

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И.Михайлов (Главный редактор)
Т.А. Семененко (Заместитель главного редактора)

Ответственные секретари:
О.Г. Николаева, О.Е. Попова

С.Г. Дроздов (Москва)
Л.Ю. Ильченко (Москва)
А.Н. Каира (Московская область)
О.В. Корочкина (Нижегородская область)
М.К. Мамедов (Баку)
В.И. Покровский (Москва)
В.В. Романенко (Екатеринбург)
И.В. Шахгильдян (Москва)

Издательская группа:
С.А. Кичатов, В.А. Епифановский,
Н.Н. Приходько

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.К. Амброзайтис	(Литва, Вильнюс)	Е.В. Есауленко	(Россия, Санкт-Петербург)
Ф. Андре	(Бельгия, Брюссель)	С.В. Жаворонок	(Белоруссия, Гомель)
Али Хоссейн		А.А. Ключарева	(Белоруссия, Минск)
Асади Мобархан	(Россия, Москва)	Ю.Ю. Кусов	(Германия, Любек)
Н.П. Блохина	(Россия, Москва)	Л. Магниус	(Швеция, Стокгольм)
Э.Ш. Боцвадзе	(Грузия, Тбилиси)	С.Л. Мукомолов	(Россия, Санкт-Петербург)
С.О. Вязов	(Россия, Германия, Эссен)	Х. Нордер	(Швеция, Стокгольм)
Б.А. Герасун	(Украина, Львов)	М. Рогендорф	(Германия, Эссен)
Ж.А. Дробенюк	(США, Атланта)	Х. Филдз	(США, Атланта)

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в бюллетень «Мир вирусных гепатитов» авторам следует соблюдать следующие правила:

1. Присылать 1 экземпляр статьи, напечатанной на компьютере, и электронную версию. Материалы подаются в формате MS WORD версии 97 года и далее, шрифт 12пт., Times New Roman Суг, абзац автоматический 1,25 см. Выравнивание по ширине страницы, формат страниц А 4, поля: верхнее 2 см., нижнее 2 см., слева 2 см., справа 1,5 см. Размер статей (включая резюме и литературу) не должен превышать у оригинальных -10 стр., у обзоров -12-14 стр., у кратких сообщений - 4-5 стр.

2. Ко всем статьям должно прилагаться резюме на русском или английском языке.

3. В выходных данных указывать инициалы и фамилии авторов (инициалы ставить перед фамилией), название работы (набирается жирным шрифтом), учреждение, город. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием контактного телефона, почтового и электронного адресов.

4. Графики и схемы не перегружать подписями; в подрисовочных подписях объяснять все кривые, буквы, цифры, а также то, что отражено на оси абсцисс и ординат. Таблицы не должны дублировать графики, быть компактными, с «шапками», точно отражающими содержание граф.

5. Сокращения (за исключением общепринятых химических и математических величин) не допускаются. Использовать только единицы СИ.

6. Литература (в оригинальных статьях не более 30 источников, в проблемных и обзорах – не более 40, в кратких сообщениях - не более 5) печатается колонкой (после статьи) по порядку ссылок в тексте статьи. В списке литературы приводятся первые 3 автора работы, название журнала или сборника, полное название статьи, год, номер, страницы. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в иностранной транскрипции.

7. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи, сокращать или исправлять их, а также помещать в виде кратких сообщений.

8. Статьи, оформленные не по правилам, непрофильные и отклоненные по рецензии, авторам не возвращаются.

Статьи направлять по адресу: 123098 Москва, ул.Гамалеи 18 «Гепатитинфо»

Контактные телефоны: 193 71 31, 190 58 41

Электронная почта: michmich2@yandex.ru; michmich@nm.ru

СПЕКТР ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ на ТЕРРИТОРИИ ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М.Н. Цыкина, М.Н. Севостьянова

Тамбовский центр по профилактике и борьбе со СПИД

Введение. Сегодня гепатит С (ГС), по-прежнему, остается одной из центральных проблем инфекционной патологии многих регионов мира, в том числе и Российской Федерации. Высокая частота развития хронического гепатита (более 90%) после перенесенной острой инфекции в сочетании со стабильно высокими показателями вновь регистрируемых случаев хронической инфекции определяет внимание к этой болезни.

Использование современных молекулярно-биологических методов тестирования вирусной РНК и методов секвенирования позволило установить наличие нескольких генотипов вируса гепатита С (ВГС). Установлена определенная взаимосвязь генотипа ВГС с путем передачи вируса, а также принципиально важная зависимость эффективности интерферонотерапии от генотипа вируса, что позволяет оценивать характер эпидемического процесса ГС и прогнозировать результаты проводимой терапии.

Цель работы – определение спектра генотипов ВГС, циркулирующих на территории Тамбовской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ГС с 1995 по 2006 гг. в Тамбовской области. Для анализа использованы данные официальной статистической отчетности (форма № 2).

На наличие РНК ВГС исследованы сыворотки крови 852 больных хроническим гепатитом С и лиц, имеющих анти-НСV. Группа обследованных состояли из 467 мужчин и 385 женщин. Тестирование РНК ВГС проводили методом ПЦР с использованием наборов реагентов для количественного и качественного определения РНК ВГС «Cobas AmpliCor HCV» (Roche), с чувствительностью 600 МЕ в мл. Генотипирование 166 образцов крови с наличием РНК ВГС осуществляли при помощи диагностикума «АмплиСенс» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Выявление РНК и генотипирование проводили в лаборатории центра по профилактике и борьбе со СПИД ОГУЗ «Тамбовская инфекционная больница».

Результаты и обсуждение.

Эпидемиологический мониторинг за вирусным гепатитом С ведется в Тамбовской области с 1994 г. На рисунке 1 представлены данные (1995-2006 гг.) официальной регистрации заболеваемости различными формами вирусного гепатита С (острый и хронический ГС, случаи вновь обнаруженных лиц с наличием анти-НСВ).

Анализ данных официальной статистики заболеваемости ГС установил, что в 1995-1997 гг. зарегистрированы низкие показатели заболеваемости, составлявшие 1,2-5,1 случая на 100 тыс. населения. Эти показатели не отражали объективный уровень заболеваемости ГС, что было связано с методическими недостатками лабораторной и клинической диагностики. Кроме того, среди подростков и лиц молодого возраста Тамбовской области ещё отсутствовало массовое потребление внутривенных наркотиков.

Значительный рост заболеваемости острым вирусным гепатитом С (ОГС) начался с 2000 г. Показатели заболеваемости превышали 10 случаев на 100 тыс. населения, достигнув максимума в 2001 г. 16,3 случая на 100 тыс. населения, что было близко к среднероссийскому уровню 16,5 случаев на 100 тыс. населения.

Подъем заболеваемости в течение 2000-2001 гг. совпал со значительным распространением на нескольких административных территориях области внутривенного потребления героина. С 2002 г. отмечалась отчетливая тенденция к снижению заболеваемости ОГС с регистрацией в 2005 г. показателя заболеваемости в 1,6 случая на 100 тыс. населения, а в 2006 году - 1,76 случая на 100 тыс. населения. По данным эпидемиологических исследований, относительно низкие показатели заболеваемости в последние годы связаны со снижением роли «наркотического» пути передачи ВГС.

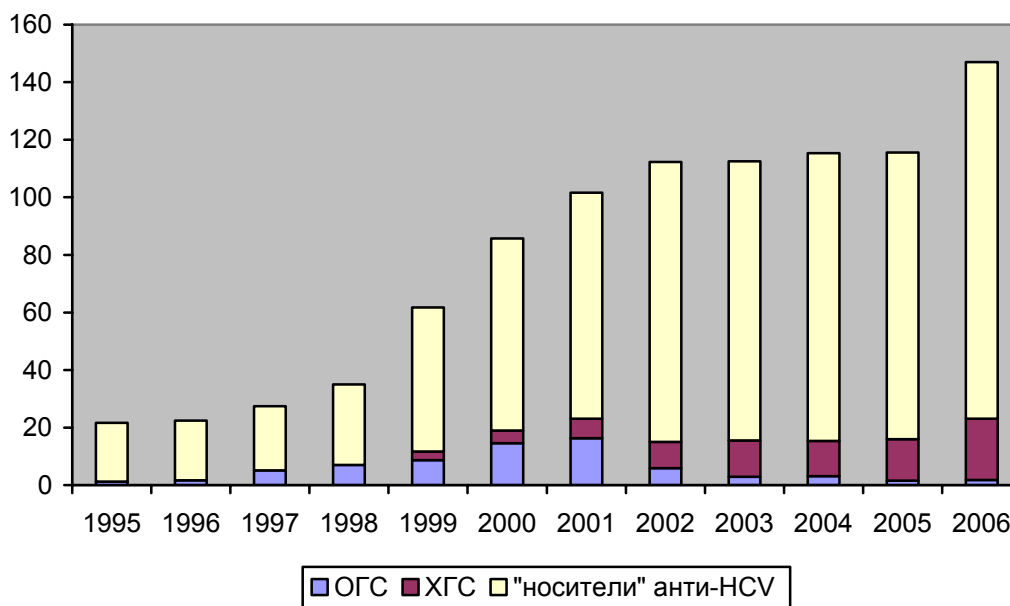


Рис. 1. Заболеваемость различными формами вирусного гепатита С в Тамбовской области в 1995 - 2006 гг. (на 100 тыс. населения).

