.П., Пашкович В.В., Тонко О.В., Ханенко О.Н., Сероокая Т.И., Гринь В.В. Первые итоги оценки эффективности вакцинации против гепатита В в Республике Беларусь в период 1995–2008 гг. // Медицинская панорама. — 2010. — № 2. — С. 69–71.
3. Еремин В.Ф., Гасич Е.Л., Коломиец Н.Д., Сосинович С.В., Пашкович В.В., Зуева В.Л., Домнич М.В., Рогачева Т.А. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В, выявляемого на территории Республики Беларусь // Молекулярная диагностика: сб. тр. 8-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под ред. В.И. Покровского. — М.: Издательство МБА, 2014. — Т. 1. — С. 136.
4. Коломиец Н.Д., Светогор Т.Н., Германович Ф.А., Ханенко О.Н., Ключарева А.А., Левшина Н.Н., Фисенко Е.Г., Тонко О.В., Кретова С.Ф., Шмелева Н.Д. Распространенность маркеров вирусного гепатита В во внутрисемейных очагах // ARS MEDICA. — 2010. — № 4. — С. 58–61.
5. Заматкина Л.Ф. Эпидемиологическая и клиническая характеристика внутрисемейных очагов хронических вирусных гепатитов В и С: автореф. дис. ... к-та мед. наук. — Иркутск, 2003. — 18 с.
6. Якупова Ф.М. Клинико-эпидемиологические, иммунологические особенности HBV-инфекции и влияние на них лечебно-профилактических мероприятий при формировании семейных очагов: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. — Санкт-Петербург, 2008. — 18 с.
7. Коломиец Н.Д., Германович Ф.А., Светогор Т.Н., Ханенко О.Н., Тонко О.В., Левшина Н.Н., Ключарева А.А., Фисенко Е.Г., Шмелева Н.Д., Кретова С.Ф. Характеристика эпидемического процесса гепатита В среди совместно проживающих с инфицированными лицами // Медицина. — 2010. — № 3. — С. 18–20.
8. Ключарева А.А., Коломиец Н.Д., Светогор Т.Н., Тонко О.В., Ханенко О.Н., Шмелева Н.Д., Прохорчик Ю.С. Современные особенности вирусного гепатита В // Рецепт. — 2010. — № 6 — С. 98–104.
9. Брико Н.И. Эпидемиология парентеральных гепатитов В и С. Вакцинация // Бюл. Вакцинация. — 2001. — № 6. — С. 26–28.
10. Светогор Т.Н., Коломиец Н.Д. Организация профилактической и противоэпидемической работы в очагах гепатита В. Актуальные вопросы инфекционной патологии // Материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь (Витебск, 29–30 мая 2014 г.) / под ред. проф. В.М. Семенова. — Витебск, 2014. — С. 152–153.

Контактная информация

Коломиец Наталья Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и микробиологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Контактная информация: ndkolomiets@mail.ru; 220013, г. Минск, ул. П.Бровки, д. 3/3.

Светогор Тамара Николаевна — заведующая отделением профилактики ВИЧ/СПИД Государственного учреждения «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии». Контактная информация: svetogor_tamara@mail.ru; 220012, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 13.

Ключарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Контактная информация: aklyuchareva@infonet.by; 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3/3.

Гасич Елена Леонидовна — кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». Контактная информация: elena.gasich@gmail.com; 220114 г. Минск, ул. Филимонова, д. 23.

Жукова Наталья Павловна — главный врач Государственного учреждения «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии». Контактная информация: minsk@minksanepid.by; 220012, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 13.

Еремин Владимир Федорович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», veremin@mail.ru; 220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 23.

Левшина Наталья Николаевна — заведующая микробиологической лабораторией Государственного учреждения «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии». Контактная информация: levshina@minksanepid.by; 220012, Минск, ул. П. Бровки, д. 13.

Романова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Контактная информация: romox@tut.by; 223053, Минский р-н, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43.

Зинович Яна Ивановна — старший лаборант кафедры инфекционных болезней и детских инфекций «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Контактная информация: agane4ek@mail.ru; 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3/3.

Пашкович Владимир Владимирович — заведующий эпидемиологическим отделом Государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Контактная информация: v.v.pashkovich@yandex.by; 220099, г. Минск, ул. Козинца, д. 50.

Kolomiets Natalia Dmitrievna — MD, professor, head of the Department of Epidemiology and Microbiology, «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education». Contact information: ndkolomiets@mail.ru; 220013, Minsk, P. Brovki street, 3/3.

Svetogor Tamara Nicolaevna — head of the Department prevention of HIV/AIDS of the “Minsk City Centre of Hygiene and Epidemiology.” Contact information: svetogor_tamara@mail.ru; 220012, Minsk, P. Brovki street, 13.

Klyuchareva Anna Alexandrovna — MD, professor, head of the Department of infectious diseases and childhood infections «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education». Contact information: aklyuchareva@infonet.by; 220013, Minsk, P. Brovki street, 3/3.

Gasich Elena Leonidovna — Ph.D., associate professor, senior research associate, laboratory diagnosis of HIV and co-infections of the “Republican Scientific and Practical Centre of Epidemiology and Microbiology/” Contact information: elena.gasich@gmail.com; 220114 Minsk, Filimonova street, 23.

Zhukova Natalya Pavlovna — the chief doctor of the State institution “Minsk City Centre of Hygiene and Epidemiology.” Contact information: minsk@minksanepid.by; 220012, Minsk, P. Brovki street, 13.

Eremin Vladimir Fedorovich — MD, associate professor, head laboratory diagnosis of HIV and co-infections of the “Republican Scientific and Practical Centre of Epidemiology and Microbiology”. Contact information: veremin@mail.ru; 220114, Minsk, Filimonova street, 23.

Levshina Natalia Nicolaevna — head of the microbiology laboratory of the “Minsk City Centre of Hygiene and Epidemiology.” Contact information: levshina@minksanepid.by; 220012, Minsk, P. Brovki street, 13.

Romanova Oksana Nicolaevna — MD, associate professor, deputy director «Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology». Contact information: romox@tut.by; 223053, Minsk district, Boroavlansky with a/c, d. Boroavlany, Frunze street, 43.

Zinovich Yana Ivanovna — laboratory assistant, Department of infectious diseases and childhood infections «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education». Contact information: agane4ek@mail.ru; 220013, Minsk, P. Brovki street, 3/3.

Pashkovich Vladimir Vladimirovich — head of the epidemiological department of the “Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health.” Contact information: vvpashkovich@yandex.by; 220099, Minsk, Kozinets street, 50.

Опыт противовирусной терапии острого гепатита В

¹Зубков Ю.П., ²Мельникова Л.И., ¹Ильченко Л.Ю.