В структуре путей передачи ВГС доля полового пути невысока. Подтверждением этого положения служат результаты, полученные в 2003-2006 гг. при выявлении анти-НСV у лиц, имевших половые контакты с больными ГС. Частота обнаружения этого маркера колебалась от 1,3% до 2,4%. Вместе с тем, отмеченное в 2006 г. (по сравнению с 1997 г.) некоторое увеличение доли полового пути в общей структуре путей передачи ВГС, нельзя рассматривать как смену основного пути передачи ВГ (заражение при приеме наркотиков). Учитывая, что число лиц заболевших ГС с установленным путем передачи вируса крайне мало и составляет всего 13-22% от всех зарегистрированных случаев, утверждать приоритет одного пути передачи возбудителя представляется невозможным.

В последние годы отмечается изменение структуры различных форм ГС. На фоне снижения числа случаев ОГС увеличивается количество вновь зарегистрированных случаев ХГС и лиц с впервые выявленными анти-НСV. Нами установлено изменение характера эпидемического процесса. «Манифестно» выраженный характер эпидемического процесса ГС уступил место скрытно протекающему распространению ВГС среди населения Тамбовской области. Лица, страдающие ХГС и/или имеющие анти-НСV (основная часть из них с наличием РНК ВГС) составляют значительный резервуар ВГС, обеспечивающий эпидпроцесс гепатита С в Тамбовской области.

Регистрация хронического ГС (ХГС) началась в области с 1999 г. С 2002 г. заболеваемость ХГС превышает заболеваемость ОГС, причем в 2006 г. - в 11,8 раз. В общей структуре всех хронических гепатитов 64% составляет ХГС. Последние 3 года прослеживается четкая динамика к увеличению случаев ХГС среди лиц старшей возрастной группы. Если в 2004 г. доля лиц от 20 до 29 лет составляла 53,8% заболеваемости ХГС, а лиц в возрасте от 30 до 59 лет - 31,9%, то в 2006 г. отмечено обратное соотношение - 27,3% и 59,4% соответственно.

Резко выросло число выявленных, так называемых «носителей» анти-НСV, которые по нашему мнению, в подавляющем большинстве случаев являются больными малоактивным ХГС. Если в 1999 г. соотношение случаев ОГС к ХГС составляло 1:5,7, то в 2006 г. оно возросло до 1:68,8. По данным лабораторных исследований в 2006 г., выявляемость анти-НСV среди населения области составила 0,62%. Вместе с тем, при исследовании сывороток крови, собранных у беременных женщин и доноров крови, определены более высокие показатели обнаружения анти-НСV: 1,27% и 1,6% соответственно. Данные показатели свидетельствуют о значительном уровне распространения ВГС и интенсивности эпидемического процесса ГС в регионе.

За последние годы в области значительно активизировалась работа по организации обследования населения на маркеры инфицирования вирусами гепатитов А, В и С. Отражением этой работы служит увеличение охвата обследованных лиц, достигший 10,5%. Ежегодно объем скрининговых исследований населения на наличие анти-НСV составляет 110-120 тысяч человек.

Расширение объема диспансеризации и углубленное обследование пациентов с впервые обнаруженным анти-НСV позволило улучшить диагностику поражений печени, что привело к увеличению числа больных с диагнозом «хронический вирусный гепатит С». С 2004 г. проводится обследование больных хроническими гепатитами и лиц, имеющих анти-НСV, с целью выявления РНК НCV и его количественного содержания.

Анализ демографической ситуации в России и в Тамбовской области установил качественные изменения состава и социального статуса населения. Увеличение миграционных процессов способствует возникновению новых групп риска по заражению ГС и возможному перераспределению спектра циркулирующих генотипов ВГС, а также появлению новых генотипов вируса. Исходя из этого, представляется важным проведение анализа данных по спектру генотипов ВГС, циркулирующих на территории области, и слежение за динамикой его изменения.

При исследовании на наличие РНК ВГС сывороток крови 852 больных ХГС гепатитом С (анти-НСV-положительные) и лиц, имеющих анти-НСV без клинических проявлений ГС, позитивный результат зарегистрирован в 52,7%. Полученные нами результаты несколько ниже данных по выявлению РНК ВГС в других регионах России, (87,9 % - по данным Л.И.Шляхтенко; 64,3-67,9% - по данным И.В.Шахгильдяна и др.), что возможно связано с различным составом лиц, включенных в исследование.

Анализ результатов обнаружения РНК ВГС в зависимости от пола обследованных установил отсутствие видимой взаимосвязи между частотой выявления РНК ВГС у мужчин и женщин (табл. 1).

Таблица 1. Результаты выявления РНК ВГС у мужчин и женщин, анти-НСV-позитивных (население Тамбовской области, 2006 г.)

Пол	РНК ВГС-позитивные, абс./%		РНК ВГС-негативные, абс./%	
Мужчины	264	56,5	203	43,5
Женщины	185	48,1	200	51,4
Итого	449	52,7	403	47,3

Проведено генотипирование ВГС в 166 образцах крови больных ХГС с наличием анти-НСV (рис. 2.).

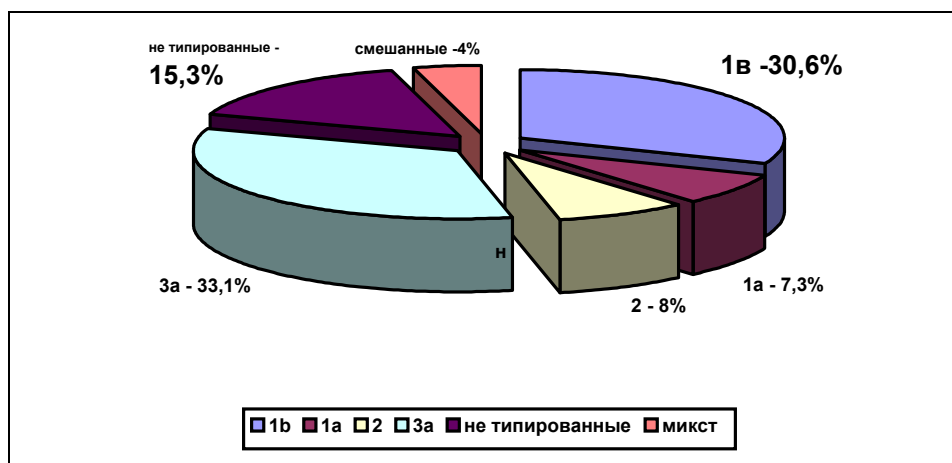


Рис. 2. Спектр генотипов вируса гепатита С, циркулирующих среди населения Тамбовской области в 2006-2007 гг. (%)

Наибольшую долю в спектре генотипов ВГС, циркулирующих на территории Тамбовской области, составляет генотип 3a (33,1%). 1b генотип ВГС обнаруживается практически с той же частотой, как генотип 3a (30,6%). Третье и четвертое место по частоте обнаружения занимают генотипы 2 и 1a (8% и 7,3% соответственно). В 4% случаев определено сочетанное выявление различных генотипов вируса и в 15,3% - образцы РНК ВГС типировать не удалось.

При анализе результатов генотипирования ВГС, циркулирующего в Тамбовской области, мы посчитали важным сравнить полученные данные с результатами аналогичных исследований, проведенных в других регионах России. С этой целью были использованы данные, представленные на VII Российской конференции «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2007 г., С.В.Нетесов, В.П.Чуланов, Л.И.Шляхтенко, И.В.Шахгильдян.