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная медико-санитарная часть № 165» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

Резюме. В статье представлено клиническое наблюдение острого, безжелтушного варианта вирусного гепатита В затяжного течения с высоким риском исхода в хронический процесс. Применение энтекавира (бараклюд, Bristol-Myers Squibb) — препарата с прямым противовирусным действием привело к исчезновению клинико-лабораторных признаков гепатита, DNA HBV и элиминации HBsAg.

Ключевые слова: острый гепатит В, затяжное течение, энтекавир.

Antiviral treatment practice of acute hepatitis B

^{1,2}Zubkov Y.P., ²Melnikova L.I., ¹Ilchenko L.Yu.

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

²Federal State Budgetary Institution «Central medical sanitari part № 165» Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Summary. The article presents clinical observation of acute hepatitis B anicteric variant, prolonged course, with a high risk of outcome in chronic process. The use of entecavir (Baraclude, Bristol-Myers Squibb) — drug with direct antiviral effect — has led to the disappearance of clinical and laboratory hepatitis signs, DNA HBV and HBsAg elimination.

Keywords: acute hepatitis B, prolonged course, entecavir.

В Российской Федерации (РФ) благодаря комплексным профилактическим мероприятиям, прежде всего вакцинации, в последние годы достигнут значительный прогресс в снижении уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) (1,4 случая на 100 000 населения в 2012 г.). Однако заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ) остается значительной (12,6 случаев на 100 000 населения). Кроме того в РФ в 2012 г. зарегистрировано 21,1 случая на 100 000 населения «носителей» HBsAg [1]. Выявляемость HBsAg у доноров крови («условно» здоровые лица) колеблется от 0,2% (Москва) до 2,7% (Республика Саха (Якутия)) [2]. Эти данные свидетельствуют о распространении острого безжелтушного ГВ с высокой частотой хронизации [3], механизм которой остается малоизученным.

Острый безжелтушный ГВ протекает с невыраженной клинической симптоматикой, часто не диагностируется, склонен к затяжному (3–6 месяцев) течению, поэтому инфекция, вызванная вирусом ГВ (HBV), регистрируется уже на стадии хронического процесса (более 6 месяцев) [4].

В терапии ХГВ достигнут значительный прогресс благодаря применению препаратов интерферона-альфа (ИФН-а), а также лекарственных средств с прямым противовирусным действием (ПППД) — аналогов нуклеозидов (АН) [5, 6].

В начале XXI в. разработаны рекомендации лечения затяжного ОГВ препаратами ИФН-а [5], но их применение было связано с известными осложнениями, прежде всего с усилением «им-

мунного цитолиза». В единичных исследованиях показана эффективность ИФН при прогрессирующих формах ОГВ (long-time hepatitis; protracted hepatitis) [7, 8]. Лекарственные средства с ПППД — АН рекомендованы в случаях тяжелого (фульминантного) гепатита [9–11], а их роль в лечении ОГВ с прогрессирующим течением не ясна.

В качестве иллюстрации приводим описание случая ОГВ с затяжным течением и угрозой формирования хронического процесса.

Пациент N, 36 лет, служащий. Условия труда — ненормированный рабочий день, частые командировки в различные регионы Северного Кавказа.

Обратился в ФГБУ «ЦМСЧ №165» ФМБА России 10.09.14 (3 нед. от даты обнаружения HBsAg) в связи с выявлением HBsAg при обследовании во время сдачи крови 20.08.13. Другие маркеры инфицирования HBV не определялись. Известно, что при исследовании 05.06.13. HBsAg в сыворотке крови отсутствовал.

Эпидемиологический анамнез. Пациент N — почетный донор России. Переливания крови и ее препаратов, оперативные вмешательства, неразборчивые половые контакты отрицал. В условиях поликлиники проводились единичные медицинские манипуляции. В апреле 2013 г. выезжал в Индию. В семейном окруже-

нии инфицированные HBV не установлены. Не курит, алкоголь употребляет редко.

При первом визите пациент N жалоб не предъявлял. Состояние удовлетворительное, кожа и склеры нормальной окраски, живот мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Показатели общего анализа крови (ОАК) и общего анализа мочи (ОАМ), функциональные пробы печени в пределах нормативных значений. HBsAg (+), HBeAg (+), anti-HBs (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (-), anti-HBe (-), anti-HCV (-), anti-HAV IgM (-), anti-HAV IgG (-), HBV DNA (+), anti-HDV (-), HDV RNA (-). Уровень вирусемии (DNA HBV) составил $1,0 \times 10^7$ МЕ/мл (табл. 1).

На основании данных клинико-лабораторного и вирусологического обследования пациенту был выставлен диагноз: ОГВ, фаза иммунной толерантности. Учитывая возможность развития патологического процесса в печени, был рекомендован клинико-биохимический мониторинг каждые 2 недели.

От 30.09.13 впервые выявлено повышение до 10 норм от верхней границы (ВГН) аланиновой (АЛТ) и до 6 ВГН — аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз. Кроме того, пациент отметил появление слабости и тяжести в правом подреберье. Нарастание уровня гиперферментемии

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей

Показатели, нормативные значения	2013 г.						2014 г.					
	05.07.	25.08.	10.09.	05.10.	08.11.	05.12.	10.01.	12.03. Ent 4 нед	16.04. Ent 9 нед	15.05. Ent 12 нед	11.06. Ent 17 нед	27.10. Ent 33 нед
HBsAg, МЕ/мл	-	+	+	+	46963	50995	46732	18722	123	0,6	-	-
anti-HBcIgM	нд	-	-	-	+	+	+	+	+	+	нд	-
anti-HBcIgG	нд	-	-	-	+	+	+	+	+	+	нд	+
HBeAg	нд	+	+	+	+	+	+	-	-	-	нд	-
anti-HBe	нд	нд	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
DNA HBV, МЕ/мл	нд	$1,0 \times 10^7$	$1,0 \times 10^7$	нд	$1,0 \times 10^8$	$1,0 \times 10^8$	$1,0 \times 10^8$	$5,4 \times 10^9$	240	<150	-	-
АСТ, до 35 Е/л	N	N	N	408	433	124	256	275	252	N	N	N
АЛТ, до 35 Е/л	N	N	N	1320	1065	289	683	471	92	N	N	N
ГГТП, до 61 Е/л	N	N	N	22	21	26	104	96	72	N	N	нд

нд — нет данных; N — норма; Ent — энтекавир (начало терапии 12.02.14)

(АЛТ — 37 ВГН и АСТ — 11 ВГН) явилось причиной госпитализации в инфекционную больницу, где пациент находился в период 05.10.13 — 28.10.13 с диагнозом: ОГВ, средней степени тяжести, безжелтушный вариант. По данным УЗИ органов брюшной полости — незначительная гепатомегалия. В стационаре проведена терапия препаратом фосфоглив с рекомендациями продолжить его прием; при выписке: АЛТ — 12 ВГН, АСТ — 3 ВГН. Однако у пациента сохранялась слабость, появились артралгии и повышение температуры до 37,3 °С.