При сравнении результатов генотипирования ВГС, циркулирующих в различных регионах России, отчетливо видно, что превалирует генотип 1b (50-71%). В отличие от данных по другим регионам Российской Федерации, в Тамбовской области генотип 1b обнаруживается существенно реже (36,9%). По-видимому, он играет меньшую роль в развитии эпидемического процесса ГС в нашей области. Вместе с тем, обращает на себя внимание факт более высокой доли генотипа ВГС 1a (8,7%) в структуре изолятов ВГС Тамбовской области по сравнению с другими регионами (табл. 2).

Таблица 2. Спектр генотипов ВГС, обнаруженных в различных регионах РФ (по материалам докладов на VII Российской конференции «Вирусные гепатиты– эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2007 г., С.В.Нетесов, В.П.Чуланов, Л.И.Шляхтенко, И.В.Шахгильдян.

Регион, город Российской Федерации	Генотипы ВГС, %				
	1a	1b	2a	3a	Микст
Тамбовская область	8,7	36,9	9,7	39,8	4,8
Самара	4	62	6	28	
Барнаул	1	57	14	28	
Екатеринбург	-	50	5	45	
Якутск	6	71	6	17	
Санкт-Петербург	-	55,2	6,7	31	7 (другие)
Москва	3,6	50,6	8,2	35,8	1,7

Проведен анализ спектра выявленных генотипов ВГС в зависимости от пола обследованных пациентов (рис 3).

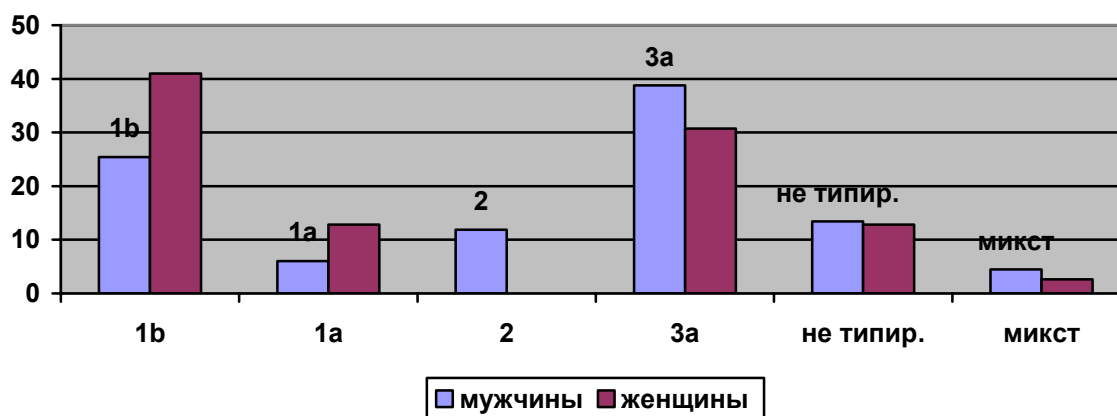


Рис. 3. Распространенность различных генотипов вируса гепатита С среди мужчин и женщин в Тамбовской области (%).

Из представленных данных следует, что у женщин по сравнению с мужчинами (25%) чаще присутствует генотип 1b, доля которого составляет 41% в структуре генотипов ВГС. Напротив, в отличие от распределения генотипа 1b, генотип 3a представлен несколько чаще у мужчин (38,8%), чем среди женщин (31,0%). Как известно, 3a генотип ВГС чаще ассоциирован с парентеральной передачей ВГС, которая осуществляется при внутривенном введении наркотических веществ. Исходя из этого, можно предположить, что на территории Тамбовской области более высокий уровень потребления наркотиков характерен для мужского населения,

поэтому распространение ВГС среди мужчин происходит при внутривенном введении наркотических средств чаще, чем среди женщин.

Обращает внимание значительное количество изолятов ВГС (15,3%), которые не удается генотипировать. Подобные результаты (12,1%) были получены С.В. Нетесовым с соавт., 1998 г. при генотипировании изолятов ВГС, полученных от жителей Новосибирской области и Алтайского края. Одной из возможных причин, которая оказывает влияние на получение негативного результата по генотипированию ВГС, может быть низкое содержание РНК ВГС в исследуемом образце. Исходя из этого, нами был проведен анализ результатов генотипирования в зависимости от уровня вирусемии (рис. 4).

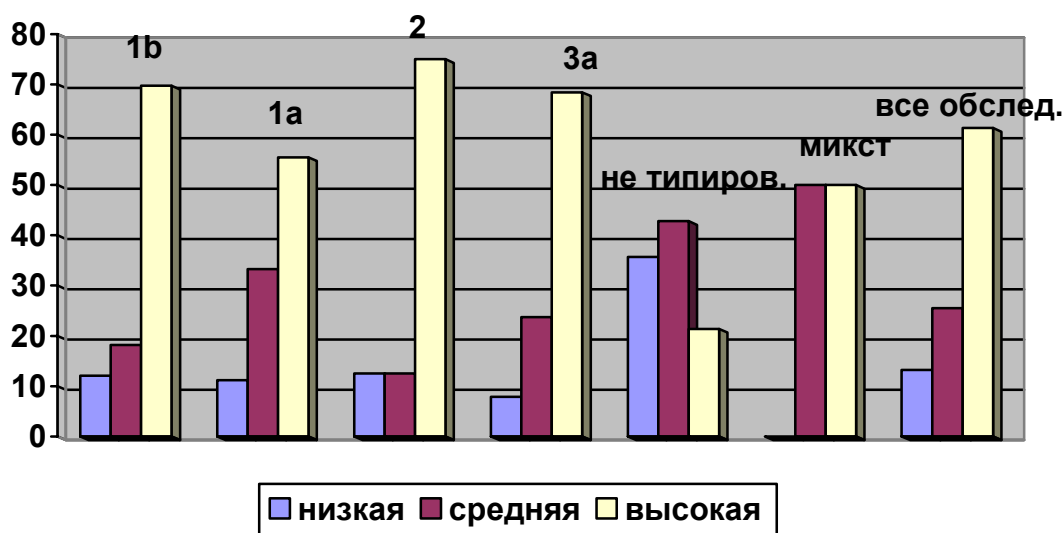


Рис. 4. Доля лиц с низкими, средними и высокими концентрациями РНК ВГС среди лиц с различными генотипами вируса в Тамбовской области (%).

У большинства (61,3%) типирование генотипа ВГС удалось при наличии высокой концентрации РНК ВГС, составляющей более 2×10^6 МЕ в мл.

Значительно реже генотип ВГС определен в образцах с низким и средним уровнями концентрации РНК ВГС, составлявшими менее 4×10^5 МЕ в мл и от 4×10^5 до 2×10^6 МЕ в мл соответственно. В образцах сыворотки крови, в которых не удавалось типировать ВГС, высокие концентрации РНК ВГС отмечены лишь в 21,4% случаев.

Кроме этого, одним из показателей, который учитывался при проведении данного исследования являлся возраст пациента с наличием РНК ВГС. Распределение изолятов ВГС в зависимости от возраста представлено на рисунке 5.

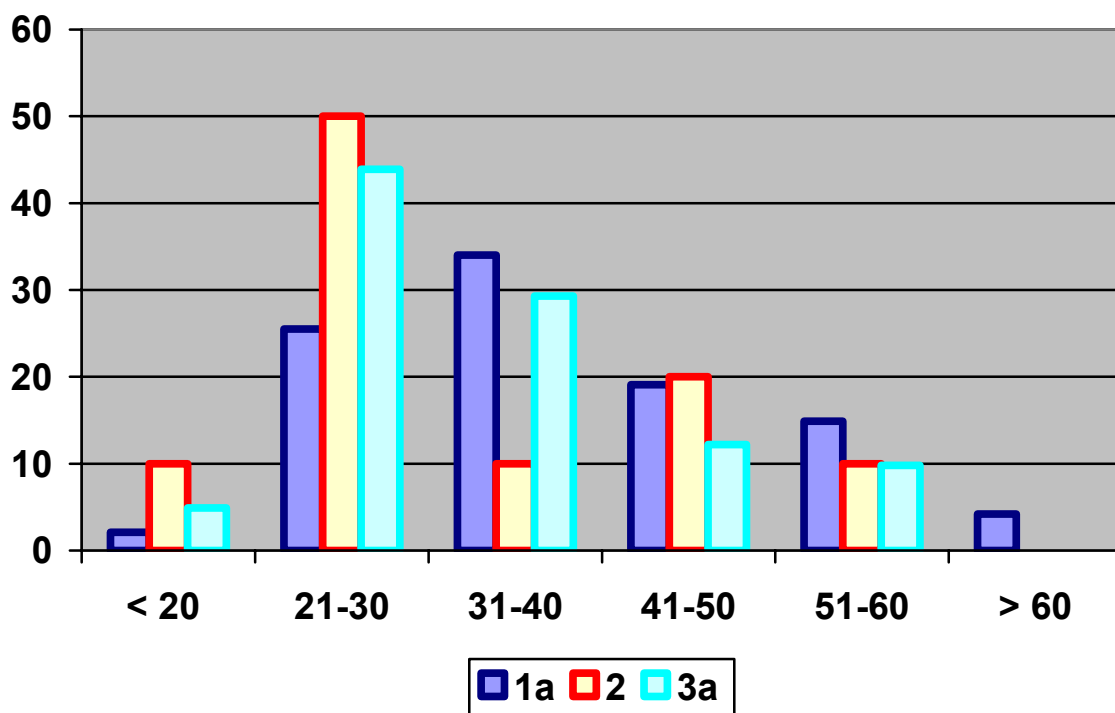


Рис. 5. Распределение изолятов ВГС в различных возрастных группах у жителей Тамбовской области (%)