От 08.11.13 зарегистрирован повторный эпизод нарастания активности АЛТ до 30 ВГН, АСТ — до 12 ВГН (табл. 1). Уровень HBsAg достигал 46963 МЕ/мл, DNA HBV — более $1,0 \times 10^8$ МЕ/мл. После повторного курса лечения препаратом фосфоглив, проведенного в инфекционной больнице, куда был госпитализирован пациент (14.11.13.–25.11.13.), уровень АЛТ не превышал 8 ВГН, АСТ — 3,5 ВГН. Активность γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) составила 3 ВГН (табл. 1). Остальные показатели, отражающие функциональное состояние печени, не превышали референсных значений.

На этапе амбулаторного наблюдения у пациента сохранялись жалобы на слабость, боли в коленных и локтевых суставах, повышение температуры до 37,3–37,5 °С. Кроме того по-прежнему периодически регистрировали выраженную гиперферментемию (АЛТ — 8–11 ВГН, АСТ– 5–7 ВГН), высокий уровень виремии (HBV DNA — более $1,0 \times 10^8$ МЕ/мл, HDV RNA (+)), наличие HBeAg и anti-HBe IgM. И хотя выявление в крови HBsAg (от 05.12.13. — 50995 МЕ/мл), в отличие от HBeAg или HBV DNA не является критерием продолжающейся репликативной активности вируса, однако его длительная циркуляция (тем более в высокой концентрации) служит критерием прогрессивного течения ОГВ (табл. 1).

Пациенту проводилось обследование на наличие сопутствующей патологии как инфекционной, так и неинфекционной природы, которая могла бы отягощать течение основного заболевания. Исключалась суперинфекция другими вирусными гепатитами (HCV, HDV), ВИЧ-инфекция, оппортунистические, гастроэнтерологические, аутоиммунные, эндокринологические заболевания.

В связи с выявлением урогенитальной инфекции, вызванной *Mycoplasma hominis*, с 05.12.14 в течение 7 дней по назначению уролога пациент получал ципрофлоксацин с положительным эффектом.

При исследовании аутоантител (антинуклеарных, антигладкомышечных, антител к микросомам печени и почек 1 типа — LKM-1), проведенном с целью исключения возможного вклада аутоиммунного механизма в развитие гиперферментемии, выявлено повышенное содержание лишь LKM-1 — 36, 6 (N — 0–20 МЕ/мл). При этом уровни общего белка и γ -глобулинов не превышали нормальных значений.

От 23.01.14 в крови обнаружена RNA вируса гепатита G (HGV RNA). Наличие микстинфекций (HBV DNA, HGV RNA и урогенитальной), по-нашему мнению, также могло способствовать прогрессивному течению ОГВ.

При УЗИ органов брюшной полости отмечена небольшая спленомегалия (площадь селезенки составила 65 см² (N — до 40 см²)), признаки портальной гипертензии (ПГ): (*v. porta* — 1,3 см (N — до 1,2 см), *v. lienalis* — 1,1 см (N — до 0,8 см)). По результатам транзитной эластометрии установлен фиброз 2 ст. — (по шкале Metavir). Полученные данные о наличии ПГ и фиброза свидетельствовали, прежде всего, о выраженном воспалении (ОГВ), а не о развитии хронического заболевания печени (ХЗП); планировалось повторное обследование в процессе лечения.

С пациентом неоднократно проводились беседы о необходимости противовирусной терапии (ПВТ) в связи с наличием у него ОГВ высокой степени активности и прогрессивного характера течения инфекции. Однако отсутствие комплаентности затрудняло как своевременность проведения лабораторных исследований, так и начала ПВТ.

Проводимая в течение 2 месяцев терапия адеметионином (800–1600 мг/сут.), препаратами урсиксидом (500–750 мг/сут.) влияния на уровень виремии гиперферментемии (АЛТ — 10–19 ВГН, АСТ — 5–7 ВГН) не оказала.

С 12.02.14 пациентом начат прием энтекавира в дозе 0, 5 мг/сут. Через 4 недели ПВТ АН на фоне сохраняющейся гиперферментемии (табл. 1) зарегистрировано снижение уровня HBV DNA (на 4 log) и HBsAg (в 3 раза), а также сероконверсия HBeAg и появление anti-HBe.

Кроме того, отмечалось улучшение общего самочувствия, аппетита, уменьшение слабости, исчезновение болей в суставах, стойкая нормализация температуры.

В дальнейшем пациент выехал на постоянное место жительства в Поволжский округ России, прием энтекавира был продолжен. При обследовании от 15.06.14. (17 нед. ПВТ) зарегистрированы нормальные активности АЛТ и АСТ, элиминация HBsAg и неопределяемый уровень HBV DNA, а от 27.10.14. (33 нед. ПВТ) — в крови впервые выявлены anti-HBc IgG (табл. 1). При УЗИ брюшной полости и транзитной фиброэластометрии патологических отклонений не отмечено.

Полученные результаты ПВТ можно трактовать как клиническую, биохимическую и вирусологическую ремиссию, но отсутствие anti-HBs свидетельствует о неполном иммунном ответе. Рекомендовано продолжить прием энтекавира.

Особенностью данного случая является:

- диагностика ОГВ в фазу толерантности HBV-инфекции;
- отсутствие в дебюте заболевания anti-HBc IgM (в течение 2 месяцев), появление во время второго эпизода гиперферментемии и длительная их персистенция (более 6 месяцев), свидетельствующие о затяжном течении ОГВ;
- наличие микст-вирусной (HBV DNA, HGV RNA) и урогенитальной (*Mycoplasma hominis*) инфекций, способных индуцировать аутоиммунные проявления (артралгии, субфебрилитет, повышение LKM-1). Однако решить вопрос о роли HGV (ко-инфекция или суперинфекция) не представляется возможным, поскольку определение этого маркера впервые проведено на 4-м месяце заболевания;
- раннее появление признаков ПГ и регистрация фиброза 2-й ст. (менее 6 месяцев от момента инфицирования HBV), по данным инструментальных методов исследований, а также их регрессия на фоне эффективной ПВТ свидетельствует о выраженности имевшегося воспалительного процесса в печени у пациента, относящегося к группе риска (донор крови).

Таким образом, затяжное течение ОГВ соот-

ветствует прогрессивному развитию инфекционного процесса с высокой вероятностью формирования хронического гепатита и обусловлено слабым иммунным ответом, персистенцией HBV, высоким уровнем репликации, наличием микст-инфекций. Установлено, что циркуляция в крови стабильно высокой концентрации HBV DNA более 3 недель, HBeAg — более 1 месяца, HBsAg — более 3 месяцев, а также длительное присутствие anti-HBc IgM характеризует прогрессивное течение ОГВ, а, соответственно, при определении этих показателей более 5 недель, 2 и 6 месяцев прогнозирует вероятность хронизации патологического процесса.

Длительно сохраняющаяся гиперферментемия (до 5-20ВГН) с высоким уровнем вирусемии, прогрессивное течение ОГВ диктуют необходимость применения противовирусных препаратов — ИФН- α или АН. Вместе с тем терапия препаратами интерферона у пациента с высокой активностью АЛТ и АСТ, аутоиммунными проявлениями связана с риском «усиления иммунного цитолиза» и непредсказуемого обострения заболевания. В связи с этим назначен ПППД с высоким генетическим барьером — энтекавир в дозе 0,5 мг/сут., рекомендуемый пациентам, ранее не получавшим ПВТ. Энтекавир реже, чем ИФН- α приводит к элиминации HBsAg, но подавляет репликацию HBV DNA, что способствует уменьшению выраженности цитолиза и обратному развитию фиброза [5, 6]. Уже после 17 недель терапии у наблюдаемого нами пациента отмечена элиминация HBsAg, подавление репликации HBV, нормализация клинико-биохимических показателей. Данное наблюдение свидетельствует о том, АН могут применяться не только в тяжелых случаях ОГВ, но и при затяжном течении инфекции. Ранняя диагностика и прогнозирование затяжного течения ОГВ являются непременным условием для своевременного проведения ПВТ в целях предупреждения хронизации процесса [12–14].

В то же время, несмотря на эффективность вакцинопрофилактики против ГВ и внедрение ПВТ при ХГВ, значительная часть пациентов, инфицированных HBV, остается в неведении в отношении своего заболевания [15], особенно в случаях безжелтушного течения HBV-инфекции.

Литература

1. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 г. № 9, Москва, «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации». URL: <http://www.rg.ru/2013/06/14/gerpatit-dok.html> (дата обращения: 29.09.2014.).
2. Ярош Л.В., Эльгорт Д.Ф., Павлов Н.Н., Кочеткова В.П., Адамов Д.В., Григорьев Г.М., Кузин С.Н., Сулов А.П., Семенов Т.А. / Мат. VI Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – 2014. – М. – С. 361.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Вирусные поражения печени: от болезни Боткина до современной инфекционной патологии // Мед. академ. журн. – 2012. – № 2. – С. 7-18.
4. Тареев Е.М., Назаретян Е.Л., Семендяева М.Е., Тареева И.Е. Эпидемический гепатит. – М.: Медицина, 1970. – 448 с.
5. Marcellin P., Dusheiko G., Zoulim F., Esteban R., Hadziyannis S., Lampertico P., Manns M., Shouval D., Yurdaydin C.; Reviewers: Craxi A., Fornis X., Moradpour D., Pawlotsky J.-M., Petersen J., Wedemeyer H. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P. 167–185.
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н., Климова Е.А., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Маев И.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Буеверов А.О., Абдурахманов Д.Т., Малышев Н.А., Никитин И.Г., Мойсюк Я.Г., Лапина Т.Л., А.С., Труханов А.С., Кожевникова Г.М., Жданов К.В., Рахманова А.Г., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // РЖГК. – 2014. – № 3. – С. 58–88.
7. Iwarson S., Norkrans G., Nordenfeldt E., Hagberg P. Interferon treatment in acute hepatitis B infection with prolonged course // Stand. J. Infect. Dis. – 1980. – Vol. 12. – P. 233–234.
8. Hess G., Rossol S., Voth R., Weber N., Drees N., Meyer zum Buschenfelde K.-H. Treatment of protracted acute type B hepatitis with recombinant a-A-interferon A pilot study // J. Hepatol. – 1989. – Vol. 8. – P. 73–76.
9. Богачева Е.А., Писчасов С.В., Коннова Ю.А., Костыгова Е.Ю., Немилостива Е.А., Сметанина С.В., Умбетова К.Т., Ченцов В.Б., Чуланов В.П. Значение противовирусной терапии в терапии в комплексном лечении фульминантного острого вирусного гепатита В // Мат. XII науч.-практ. конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства». – М., 2014. – С. 11.
10. Lee W.C., Wu M.J., Cheng C.H., Chen C.H., Shu K.H., Lian J.D. Lamivudin is effective for the treatment of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 38 – P. 1074–1081.
11. Tillmann H.L., Zachou K., Dalekos G.N. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? // Liver Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 544–553.
12. Фролов А.В. Прогрессирующее затяжное течение острого гепатита В. Диагностика, прогнозирование, возможности терапии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук., СПб. – 1991. – 16 с.
13. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: ТЕЗА, 1997. – 306 с.
14. Рыжова Ю.Л., Фомин О.В., Калинина С.Л., Мукомолов С.Л. Индикация HBV ДНК в прогнозировании угрозы хронизации при остром гепатите В // РЖГК. – 1995. – № 3. – Прилож. № 1 – С. 206–207. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: Great therapeutic progress, large diagnostic deficit // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 11595–11617.

Контактная информация

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

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

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

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

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

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

The perils of pathogen discovery: origin of a novel parvovirus-like hybrid genome traced to nucleic acid extraction spin columns

Опасности в открытии новых патогенов: источником нового парвовирусоподобного гибридного генома оказались колонки для выделения нуклеиновых кислот

Naccache S.N., Greninger A.L., Lee D., Coffey L.L., Phan T., Rein-Weston A., Aronsohn A., Hackett-Jr. J., Delwart E.L., Chiu C.Y.

Оригинальная публикация — *J. Virol.* — 2013. — Vol. 87 — № 22. — С. 11966–11977.

Метод глубокого секвенирования использовался для обнаружения и сборки генома нового ДНК-вируса, первоначально считавшегося рекомбинантом последовательностей семейств *Parvoviridae* и *Circoviridae*. Вирус, получивший предварительное название PHV (парвовирусоподобный гибридный вирус), по последовательности генома был практически идентичен другому ДНК-вирусу — NIH-CQV, ранее обнаруженному у китайских пациентов с серонегативным (не А–Е) гепатитом (см. В мире вирусных гепатитов № 2, 2013. — Прим. ред.).

PHV выявлялся авторами в широком спектре клинических образцов с 99% идентичностью нуклеотидных и аминокислотных последовательности между собой и с NIH-CQV. Однако в результате тщательного анализа было установлено, что его источником были контаминированные колонки, использовавшиеся для выделения нуклеиновых кислот. Поиск истинного источника PHV (и предположительно NIH-CQV) осуществлялся путем исследования воды, пропущенной через контаминированные колонки. Анализ метагеномных библиотек показал наличие последовательностей практически идентичных PHV в прибрежных водах Северной Америки. Предполагается, что содержание вируса в водорослях, используемых в производстве сорбента, содержащегося в колонках, привело к загрязнению последних.

Подтверждение того, что PHV/NIH-CQV является лабораторным контаминантом, а не истинным инфекционным агентом, свидетельствует о необходимости более тщательного подхода к валидации источника последовательностей, получаемых путем глубокого секвенирования.

Описание вспышек гепатитов А и Е (осенне-зимний период 2014 г.)

Солонин С.А.