При анализе распределения различных генотипов ВГС в зависимости от возраста установили, что генотип 1a наиболее часто регистрируется у лиц в возрасте 31-40 лет, тогда как генотипы 2 и 3 - в группе обследованные в возрасте от 21 до 30 лет. Это подтверждают данные эпидемиологических исследований, выявившие, что основную долю заболевших среди лиц 21-30 лет составляют молодые люди, инфицированные при парентеральном употреблении наркотиков, тогда как лица после 30 лет чаще инфицируются ВГС при медицинских манипуляциях, половых контактах.

Выводы.

1. Тамбовская область является регионом со средним уровнем распространения гепатита С. В 2006 г. показатели заболеваемости на 100 тыс. населения различными формами гепатита С составили: 1,76 – ОГС, 21,19 - впервые установленным ХГС и 123,2 - впервые выявленные лица с анти-НСV. Суммарная частота обнаружения анти-НСV среди населения области составляет 0,62%, а у беременных женщин и доноров крови - 1,27% и 1,6% соответственно.

2. Спектр генотипов ВГС, циркулирующих среди населения Тамбовской области, представлен 3a (33,1%), 1в (30,6%), 2 (8%) и 1a (7,3%) изолятами. В 4% случаев определено сочетанное выявление различных генотипов вируса и в 15,3% образцы РНК ВГС типировать не удалось.

3. Анализ результатов генотипирования ВГС в зависимости от пола обследованных пациентов установил, что среди женщин чаще присутствует генотип 1b. Доля его обнаружения составила 41% , а среди мужчин - 25%. Этот факт может быть связан с различием в интенсивности реализации путей передачи ВГС.

ГЕПАТИТ С у ДЕТЕЙ

Т.В. Чередниченко, О.Б. Ковалев

Российский государственный медицинский университет, Москва

Гепатит С широко распространен в мире и во многих странах является серьезной медико-социальной проблемой. В Российской Федерации заболеваемость гепатитом С (ГС) весьма высокая, при этом наблюдается рост числа больных с хроническим гепатитом С (ХГС) (1). Дети также вовлечены в эпидемический процесс при ГС. Согласно данным ФГУЗ (Федеральный центр гигиены и эпидемиологии) у детей регистрируются постоянно острые и хронические формы ГС. Так, в 1999 г. острый ГС выявлен в 2,51, в 2000 г. – в 2,75, в 2001 г. – в 2,4, в 2005 г. – в 0,78 случая на 100 тыс. детского населения РФ. Хронические гепатиты В и С выявлялись: в 1999 г. – в 2,65, в 2000 г. – в 7,35, в 2001 г. – в 6,92, в 2004 г. – в 5,5 и в 2005 г. – в 4,61 случая на 100 тысяч детей. При этом следует учесть, что 2/3 от числа регистрируемых хронических гепатитов приходится на ХГС (2).

Чрезвычайно высокие показатели так называемого носительства НС-вируса: в 1999 г. – 10,12, в 2000 г. – 10,96, в 2001 г. – 16,94, в 2003 г. – 30,3 и в 2005 г. – 27,93 случая на 100 тысяч детей РФ. Есть основания полагать, что т.н. носители НСV являются больными ХГС.

Дети заражаются вирусом ГС при различных парентеральных манипуляциях, оперативных вмешательствах и трансфузиях крови и ее препаратов. Накапливаются данные о нарастающей активности перинатальной передачи вируса ГС, в результате которой формируется контингент детей с ранним, возникающим на первом году жизни ГС. Инфицирование в родах НС-вирусом регистрируется с частотой от 5,7% до 33% (3,4,5).

В исследовании О.Н. Ершовой и др. (6) установлено, что у них при частоте перинатальной передачи НС-вируса от матерей с наличием только анти-НСV, равной 5,8%, таковая возрастает до 13% при выявлении у матери в крови и РНК НСV

Крайне неблагоприятной считается ситуация, когда у беременной женщины имеется ХГС с коинфекцией ВИЧ: вероятность вертикальной передачи НС-вируса возрастает в 3-4 раза (7).

Клинические варианты ГС у детей представлены острыми формами и хроническим гепатитом.

По данным НИИ детских инфекций МЗ РФ, в сумме острых гепатитов у детей на ГС приходится 14,3%, на ХГС – 50% всех хронических гепатитов; микст гепатиты с участием НС-вирусной инфекции составляют 35,7%(8).

По данным кафедры детских инфекций РГМУ, в этиологической структуре острых вирусных гепатитов у детей доля гепатита С равна 1,5%, в структуре хронических гепатитов на ХГС, как моноинфекцию приходится 40,7%; имеются также хронические микст-гепатиты: В+С (4,7%), С+G (0,5%), В+С+Д (0,5%) (9).

Сообщения педиатров, из различных регионов России относительно частоты острого и хронического гепатита С у детей, в целом совпадают с приведенными выше данными.

Как и при гепатите В, острые формы ГС, согласно классификации, могут быть атипичными и типичными, т.е. с отсутствием желтухи или наличием таковой. Преобладают атипичные формы.

Но, в отличие от гепатита В, тяжелые формы ГС редко наблюдаются, а фульминантные вообще описаны как единичные случаи в мировой и отечественной литературе.

Чрезвычайно неблагоприятным моментом является высокая «запрограммированность» ГС на хронизацию. Исследователи во всем мире констатируют 30-80% уровень хронизации остро начавшегося ГС.

М.Alter и др. (10) показали, что в США частота хронизации ГС у лиц моложе 20 лет равна 30%, а у лиц старшего возраста таковая составляет 76%.

По нашим наблюдениям, у детей остро начавшийся ГС переходит в хроническую форму в 53,4% случаев (9).

В итоге ХГС может быть исходом остро-манифестировавшегося ГС или, что происходит чаще, формируется как первично хронический процесс.

Что касается детей первого года жизни, то по нашим данным (9), только у 2 (11,8%) детей из 17, наблюдавшихся с перинатальным инфицированием НС-вирусом, развился острый гепатит С, а у остальных 15 (88,2%) был диагностирован первично хронический гепатит С.

В практической работе приходится иметь дело преимущественно с больными ХГС, нежели с острым ГС. Длительное наблюдение в клинике детских инфекций РГМУ за 262 детьми с ХГС позволяет выделить основные синдромы при этой патологии. Ведущим следует считать гепатомегалию. При этом печень не только увеличена в размерах, но у большинства больных имеет плотную консистенцию. Гепатомегалия в 60% случаев сопровождается спленомегалией. В 30% случаев у детей с ХГС проявляется астенический синдром и обнаруживаются внепеченочные знаки, чаще всего в виде телеангиэктазий и капилляритов, пальмарная эритема бывает весьма редко.

Течение ХГС характеризуется сохранением у большинства (76%) больных, по нашим наблюдениям, репликации НС-вируса в течение многих лет (сроки наблюдения до 10 лет). В 74% случаев выявляется генотип 1b HCV.

М.М. Котович (11) также сообщает о преобладании в 71% случаев генотипа 1b у детей с ХГС.

При этом воспалительный процесс имеет различную степень активности, преобладают минимальная и низкая степени активности ХГС.

Как и у взрослых больных, у детей с ХГС имеется отчетливая тенденция к фиброзированию печени.

Показано (12), что у половины детей с ХГС уже через год от момента установленного инфицирования НС-вирусом регистрируется фиброз печени. Через 5 лет частота обнаружения фиброза печени достигает 87%, однако степень фиброзирования в большинстве случаев слабо выражена.