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 осенне-зимний период 2014 г.

Результаты: представлены данные о вспышечной заболеваемости гепатитами А и Е в США и Республике Северный 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-winter 2014)

Solonin S.A.

Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities» 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-winter of 2014.

Results: It was provided data on the incidence of hepatitis A, and E in the US and in republic of the Northern 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, outbreak.

Вспышка гепатита Е в Северном Судане

25 сентября 2014 г., Хартум

По данным электронного издания Radiodabanga [1], количество пострадавших от гепатита Е (ГЕ) беженцев в штатах Южный Дарфур (South Darfur) и Голубой Нил (Blue Nile) Республики Северный Судан превысило 700 человек. Более по-

ловины выявленных случаев зарегистрированы в крупнейшем лагере для вынужденных переселенцев Kalma в штате Южный Дарфур.

По данным ВОЗ, зафиксировано 628 случаев инфицирования ГЕ в штате Южный Дарфур. В настоящее время определить точное число инфицированных не представляется возможным.

Это связано с рядом причин:

- длительным инкубационным периодом ГЕ-инфекции;
- большим количеством бессимптомных форм ГЕ-инфекции;
- отсутствием своевременной диагностики ГЕ;
- низким уровнем санитарной грамотности жителей лагеря.

Министерство здравоохранения Республики Северный Судан при поддержке UNICEF проводит мероприятия по предотвращению дальнейшего распространения ГЕ:

- обучение населения лагеря гигиеническим навыкам, в том числе мытью рук с мылом;
- обеспечение чистой питьевой водой;
- обустройство туалетов и выгребных ям.

Затрудняет работу врачей и волонтеров неудовлетворительные санитарно-бытовые условия в лагере для беженцев (дефицит питьевой воды и достаточного количества уборных), недостаточное финансирование со стороны местного правительства для закупки питьевой воды, продовольствия и необходимых медикаментов для оказания своевременной медицинской помощи.

Анализ вспышечной заболеваемости гепатитом А в США

26 сентября 2014 г., Атланта, США

Специалистами центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) опубликован отчет о причинах вспышечной заболеваемости гепатитом А (ГА) в США в 2013 г. [2]. По официальным

данным в результате вспышки пострадало 165 человек в 10 штатах: Аризона (24), Калифорния (80), Колорадо (29), Гавайи (8), Нью-Гэмпшир (1), Нью-Джерси (1), Нью-Мексико (11), Невада (6), Юта (3) и Висконсин (2). Возраст заболевших варьировал от 1 года до 84 лет, среди пострадавших преобладали женщины — 55% (91/165). Среди инфицированных детей и подростков в возрасте 18 лет никто ранее не был вакцинирован против ГА.

Причиной инфицирования ГА послужило употребление контаминированных вирусом ягодных смесей производства компании «Townsend Farms Organic Antioxidant Blend». Проведенное лабораторное обследование биологического материала от 117 больных выявило один и тот же изолят ГА — генотип 1В, который практически не встречается в Северной Америке и достаточно интенсивно циркулирует в странах Северной Африки и Среднего Востока. Эпидемиологическое расследование позволило установить, что причиной инфицирования жителей США послужили семена граната, импортируемые из Турции, которые входили в состав замороженных ягодных смесей.

Литература

1. OCHA: More than 700 hep-E cases in South Darfur, Blue Nile-titis outbreak kills 150 in South Darfur's Kalma IDP camp. URL: <https://www.radiodabanga.org/node/80910> (дата обращения: 8.11.2014).
2. Multistate outbreak of hepatitis A virus infections linked to pomegranate seeds from Turkey (Final Update) <http://www.cdc.gov/hepatitis/Outbreaks/2013/A1b-03-31/index.html> (дата обращения: 8.11.2014).

Контактная информация

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

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

Рефераты статей

Вирус гепатита А и происхождение пикорнавирусов

Hepatitis A virus and the origins of picornaviruses.

Wang X, Ren J, Gao Q, Hu Z, Sun Y, Li X, Rowlands DJ, Yin W, Wang J, Stuart DI, Rao Z, Fry EE.

Nature. 2014 Oct 19. doi: 10.1038/nature13806. [Epub ahead of print].

Вирус гепатита А (ВГА) по-прежнему остается загадкой, несмотря на 1,4 млн случаев инфекции ежегодно. ВГА значительно отличается от других пикорнавирусов, имеет оболочку (состоящую из фрагментов клеточной мембраны), необыкновенно стабилен генетически и физически, при этом труден в изучении. Авторы с помощью рентгенографии высокого разрешения изучили структуру зрелого вириона и пустых частиц ВГА. Структура частиц двух типов была практически идентичными, за исключением некоторого нарушения порядка внутри пустой частицы. Полная вирусная частица содержит небольшой белок VP4, тогда как в пустой частице находится его нерасщепленный предшественник, VP0. Гладкая поверхность частицы не имеет сжатий, соответствующих сайтам связывания с рецептором. Результаты пептидного сканирования показали большие размеры ранее описанного антигенного сайта VP3, а прогноз на основании пептидной структуры позволяет предполагать существование новых эпитопов. Частица ВГА не содержит карманов и способна выдержать значительное повышение температуры и низкие значения pH, а пустые частицы еще более стойкие, чем полные вирусные частицы. Разделение вируса происходит, вероятно, по новому, ранее не описанному механизму, и сборка частиц отличается от характерной для других пикорнавирусов. Она включает в себя «обмен доменами» VP2, встречающийся у пикорна-подобных вирусов насекомых.

Заключение: филогенетический анализ структурных последовательностей позволяет поместить ВГА между типичными пикорнавирусами и вирусами насекомых. Удивительные свойства ВГА могут отражать его положение «связующего

звена» между «современными» пикорнавирусами и более «примитивными» вирусами насекомых; например, ВГА сохраняет способность переходить из клетки в клетку в результате транскитоza.

Пятилетнее наблюдение иммунного ответа у детей, получивших в возрасте 1 года одну или две дозы инактивированной вакцины против гепатита А

Five-year follow-up of immune response after one or two doses of inactivated hepatitis A vaccine given at 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina.

Espul C., Benedetti L., Linares M., Cuello H., Rasuli A.

J Viral Hepat. 2014 Sep 29. doi: 10.1111/jvh.12317. [Epub ahead of print]

Данная работа является продолжением исследования по эффективности однодозовой схемы вакцинации против гепатита А (ГА), проводимой в Аргентине, и направлена на определение возможности гибкой схемы бустерной иммунизации. Участники исследования получали одну дозу Avaxim 80U Pediatric в возрасте 11–23 месяцев и наблюдались в течение 10 лет. В данной работе приводятся данные 4–5 лет наблюдения после вакцинации. Участники были разделены на группы в зависимости от того, получал ли ребенок 1 дозу вакцины без бустерной дозы (группа 1) или 2 дозы вакцины без бустера (группа 2). Концентрации антител к вирусу ГА (анти-ВГА) определяли ежегодно. Из 546 изначальных участников, 441 (80,8%) и 412 (75,5%) наблюдались в течение 4 и 5 лет после вакцинации соответственно. Из 411 участников, наблюдавшихся в течение 5 лет, 318 получали 1 дозу вакцины, а 85 — две дозы. Частота протективного уровня антител сохранялась высокой как в Группе 1 (99,7%), так и в Группе 2 (100%) через 5 лет после одной или двух доз вакцины Avaxim 80U Pediatric соответственно. Средние геометрические значения титров анти-ВГА через 5 лет после вакцинации снизились в обеих груп-

пах по сравнению с показателями, полученными через 3 года после вакцинации, однако оставались значительно выше 10 мМЕ/мл. Более высокие концентрации наблюдали у детей, получивших 2 дозы вакцины.

Заключение: гуморальный иммунитет к ГА после одной дозы инактивированной вакцины сохраняется у детей не менее 5 лет. Полученные результаты поддерживают предположение о возможности широкого временного интервала для проведения бустерной иммунизации.

ВГЕ-инфекция у доноров крови во Франции

Hepatitis e virus infections in blood donors, france.

Gallian P, Lhomme S., Piquet Y., Sauné K., Abrevanel F., Assal A., Tiberghien P., Izopet J.

Emerg Infect Dis. 2014 Nov;20(11):1914-7. doi: 10.3201/eid2011.140516.

Авторы провели скрининг на РНК вируса гепатита Е (ВГЕ) образцов донорской плазмы (в минипулах по 96 образцов, всего 53,234 донаций) из Франции, прошедших вирусную инактивацию методом сольвент-детергента. Частота выявления РНК ВГЕ составила 1 образец/2,218 донаций. Большинство образцов (22/24) от доноров с вирусемией были отрицательными по анти-ВГЕ IgG и IgM.

Высокая частота контаминации ВГЕ продуктов, содержащих сырую свиную печень, во Франции

Frequent hepatitis e virus contamination in food containing raw pork liver, france.

Pavio N., Merbah T., Thébaud A.

Emerg Infect Dis. 2014 Nov; 20(11):1925-7. doi: 10.3201/eid2011.140891.

Предполагается, что пищевые продукты, содержащие сырую свиную печень, могут служить фактором передачи ВГЕ. Авторы определяли частоту выявления ВГЕ в продуктах четырех видов, всего было проанализировано 394 образцов. Частота выявления ВГЕ составила 3 %–30 % в зависимости от вида продукта. Филогенетический анализ продемонстрировал высокую степень сходства с последовательностями вируса, выделенными от людей и от свиней.

Количественный анализ протеома выявил факторы организма, меняющиеся при острой ВГЕ-инфекции в экспериментальной свиной модели

Quantitative proteomics identifies host factors modulated during acute hepatitis E infection in swine model.

Rogée S., Le Gall M., Chafey P., Bouquet J., Cor-donnier N., Frederici C., Pavio N.

J Virol. 2014 Oct 15. pii: JVI.02208-14. [Epub ahead of print]

ВГЕ вызывает острый гепатит, передающийся энтерально. В индустриальных странах данная инфекция является зоонозом, а ее основным резервуаром — свиньи. Частота развития и тяжесть клинических проявлений варьируют от бессимптомной инфекции до самопрекращающегося острого гепатита, хронической инфекции и фульминантного гепатита. Из-за отсутствия продуктивной клеточной системы и модели на мелких лабораторных животных жизненный цикл и патогенез ВГЕ остаются неизученными. Для изучения патогенеза ВГЕ и механизмов его вирулентности авторы провели количественный протеомный анализ с целью выявить клеточные факторы и системы, меняющиеся при острой инфекции у свиней. Три группы животных заражали тремя разными штаммами свиного ВГЕ для оценки возможной роли вирусных факторов в патогенезе. Образцы печени животных анализировали дифференциальным протеомным методом, 2D-DIGE, и 61 реагирующий на инфекцию белок был выявлен методом масс-спектрологии. Полученные результаты показали, что все три штамма ВГЕ реплицируются в свиньях сходным образом и влияют на несколько клеточных сигнальных систем. Это указывает на способность ВГЕ ослаблять одновременно несколько процессов в клетке, что может объяснять разнообразие проявлений заболевания. Экспрессия некоторых белков, например, гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина К, аполипротеина Е и прохибитина, активируемых при других вирусных инфекциях, была повышена в печени у инфицированных ВГЕ животных. Между 3 изученными штаммами были выявлены некоторые отличия, что позволяет предполагать роль генетической изменчивости ВГЕ в вариативности патогенеза.

Заключение: данный сравнительный анализ изменений в протеоме, связанных с ВГЕ-инфекцией, вызванной тремя разными штаммами вируса 3-го генотипа, является важной основой для дальнейшего изучения факторов, участвующих в репликации ВГЕ и механизмах его патогенеза.

Anti-HDV IgM как маркер активности заболевания при гепатите дельта

Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta.

Wranke A., Heidrich B., Ernst S., Calle Serrano B., Caruntu F.A., Curescu M.G. Yalcin K., Gürel S., Zeuzem S., Erhardt A., Lüth S., Papatheodoridis G.V., Bremer B., Stift J., Grabowski J., Kirschner J., Port K., Cornberg M., Falk C.S., Dienes H.P., Hardtke S., Manns M.P., Yurdaydin C., Wedemeyer H.; HIDIT-2 Study Group.

PLoS One. 2014 Jul 29; 9(7):e101002. doi: 10.1371/journal.pone.0101002. eCollection 2014.

Гепатит дельта приводит к циррозу печени и декомпенсации. Поскольку возможности терапии данной инфекции ограничены, велико значение биомаркеров для оценки активности заболевания и прогноза прогрессирования заболевания. Предполагается, что анти-HDV IgM могут являться таким биомаркером. Были исследованы образцы от 120 HDV-инфицированных пациентов, участвующих в международном мультицентровом терапевтическом исследовании (HIDIT-2). Определение анти-HDV IgM проводили в тесте ETI-DELTA-IGMK-2-assay (DiaSorin). Кроме того, концентрации пятидесяти цитокинов, хемокинов и факторов ангиогенеза определяли в мультиплексном тесте (Bio-Plex System). Во второй независимой когорте из 78 пациентов анализировали развитие клинических конечных точек (декомпенсация, ГЦК, пересадка печени, смерть; средняя продолжительность наблюдения 3,0 года, интервал 0,6–12). Anti-HDV IgM отсутствовали в сыворотке у 18 пациентов (15%), присутствовали в низкой концентрации ($OD < 0,5$) у 76 (63%), и в высокой концентрации у 26 (22%) пациентов в когорте HIDIT-2. Присутствие anti-HDV IgM было достоверно ассоциировано с гистологическим воспалением ($p < 0,01$) и биохимической активностью за-

болевания (АЛТ, АСТ $p < 0,01$). Anti-HDV IgM не зависели от активности репликации HDV, однако низкая концентрация HBV DNA наблюдалась у пациентов с более высокими уровнями anti-HDV IgM ($p < 0,01$). Высокая концентрация IP-10 (CXCL10) наблюдалась у пациентов с anti-HDV IgM, однако для других антивирусных цитокинов отмечали отрицательную связь с anti-HDV IgM. Связь между anti-HDV IgM и АЛТ, АСТ, HBV DNA была подтверждена в независимой когорте. Клинические конечные точки были отмечены у 26 пациентов, положительных по anti-HDV IgM (39%), и только у одного пациента, отрицательного по anti-HDV IgM (9%; $p = 0,05$).