У детей, как и у взрослых, ХГС может протекать годами малосимптомно и даже бессимптомно. Однако, несмотря на клиническую «мягкость», переход в цирроз печени происходит.

Считается, что у взрослых людей цирроз печени в исходе ХГС формируется активнее, чем у детей. Так, частота цирроза печени после посттрансфузионного ХГС у взрослых колеблется от 15 до 27% (13). У молодых лиц – потребителей наркотиков внутривенно цирроз печени при ХГС развивается лишь в 1% случаев (14). У детей частота развития цирроза печени при ХГС оценивается некоторыми авторами в 0,3% (15), хотя другие педиатры приводят более высокие показатели – до 10% (9).

Диагностика НС-вирусной инфекции у детей осуществляется с учетом клинико-биохимических критериев гепатита и на основании обнаружения в сыворотке крови специфических серологических маркеров: антител к НС-вирусу (anti-HCV) и генома возбудителя – РНК HCV.

Определение РНК HCV, особенно полуколичественным методом, чрезвычайно важно у детей, больных ГС, особенно ХГС, так как позволяет решать вопросы прогнозирования течения и осуществлять оценку эффективности лечения данной патологии.

В терапии при ГС имеются 2 направления:

- 1) предотвращение хронизации острого гепатита С;
- 2) воздействие на уже сформировавшийся хронический процесс.

Разработка лечебной тактики при ГС осуществляется многими гепатологическими центрами мира, в том числе и отечественными. Регулярно собираются международные, европейские согласительные комиссии (консенсусы). Одной из последних была Парижская, в феврале 2002 года (16). На последнем консенсусе получило подтверждение мнение многих клиницистов о необходимости лечения больных острым ГС препаратами интерферона-альфа

(ИФН-а). Имеются положительные результаты нескольких групп врачей по интерферонотерапии острых форм ГС, способствовавшей у большинства больных предотвращению хронизации ГС (17, 18).

Согласно рекомендациям мировых и отечественных консенсусов ИФН-а является главным препаратом протоколов лечения больных ХГС. В последние годы разработана более эффективная форма препарата – ПЭГ интерферон за счет соединения интерферона с полиэтиленгликолем (ПЭГ), что позволяет интерферону значительно дольше удерживаться в крови и пролонгировать свое действие.

Однако в педиатрической практике ПЭГ интерфероны не разрешены. У детей применяются парентеральные формы рекомбинантного интерферона-а (реаферон, интрон А и др.) и неинвазивная форма в виде ректальных свечей (виферон).

Монотерапия интерфероном-а приводит к длительной полной ремиссии у взрослых больных ХГС с частотой от 8 до 18 % (19, 20).

У детей с ХГС при использовании парентерального интерферона-а наступление стабильной вирусологической ремиссии зарубежными авторами констатируется с частотой от 17 до 56% (21).

Отечественные педиатры (11, 22) сообщают о наступлении длительной вирусологической ремиссии в 17,4% и 31,6% случаев у детей с ХГС после 6-ти месячного курса парентерального ИФН-а (11). Они упоминают о наличии серьезных побочных действий при использовании парентеральных форм ИФН-а.

Большинство педиатров, особенно при лечении детей раннего возраста, отдает предпочтение неинвазивной форме рекомбинантного интерферона-альфа – виферону. При этом виферон не дает побочных реакций, свойственных парентеральным формам ИФН-а.

По данным ряда отечественных авторов (23,24), при использовании виферона у детей с ХГС удается получить полную стабильную ремиссию в 21% и полную длительную ремиссию в 25% случаев.

По нашим данным, у детей с ХГС после 6-ти месячного курса виферона (суточная доза составила 3 млн МЕ/м² площади тела ребенка) только первичная ремиссия регистрировалась в 39% случаев, первичная биохимическая ремиссия – в 17% случаев, полная стабильная ремиссия наблюдалась в 21% случаев, а стабильная биохимическая – в 50% случаев; длительная полная ремиссия отмечалась в 25% случаев, длительная биохимическая ремиссия – в 37% случаев. Эти результаты сопоставимы с данными о ремиссии при ХГС, полученными зарубежными и отечественными гепатологами при использовании препаратов ИФН-а.

Необходимо подчеркнуть, что побочных действий виферона при длительном применении его у детей с хроническими вирусными гепатитами мы не видели. Кроме того, после курса виферона мы исследовали сыворотки крови 20 детей с ХГС на наличие антител к интерферону: таковых обнаружено не было.

По мнению большинства клиницистов, терапия интерфероном-альфа для достижения большей частоты ремиссии при ХГС должна дополняться другими противовирусными препаратами, такими как рибавирин, ремантадин, урсофальк. Однако ввиду токсичности, рибавирин не разрешен в детской практике, а ремантадин можно назначать только детям старше 7 лет. Наши предварительные результаты комбинированной терапии вифероном с ремантадином показали, что указанная терапия способствовала у детей с ХГС наступлению полной стабильной ремиссии в 33% случаев (при монотерапии вифероном таковая регистрировалась в 21% случаев).

В целом же следует признать, что вопросы терапии при ХГС у детей решены лишь частично и требуют дальнейшей разработки.

Серьезным препятствием на путях борьбы с НС-вирусной инфекцией является отсутствие специфической иммунопрофилактики.

Представляется перспективной проводимая работа (25) по предотвращению перинатального инфицирования вирусом ГС детей, рожденных от матерей с ГС.

Авторы назначали виферон беременным женщинам с 20-недельного срока беременности вплоть до рождения ребенка. Наблюдение более 12 месяцев за детьми, рожденными от этих женщин, показало, что ни в одном случае не произошло перинатальное инфицирование новорожденных. В то же время в контрольной группе у 4% женщин родились дети с перинатальной НС-вирусной инфекцией.

Результаты указанной работы могут стать серьезным обоснованием виферонопрофилактики перинатального гепатита С.

Литература.

1. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В., Коленова Т.В. и др. Естественные пути передачи вируса гепатита С – современный взгляд на проблему. *Детские инфекции* – 2006. – Т5 - №1. – С. 16-18.
2. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко – М., 2003. – С. 171-236.
3. Mother-to infant transmission of hepatitis C virus infection. R.Weistal, S. Hermadsson, S. Iwarson, G. Norkahs, *J. Med. Viral.* – 1990. – V.15. – P 178-180.
4. Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) detected by HCV RNA analysis. T.Kuroki et al. *Gut.* – 1993. – v34. – P.52-53.
5. Семина С.В. Диагностика HCV инфекции у детей от женщин с циркуляцией анти-HCV. Автореферат дисс. к.м.н. – М., 2004. – С.19.
6. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С. О.Н. Ершова и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005. - №1. – С. 39-41.
7. Dore G., Sasadeusz Coinfection HIV and Viral hepatitis - a guide for clinical management. – ASHM, 2005.
8. Клиническая картина и исходы вирусного гепатита С у детей. Л.Г. Горячева, Н.В. Ступникова, В.А. Тихонова, Л.М. Тяпа. Актуальные вопросы клиники, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей. – С.-Пб., 1996. – С. 89-92.
9. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до TTV у детей. В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко. – М.: Новая волна, 2003. – С.432.
10. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. M.J. Alter et al. *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V.341. – P/ 551-562.
11. Котович М.М. Роль этиотропной и патогенетической терапии в клинической и морфологической эволюции хронических гепатитов у детей. Автореф. дисс. д.м.н. – М., 2003. – С.35.
12. Молочкова О.В. Течение и исходы гепатита С у детей. Автореф. дисс.. к.м.н. –М., 2000. – С.22.
13. Long-term follow-up of NANB (type C) post-transfusion hepatitis. F. Tremolada et al. *J. Hepatol.* – 1992. – V.6- P.273-281.
14. The nature history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. D.L. Thomas et al. *S.Amer. Med. Assoc.* – 2000. – V. 284. – P. 450-456.
15. Low frequency of cirrhosis in hepatitis C (genotype 16) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. M.Wielse et al. *Hepatology.* – 2000. – V. 32- P. 91-96.
16. Рекомендации по лечению гепатита С (согласительная конференция по лечению гепатита С), Париж, Франция 27-28 февраля 2002 г. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2003. - №2. – С. 4-22.
17. High dose Interferon-a2b treatment prevents chnonicity in acute hepatitis C. A pilot study. W. Vogel et al. *Digest. Dis. Sciences.* – 1996. – V. 41 - № 12. – 81s-85s.