Заключение: сывороточные anti-HDV IgM являются надежным, легко определяемым и относительно дешевым маркером активности заболевания при гепатите дельта, кроме того, он обладает прогностической значимостью. Высокие уровни anti-HDV IgM могут указывать на активированную интерфероновую систему и истощение антивирусного иммунного ответа.

Коинфекция HBV/HDV в Западной Амазонии: интересная мутация у изолятов HDV 3 генотипа

HBV/HDV co-infection in the Western Brazilian Amazonia: an intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers.

Kay A., Melo da Silva E., Pedreira H., Negreiros S., Lobato C., Braga W., Muwonge R., Dény P., Reis M., Zoulim F., Trepo C., D Oliveira A Jr., Salcedo J.M., Schinoni M.I., Parana R.

J Viral Hepat. 2014 Jul 9. doi: 10.1111/jvh.12267. [Epub ahead of print].

HDV-инфекция остается серьезной медицинской проблемой в Амазонии. Данные о молекулярно-биологических аспектах коинфекции HBV/HDV в данном регионе ограничены. Авторы обследовали 92 пациента HBsAg+ / anti-HDV IgG+, наблюдавшихся в гепатологических центрах Бразилии. Генотип HDV был установлен у 90 пациентов, генотип HBV удалось определить у 74. Наиболее распространенным субгенотипом HBV оказался F2 (40,2%), за ним шли A1 (15,2%) и D3 (8,7%), доля остальных генотипов составила 16,4%, в 4,3% случа-

ев результат генотипирования был противоречивым, а в 15,2% случаев не удалось амплифицировать вирусную ДНК. К удивлению авторов, генотип 3 HDV (HDV-3) был выявлен у всех пациентов с коинфекцией HBV/HDV, что послужило подтверждением возможности ассоциации HDV-3 с другими генотипами HBV, помимо генотипа F. Мутантная форма HDV-3 была выявлена у 29,3% пациентов, она достоверно чаще встречалась при генотипах HBV, отличных от генотипа F (не-F) ($p < 0,001$) по сравнению с немутантными штаммами.

Заключение: полученные данные позволяют предполагать, что мутантная форма HDV-3 является приспособлением HDV-3 к ассоциации с не-F генотипами HBV.

Усиление эффективности политопной ДНК-вакцины против ВГС в результате добавления N-терминального фрагмента белка теплового шока gp96

Enhancement of HCV polytope DNA vaccine efficacy by fusion to an N-terminal fragment of heat shock protein gp96.

Pishrafi-Sabet L., Kosinska A.D., Rafati S., Bolhassani A., Taheri T., Memarnejadian A., Alavian S.M., Roggendorf M., Samimi-Rad K.

Arch Virol. 2014 Oct 28. [Epub ahead of print].

Индукция сильного ВГС-специфичного иммунного ответа является основой контроля и элиминации данного вируса. Политопная (ПТ) ДНК-вакцина, несущая В- и Т-клеточные эпитопы, является многообещающей стратегией вакцинации против ВГС, однако эффективность такого подхода нуждается в оптимизации. Показано, что N-терминальный домен белка теплового шока gp96 (NT(gp96)) является эффективным адъювантом, повышающим иммуногенность вакцин. Авторы создали ПТ ДНК-вакцину, кодирующую четыре иммунодоминантных эпитопа ВГС, вызывающих ответ цитотоксических Т-лимфоцитов (два HLA-A2- и два H2-Dd-специфичных мотива) из участков Core, E2, NS3 и NS5B с добавлением Т-хелперного CD4+ эпитопа из NS3 и В-клеточного эпитопа из E2. Домен NT(gp96) был присоединен к С- или N-концу ПТ ДНК-вакцины (PT-NT(gp96) или NT(gp96)-PT), и были проведены испытания иммуногенности

этих конструкций. Клеточный и гуморальный иммунный ответ на экспрессируемые пептиды определяли в эксперименте на мышах СВ6F1. Полученные результаты показали, что иммунизация мышей ПТ ДНК-вакциной, несущей NT(gp96), вызывает более сильный клеточный и гуморальный ответ по сравнению с ПТ ДНК-вакциной без данного адъюванта. Также было показано, что адъювантная активность NT(gp96) выше при присоединении его к С-концу конструкции ПТ ДНК ВГС.

Заключение: NT(gp96) повышает эффективность ДНК-вакцины, и его иммуномодулирующий эффект зависит от расположения домена.

Более сложный дизайн вакцин поможет преодолеть ускользание от иммунного ответа, связанное с регуляторными Т-клетками, при хронических инфекциях ВИЧ и ВГС

Smarter vaccine design will circumvent regulatory T cell-mediated evasion in chronic HIV and HCV infection.

Moise L., Terry F., Gutierrez A.H., Tassone R., Losikoff P., Gregory S.H., Bailey-Kellogg C., Martin W.D., De Groot A.S.

Front Microbiol. 2014 Oct 6;5:502. doi: 10.3389/fmicb.2014.00502. eCollection 2014.

Несмотря на годы исследований, вакцины против ВИЧ и ВГС до сих пор не созданы, в большей степени из-за эффективных механизмов ускользания этих вирусов от иммунного ответа. Описан новый механизм избегания иммунного ответа у вирусов, вызывающих хроническую инфекцию — подавление вирус-специфичных эффекторных CD4(+) и CD8(+) Т-клеток стимулирующими регуляторными Т-клетками (Трег), «обученными» на последовательности организма в процессе индукции толерантности. Вирусные эпитопы МНС класса II, мимикрирующие эпитопы Т-клеточных рецепторов (TCR) организма, могут активировать Трег, способные подавлять протективный ответ. Авторы разработали иммуно-информационный алгоритм, JanusMatrix, для выявления таких эпитопов и обнаружили, что среди инфицирующих человека вирусов те, что вызывают хроническую

инфекцию, имеют больше эпитопов, имитирующих человеческие, по сравнению с вирусами, вызывающими острую инфекцию. Более того, эпитоп ВГС, активирующий Трег, имеет TCR-профиль, сходный со многими последовательностями человека у пациентов с хронической инфекцией, но не у пациентов, элиминировавших вирус. Для усиления CD4(+) Т-клеточного ответа, ослабленного вследствие хронической инфекции, вакцины против ВИЧ и ВГС должны преодолевать потенциальную активацию Трег, снижающую их эффективность.

Заключение: базирующиеся на анализе эпитопов подходы к созданию вакцин, учитывающие разные подгруппы Т-клеток, активируемых при иммунизации, послужат прогрессу в создании вакцин против ВИЧ и ВГС.

Новейшие фармакотерапевтические возможности лечения гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Latest pharmacotherapy options for treating hepatitis C in HIV-infected patients.

Macías J., Neukam K., Merchante N., Pineda J.A.

Expert Opin Pharmacother. 2014 Sep; 15(13):1837-48. doi: 10.1517/14656566.2014.934810. Epub 2014 Aug 1.

Для пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ характерен повышенный риск прогрессирования заболевания печени. Следовательно, данная категория пациентов получает максимальную пользу от достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию ВГС-инфекции. Однако частота УВО на комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ низкая. Подходы к терапии ВГС-инфекции в настоящее время меняются благодаря появлению противовирусных препаратов прямого действия (DAA), активных в отношении ВГС. Теперь при использовании DAA у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ может быть достигнута высокая частота УВО. В данном обзоре обобщены данные об эффективности на поздних стадиях коинфекции ВГС/ВИЧ новых DAA, проходящих III фазу клинических испытаний в данной подгруппе пациентов. Поиск DAA, проходящих III фазу клинических испытаний среди пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, проводили на сайте clinicaltrials.gov.

Заключение: излечение ВГС-инфекции с помощью доступных в настоящее время DAA возможно с высокой вероятностью у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ. Недостатки DAA первого поколения практически полностью исправлены в DAA нового поколения. Разрабатываемые в настоящее время полностью оральные схемы лечения близки к идеальной терапии ВГС-инфекции для пациентов с коинфекцией ВИЧ. Однако доступность такой терапии ограничивается ее высокой стоимостью.

Софосбувир: новый оральный препарат для лечения хронического гепатита С

Sofosbuvir: a novel oral agent for chronic hepatitis C.

Cholongitas E., Papatheodoridis G.V.

Ann Gastroenterol. 2014; 27(4):331-337.

За последние годы произошли крупные изменения в терапии хронического гепатита С (ХГС). Были созданы несколько препаратов прямого действия (DAA), активных в отношении ВГС и значительно повысивших частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО), даже у трудноизлечимых пациентов. Софосбувир, новый нуклеотидный аналог, ингибитор полимеразы ВГС NS5B, является важнейшим шагом в направлении излечения ХГС, поскольку является первым одобренным DAA, обладающим прекрасной переносимостью и благоприятным фармакокинетическим профилем, высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером к резистентности в отношении всех генотипов ВГС. Софосбувир недавно стал коммерчески доступным для терапии с рибавирином, в сочетании с пегилированным интерфероном или без него, обеспечивая высокую частоту УВО через 12–24 недели терапии. Очевидно, безинтерфероновые схемы лечения скоро станут новым стандартом терапии ХГС. Софосбувир обладает идеальным профилем для того, чтобы стать основным антивирусным агентом при такой терапии (в сочетании с другими новыми DAA), особенно для трудноизлечимых пациентов.

Заключение: в данном обзоре обобщены последние данные об эффективности и безопасности режимов терапии ХГС с участием софосбувира.

Разработка и валидация модели «связывания» для анализа чувствительности к лекарственным препаратам изолятов ВГС, выделенных от пациентов

Development and validation of a 'capture-fusion' model to study drug sensitivity of patient-derived hepatitis C.

Cunningham M.E., Javaid A., Waters J., Davidson-Wright J., Wong J.L., Jones M., Foster G.R.

Hepatology. 2014 Oct 20. doi: 10.1002/hep.27570. [Epub ahead of print]

Новые подходы к терапии хронической ВГС-инфекции основаны на ингибировании вирусных ферментов с помощью сочетаний лекарственных препаратов. Полиморфизмы в вирусных ферментах, возникшие естественным образом или на фоне противовирусной терапии, способны снижать эффективность такой терапии. Авторы разработали тест для определения фенотипа ВГС, основанный на переносе вируса из моноцитов в гепатоциты, предназначенный для персонализированного выбора лекарственных препаратов. Авторы изучали ВГС, выделенный из моноцитов пациентов, и разработали модель, в которой выделенный от пациента ВГС «связывается» клетками линии ТНР-1 и затем, после слияния с клетками гепатомы, оценивается его репликация. Авторы установили, что моноциты инфицированных ВГС пациентов несут вирус, способный реплицироваться после

слияния клеток с гепатоцитами. Клетки ТНР-1 при инкубации с вирусосодержащей сывороткой «связывают» ВГС, который затем реплицируется после слияния клеток с гепатоцитами. Ингибируемая репликация была достигнута таким методом для всех генотипов ВГС (42 из 52 изолятов). С помощью данного метода авторы анализировали чувствительность разных генотипов к теллапревиру и алисповиру и показали различия в величине IC50, коррелирующие с клиническим ответом (IC50 теллапревира для генотипа 1 составила $0,042 \pm 0,003 \mu\text{M}$, против $0,117 \pm 0,015 \mu\text{M}$ — для генотипа 3, тогда как IC50 алисповири для генотипа 1 составила $0,139 \pm 0,013 \mu\text{M}$ против $0,044 \pm 0,007 \mu\text{M}$ — для генотипа 3). Таким же образом были протестированы резистентные к теллапревиру вирусные изоляты, для них были показаны изменения величины IC50. Один пациент со слабым клиническим ответом на теллапревир и вирусной последовательностью «дикого типа» показал в данном тесте сниженную чувствительность к теллапревиру. Авторы исследовали образцы, полученные через 2 недели монотерапии теллапревиром, при которой 5 из 8 пациентов с генотипом 3 ВГС ответили на лечение, а 3 из 8 — не ответили.

Заключение: тест «связывания и слияния» позволил правильно определить ответивших на терапию пациентов. Данная модель является новым перспективным методом подбора перспективных индивидуальных схем лечения для пациентов с хронической ВГС-инфекцией.

Информация о предстоящих конференциях

Stockholm Liver Week 2015

3–6 февраля 2015

Стокгольм, Швеция

www.leverveckan.se/sv

EASL Monothematic Conference Microbiota, Metabolism and NAFLD

26–28 февраля 2015

Инсбрук, Австрия

Срок подачи тезисов: до 12 декабря 2014

www.easl.eu

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

18–21 марта 2015

Сингапур

www.aphpba2015.com

50th International Liver Congress 2015

22–26 апреля 2015

Вена, Австрия

Срок подачи тезисов: до 24 ноября 2014

www.easl.eu

15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease

26–28 июня 2015

Берлин, Германия

Срок подачи тезисов: до 9 марта 2015

www.isvhld2015.org

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)

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).