18. Alberti A. Management of hepatitis C. A. Alberti, L. Benvegna. J. Hepatol. – 2003. – V. 38. – P.104-118.
19. Randomised trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus . T. Poynard et al. Lancet. – 1998. – V.352. – P.1426-1432.
20. Плюснин С.В. Эффективность лечения хронического гепатита С отечественным рефероном в течение 6 мес. С.В. Плюснин, В.И. Васенко, А.И. Хазанов. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001 - №5 (Приложение №15). – С. 86.
21. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. K.R. Jacobson et al. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2002. – V. 34. – P/ 52-58.
22. Орлова И.И., Строкова Т.В., Каганов Б.С. и др. Оценка результатов интерферонотерапии у детей с хроническим гепатитом С. Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т.4. Приложение 3. – С. 73.
23. Эффективность виферона при хроническом гепатите С у детей. В.Ф. Учайкин и др. Врач. – 2004. - №12. – С. 47-48.
24. Горячева Л.Г., Мукомолова А.Л. Особенности диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей, инфицированных на первом году жизни. Л.Г. Горячева, А.Л. Мукомолова . Вестник СПб ГМФ им. И.М. Мечникова. – 2005. №2. – С.57-62.
25. Кистенева Л.Б., Сускова В.С., Елец В.И. и др. Влияние виферона на частоту реализации перинатальной НС-вирусной инфекции. Материалы XIII Конгресса «Человек и лекарство». – М., 2006. – С. 537.

РЕФЕРАТЫ СТАТЕЙ

Частота выявления анти-ВГЕ среди пациентов с хроническим гепатитом В и С.

Prevalence of Hepatitis E Virus Antibodies in Patients with Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis C.

Bayram A, Eksi F, Mehli M, Sozen E.

Intervirol. 2007 Jun 15;50(4):281-286.

Определяли распространенность вируса гепатита Е (ВГЕ) в Турции среди 190 взрослых пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) и 174 - с хроническим гепатитом С (ХГС). В группу сравнения было отобрано 178 соответствующих по полу и возрасту лиц без заболеваний печени. Анти-ВГЕ класса IgG выявлены у 26/190 (13.7%) больных с ХГВ, 94/174 (54%) - с ХГС и у 28/178 (15.7%) лиц контрольной группы. Частота выявления анти-ВГЕ была сходной среди пациентов с ХГВ и в группе сравнения, и достоверно выше у больных с ХГС. Заключение: Полученные результаты указывают на возможность существования общих путей передачи ВГЕ и ВГС в данном регионе. Авторы рекомендуют проведение профилактических мероприятий против ВГЕ среди инфицированных ВГС пациентов, поскольку суперинфекция ВГЕ может приводить к более тяжелому течению заболевания у больных хроническим гепатитом.

Нейтрализующие антитела у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, получающих лечение пегилированным интерфероном/рибавирином.

Neutralizing antibodies in patients with chronic hepatitis C infection treated with (Peg)-interferon/ribavirin.

Boo I, Fischer AE, Johnson D. et al.

J Clin Virol. 2007 Aug;39(4):288-94.

Значение нейтрализующих антител (НАт) для оценки эффективности лечения больных с хроническим гепатитом С (ХГС) не изучено. Авторы анализировали кинетику образования НАт у 17 пациентов с ХГС, инфицированных генотипами 1, 2a/c или 3a ВГС, которые получали антивирусную терапию. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) регистрировали у 8, отсутствие ответа у 5 и рецидив у 4 человек. Не отмечено статистически достоверных различий в средних титрах НАт, необходимых для нейтрализации 50% E1E2-pp, у пациентов с УВО (294+/-S.D. 51), лиц, не ответивших на терапию (286+/-S.D. 80.95) и у больных с рецидивом (246+/-S.D. 61.7) во время курса лечения ($P > 0.01$). Анализ генетических изменений, имевшихся до начала антивирусной терапии методом SSCP, показал отсутствие значимых различий по среднему числу амплифицированных фрагментов ДНК E1E2 у пациентов с УВО (3.15+/-S.D. 1.53), рецидивом (2.8+/-S.D. 1.32) или отсутствием ответа (3.69+/-S.D. 1.75), а также по уровню вирусной нагрузки ВГС (1.4×10^6 копий/мл; +/-S.D. 2.4×10^6 ; 1.3×10^7 копий/мл; +/-S.D. 2.4×10^7 и 1.5×10^6 копий/мл; +/-S.D. 1.1×10^6), соответственно). Заключение. Выработка нейтрализующих анти-НСVpp не связана с ответом на антивирусную терапию. Кроме того, не выявлена корреляция между исходной вирусной нагрузкой, циркулирующими квазивидами вируса, титрами НАт и ответом на лечение.

Внутрипеченочная ДНК ВГВ как прогностический маркер эффективности антивирусной терапии у HBeAg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В.

Intrahepatic HBV DNA as a predictor of antiviral treatment efficacy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients.

Lu HY, Zhuang LW, Yu YY. et al.

World J Gastroenterol. 2007 May 28;13(20):2878-82.

Определяли влияние антивирусных препаратов на уровни внутрипеченочной ДНК ВГВ у 71 HBeAg-пациента с хроническим гепатитом В (ХГВ), получавших лечение ламивудином, IFN-alpha2b или последовательную терапию ламивудином-IFN-alpha2b в течение 48 недель. Период последующего наблюдения составлял 24 недели. Уровни сывороточной и внутрипеченочной ДНК ВГВ определяли с помощью количественной ПЦР, генотип ВГВ - методом ПЦР-RFLP. К концу курса лечения уровень ДНК ВГВ в печени снижался у 71 пациента в среднем от $(6.1 \pm 1.0) \log_{10}$ до $(4.9 \pm 1.4) \log_{10}$, наиболее значительно у больных с сероконверсией по HBeAg. Генотип ВГВ и последующий вирусологический рецидив не оказывали существенного влияния на уровни внутрипеченочной ДНК ВГВ в печени (до и после терапии). Заключение. Уровни ДНК ВГВ в печени могут быть значительно снижены с помощью антивирусных препаратов, этот показатель является достоверным маркером для мониторинга эффективности антивирусной терапии.

Гуморальный ответ на ревакцинацию против гепатита В у ВИЧ-инфицированных детей с иммунным ответом на высокоактивную антиретровирусную терапию.

Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy.

Lao-Araya M, Puthanakit T, Aurrpibul L. et al.

Vaccine. 2007 Jul 20;25(29):5324-9.

Несмотря на вакцинацию против гепатита В (ГВ), проводившуюся до применения высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART), большинство ВИЧ-инфицированных детей не имеет протективных антител к ВГВ. Влияние дополнительной бустерной дозы у детей с иммунным ответом на HAART не изучено. Всего 63 ВИЧ-инфицированных ребенка, вакцинированных ранее против ГВ, и успешно прошедших HAART, получали повторно рекомбинантную вакцину против ГВ (Government Pharmaceutical Organization-Merieux Biological Product, Bangkok, Thailand) в дозе 10 мкг внутримышечно по схеме 0, 2 и 6 месяцев. Частота ответа на иммунизацию составила 17.4%, 82.5% и 92.1% на 2, 6 и 7 месяцы после введения первой дозы вакцины, соответственно. Адекватному иммунному ответу способствовало отсутствие выявляемой вiremии ВИЧ на момент ревакцинации. Авторы полагают, что у ВИЧ-инфицированных детей, успешно прошедших HAART, применение ревакцинации по трехдозовой схеме является эффективным.

Ранний вирусологический ответ у детей с хроническим гепатитом С, получающих лечение пегилированным интерфероном и рибавирином.

Early virological response in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin.

Kowala-Piaskowska A, Szuzewski W, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I.

Infection. 2007 Jun;35(3):175-9.

Вирусом гепатита С (ВГС) поражено примерно 3% населения Земного шара. Применение пегилированного интерферона альфа (еженедельно) в сочетании с рибавирином (ежедневно) для лечения хронического гепатита С (ХГС) позволяет добиться полного подавления репликации ВГС у 54-56% взрослых пациентов. Авторы изучали взаимосвязь между прогностическими факторами и ранним вирусологическим ответом (РВО) при комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2а или альфа-2b и рибавирином у 23 детей с ХГС. При анализе учитывали возраст при инфицировании, длительность заболевания, генотип ВГС, вирусную нагрузку в сыворотке крови и титры РНК ВГС в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), уровни АЛТ и приверженность терапии. В качестве показателя эффективности лечения использовали РВО, оцениваемый по наличию неопределяемого уровня РНК ВГС в сыворотке крови или снижению уровня РНК ВГС по сравнению с исходными значениями на $>2 \log_{10}$. РВО отмечали у 15 из 23 пациентов (65.3%) через 12 недель терапии. Заключение. Более низкая вирусная нагрузка ВГС положительно влияет на РВО. Присутствие РНК ВГС в МКПК и не высокие уровни АЛТ не связаны с достижением РВО. Онкологические заболевания в анамнезе и приверженность терапии не оказывают существенного влияния на достижение РВО у детей с ХГС.

Иммунитет к гепатиту В среди наркоманов и лиц, страдающих алкоголизмом.

Hepatitis B immunity in a population of drug and alcohol users.

Polizzotto MN, Whelan G.

Drug Alcohol Rev. 2007 Jul;26(4):417-9.

Определяли иммуноструктуру в отношении гепатита В (ГВ) в популяции наркоманов и лиц, страдающих алкоголизмом, в Австралии. Анализировали личные сообщения о наличии иммунитета к ГВ и определяли серологические маркеры у 118 лиц, из которых 22% являлись инъекционными наркоманами в настоящее время, 48% - внутривенными наркоманами в прошлом; 55% - алкоголиками; 73% не придавали значения ГВ; 19.5% полагали, что защищены от ГВ. Однако серологические исследования показали, что 52.2% лиц, уверенных в наличии иммунитета к ГВ, таковым не обладали. Только у 21% участников выявлены антитела к ВГВ в защитных титрах. За последние 30 лет данное исследование является первым в Австралии и свидетельствует о низком уровне иммунитета в отношении ГВ в данной популяции. Необходима разработка новых стратегий проведения вакцинации с учетом беспорядочного образа жизни данной категории лиц, низкой достоверности информации о наличии иммунитета к ГВ и отсутствием контроля со стороны медицинских учреждений.

Клеточные факторы, связанные с репликацией ВГС.

Host factors involved in the replication of hepatitis C virus.

*Moriishi K, Matsuura Y.***Rev Med Virol. 2007 Jun 11.**

Точные механизмы проникновения вируса гепатита С (ВГС) в клетку, его репликации, сборки и патогенеза полностью не изучены, однако благодаря созданию вирусоподобных частиц и разработке репликационной системы штамма ВГС JFH1 накоплены сведения о кандидатах в рецепторы вируса. Кроме того, автономная система репликации РНК на основе искусственного вирусного генома показала, что ВГС реплицируется с помощью внутриклеточного репликационного комплекса, состоящего из вирусных и клеточных белков. Недавно было показано, что циклоспорин А и ингибиторы сфинголипидного синтеза ингибируют репликацию ВГС за счет влияния на взаимодействия между клеточными и вирусными белками. В данном обзоре приводятся последние данные о клеточных белках, участвующих в репликации ВГС, и рассматриваются возможности создания новых стратегий для терапии хронического гепатита С.

Спонтанное исчезновение низкотитражной виремии ВГС при отсутствии выраженного адаптивного иммунного ответа.

Clearance of low levels of HCV viremia in the absence of a strong adaptive immune response.

*Meyer MF, Lehmann M, Cornberg M. et al.***Virol J. 2007 Jun 11;4(1):58.**

Предполагается, что спонтанная элиминация ВГС связана с вирусспецифичным клеточным иммунным ответом. Однако появляются сообщения о его незначительном уровне при исчезновении виремии у шимпанзе. Авторы описывают 7 бессимптомных случаев острого гепатита С с максимальными уровнями виремии равными 300-100.000 копий/мл, закончившихся спонтанной элиминацией ВГС. Данные пациенты были выявлены в ходе систематического скрининга среди 1176 вновь поступивших лиц в центр изоляции несовершеннолетних правонарушителей в Германии. У 4 из 7 больных не отмечали появления анти-ВГС, уровни АЛТ были стабильно нормальными. У 5 человек регистрировали кратковременный слабый ВГС-специфичный CD4+ Т-клеточный ответ, который не отличался по силе и продолжительности от такового у соответствующих по полу и возрасту пациентов с хроническим гепатитом С и лиц, излечившихся от ВГС-инфекции. У 3 из 4 HLA-A2-позитивных пациентов были обнаружены ВГС-специфичные МНС-класс-I-тетрамер-позитивные клетки. Полученные данные свидетельствуют о том, что элиминация ВГС возможна при отсутствии выраженного адаптивного иммунного ответа, что может объяснять низкую частоту сероконверсии после контакта с вирусом.

Лечение хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов: мета-анализ.

The treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a meta-analysis.

*Kim A, Dorn A, Bouajram R, Saab S.***HIV Med. 2007 Jul;8(5):312-21.**

Известно, что коинфекция ВИЧ ускоряет прогрессирование ВГС-ассоциированного заболевания. Авторы анализировали результаты проспективных рандомизированных контролируемых испытаний по оценке эффективности и безопасности комбинированной

терапии пегилированным интерфероном (пегинтерфероном), интерфероном и рибавирином. Изучены материалы исследований, опубликованные в научных журналах в 1966 – 2005гг., а также тезисы конференций, проводившихся в 2001–2005 гг. Предметом анализа являлись испытания, в которых сравнивались следующие схемы лечения: пегинтерферон в сочетании с рибавирином против пегинтерферона, или интерферона с рибавирином. В 6 рандомизированных контролируемых исследованиях участвовали 1756 человек. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) регистрировали чаще у пациентов, получавших пегинтерферон в сочетании с рибавирином, по сравнению с применением интерферона и рибавирина [отношение рисков (OR) 3.00; 95% доверительный интервал (CI) 2.27-3.96]. Повышение частоты УВО при лечении комбинацией пегинтерферона и рибавирина отмечали у пациентов с генотипом ВГС 1 или 4 (OR 4.40; 95% CI 2.75-7.03) и генотипом 2 или 3 (OR 2.56; 95% CI 1.71-3.85). УВО также чаще наблюдался при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией пегинтерфероном (OR 2.60; 95% CI 1.84-3.67). Частота тяжелых побочных эффектов (OR 1.09; 95% CI 0.74-1.4) и случаев прекращения лечения по витальным показаниям (OR 0.97; 95% CI 0.75-1.25) была сходной среди пациентов как получавших пегинтерферон и рибавирин, так и интерферон и рибавирин. Заключение. Вероятность достижения УВО у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ выше при лечении пегинтерфероном в сочетании с рибавирином. Вероятность тяжелых побочных эффектов и необходимости прекращения терапии сходны для двух схем лечения.

Коинфекция ВГВ и ВИЧ: влияние разных серологических профилей на выживаемость и заболевание печени.

Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease.

Osborn M, Guest J, Rimland D.

HIV Med. 2007 Jul;8(5):271-9.

До 80% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют маркеры перенесенной или текущей ВГВ-инфекции, однако ее влияние на выживаемость больных после внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) не изучено. Проводили ретроспективный анализ в когорте 2818 ВИЧ-инфицированных лиц, наблюдавшихся с 1982 года. В исследование были включены 1685 больных у которых имелись данные серологических исследований ВГВ с 1992г. Анализ выживаемости пациентов проводили на основании четырех серологических профилей ВГВ: (1) HBsAg-позитивные (хроническая ВГВ-инфекция), (2) изолированные анти-HBc, (3) анти-HBs с наличием или отсутствием анти-HBc, (4) без маркеров ВГВ (негативная группа). Определяли факторы риска развития заболеваний печени. Отмечали тенденцию к снижению выживаемости в группе с хронической ВГВ-инфекцией по сравнению с негативной группой [соотношение рисков (HR) 1.43; P=0.118]. Единственным независимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом, являлась позитивность по ВГС (HR 1.62; P=0.008). Протективными факторами являлись применение HAART (HR 0.40; P=0.0003), терапия ламивудином (HR 0.36; P<0.0001) и тенофовиром (HR 0.23; P<0.0001). Выживаемость была сходной во всех группах, независимо от ВГВ-статуса, в том числе у пациентов с изолированными анти-HBc. Вероятность наличия заболевания печени у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией была в 3,5 раза выше, по сравнению с пациентами без ВГВ-инфекции (P<0.02). Заключение. Отмечена тенденция к снижению показателей выживаемости у пациентов с ВИЧ и хронической ВГВ-инфекцией, однако эти различия не достигают статистически значимого уровня. Наличие изолированных анти-HBc не влияет на выживаемость пациентов.

Аминокислотные замены в S-белке ВГВ в сыворотках крови пациентов с острым гепатитом.

Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis.

Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H. et al.

Hepatology Res. 2007 Jun 7.

Увеличение количества случаев острого гепатита В, вызванного инфицированием ВГВ неэндемичных генотипов, может снизить эффективность вакцинации против этой инфекции. Авторы определяли аминокислотные (АК) последовательности основной гидрофильной области (МНР) S-белка у больных с острым гепатитом В, и сравнивали их с АК вариантов ВГВ, используемых для получения коммерческих вакцин в Японии. Из 48 обследованных пациентов, 11 были инфицированы генотипом А, 11 – генотипом В и 26 – генотипом С ВГВ. Последовательности АК 9 изолятов с генотипом А совпадали с таковыми изолята J02205, используемого для получения одной из коммерческих рекомбинантных вакцин. Последовательности АК 11 изолятов с генотипом В отличались от последовательности J02205 на 2-3 АК. Из 26 изолятов с генотипом С, последовательности АК 22 изолятов совпадали с последовательностью изолята X01587, используемого для производства другой рекомбинантной вакцины. Остальные изоляты генотипа С несли замены в 131 АК, что может приводить к изменению гидрофильности и пространственной структуры МНР. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности снижения эффективности применяемых в настоящее время вакцин против ГВ вследствие распространения изолятов ВГВ других генотипов или несущих замены АК в МНР.

X-белок ВГВ как транскрипционный ко-репрессор теломеразного промотора человека.

X protein of hepatitis B virus functions as a transcriptional corepressor on the human telomerase promoter.

Su JM, Lai XM, Lan KH. et al.

Hepatology. 2007 Jun 8; 46(2):402-413.

X-белок (НВх) ВГВ является трансактиватором вирусных и клеточных генов. Предполагается, что он играет роль в развитии гепатоклеточной карциномы; однако молекулярный механизм его действия остается не ясным. Теломеры, комплексы ДНК и белка на концах эукариотических хромосом, защищают их терминальные участки от деградации, слияния с разорванными концами ДНК и рекомбинации. Укорачивание теломер, происходящее при карциногенезе, достаточно изучено. В данной работе авторы выделяли изоформу НВх, вызывавшую укорачивание теломер в клеточных линиях гепатомы. Показано, что данная изоформа НВх снижает экспрессию теломеразы человека, транскрипционно подавляя ее промотор. Для изучения молекулярного механизма этого действия авторы проанализировали промотор теломеразы и выявили тус-ассоциированный белок MAZ, являющийся транскрипционным репрессором промотора. Было установлено, что изоформа НВх физически связывается с MAZ, что приводит к супрессии транскрипции теломеразы человека за счет активации связывания MAZ с его консенсусной последовательностью в промоторе. Заключение. Полученные результаты указывают на способность НВх вызывать укорачивание теломер, являясь транскрипционным ко-репрессором MAZ для промотора теломеразы человека.

Лечение хронического гепатита С 1 генотипа пегинтерфероном, рибавирином и эпоэтином альфа.

Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha.

Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S. et al.

Hepatology. 2007 Jun 8; 46(2):371-379.

Эффективность лечения хронического гепатита С (ХГС) пегинтерфероном (PEGIFN) и рибавирином (RVN) часто снижается из-за развития анемии. Авторы изучали возможность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) при применении эпоэтина альфа (ЕРО) в сочетании с высокими дозами рибавирина или без него. 150 не получавших ранее лечения пациентов с ХГС 1 генотипа были рандомизированы на 3 группы: (1) PEGIFN альфа-2b (1.5 мкг/кг/неделю) + RVN в зависимости от массы тела (WBR) 13.3 мг/кг/день (800 - 1400 мг/день); (2) PEGIFN альфа-2b + WBRVN + ЕРО (40,000 Е/неделю); или (3) PEGIFN альфа-2b + высокая доза WBR 15.2 мг/кг/день (1000 - 1600 мг/день) + ЕРО. ЕРО назначали с первых дней терапии для поддержания гемоглобина на уровне 12 - 15 г/дл. При необходимости, дозу RVN снижали постепенно с шагом 200 мг. Афроамериканцы составляли 36% исследуемой группы. В группе 2 по сравнению с группой 1 значительно реже отмечали снижение гемоглобина <10 г/дл (9% против 34%; $P < 0.05$) и необходимость уменьшения дозы RVN (10% против 40%; $P < 0.05$). Однако частота УВО была сходной в обеих группах (19% - 29%). В группе 3 частота УВО (49%) была достоверно выше ($P < 0.05$), при этом частота рецидивов была достоверно ниже (8% против 38% в группах 1 и 2; $P < 0.05$). Заключение. Применение ЕРО у всех пациентов в начале лечения PEGIFN и RVN не приводит к увеличению частоты УВО при неизменных дозах RVN. Однако высокая начальная доза RVN способствует снижению частоты рецидивов и увеличению показателей УВО.

Вакцинация новорожденных против гепатита А при наличии материнских антител.

Vaccination of Newborns against Hepatitis A in the Presence of Maternally Derived Antibodies.

Vidor E.

J Comp Pathol. 2007 Jun 5.

Гепатит а (ГА) является распространенным заболеванием у детей, однако существуют эффективные вакцины для его предупреждения. Материнские анти-ВГА обеспечивают протективный иммунитет новорожденных детей до 6 месяцев жизни, однако они способны ингибировать гуморальный ответ на вакцинацию инактивированной вакциной против ГА, хотя клинически значимые последствия этого явления не описаны. Интерферирующее действие антител можно преодолеть за счет увеличения доз вакцины, например, при использовании трех доз при первичной вакцинации, или за счет увеличения количества антигена в вакцине.

Канцерогенное действие разных участков капсидного белка ВГС.

Cancerogenic effect of different fragments of the hepatitis C virus core protein.

Feng X, Zhang H, Liu H. et al.

Eur J Cancer Prev. 2007 Aug;16(4):304-311.

Капсидный белок ВГС играет крайне важную роль в гепатокарциногенезе ВГС, однако онкогенные свойства разных участков этого белка недостаточно хорошо изучены. Авторы определяли карциногенное влияние разных фрагментов капсидного белка, для чего были созданы две серии рекомбинантных плазмид, несущих участки гена core ВГС, кодирующие капсидный белок разной длины - (pEGFP)-C1 and pcDNA3.1(+), соответственно. В клетках

гепатоцитов человека L02, трансфецированных плазмидами серии pEGFP-C1, с помощью конфокальной лазерной микроскопии определяли локализацию разных фрагментов капсидного белка. Клетки L02, трансфецированные плазмидами серии pcDNA3.1(+), использовали для изучения ультраструктурного влияния капсидного белка и определения туморогенности клеток L02, экспрессирующий этот белок, у лишенных тимуса голых мышей. Полноразмерный капсидный белок и Core130-191 практически полностью были локализованы в цитоплазме, тогда как Core1-59 присутствовал исключительно в ядре. С другой стороны, Core50-140 и Core1-140 наблюдали как в ядре, так и в цитоплазме. Ультраструктурные изменения в клетках L02, экспрессирующих полноразмерный капсидный белок, были компенсаторными и включали, например, увеличенное ядерное/цитоплазматическое соотношение и увеличение митохондрий. Незначительные изменения наблюдали в клетках, экспрессирующих Core50-140 и Core130-191, тогда как ультраструктура клеток, экспрессирующих Core1-59, оставалась нормальной. Все клетки L02, стабильно экспрессирующие различные фрагменты капсидного белка, за исключением укороченного по С-концу фрагмента Core1-59, вызывали у мышей развитие опухолей. N-терминальный фрагмент Core1-59 не являлся онкогенным, тогда как перекрывающиеся с его последовательностью и последующие фрагменты обладали канцерогенным действием. В связи с большим количеством важных иммуногенных эпитопов в переднем участке капсидного белка ВГС, он может являться более безопасным кандидатом для разработки вакцины против ГС.

ВГС-ассоциированные лимфопролиферативные нарушения: обзор.

Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview.

Zignego AL, Giannini C, Ferri C.

World J Gastroenterol. 2007 May 7;13(17):2467-78.

Гепатит С является проблемой мирового здравоохранения, поскольку 3% (около 180 млн.) населения мира инфицированы ВГС, способным вызывать как печеночные, так и внепеченочные поражения органов. Смешанная криоглобулинемия, представляющая типичный пример В-клеточных лимфопролиферативных нарушений, является наиболее тесно связанным с гепатитом С, и наиболее изученным ВГС-ассоциированным внепеченочным заболеванием. Связь с развитием как внепеченочных (лимфома), так и опухолей печени позволяет рассматривать ВГС как онкогенный вирус человека. К ВГС-ассоциированным проявлениям относят также позднюю порфирию кожи, плоский лишай, нефропатию, тиреопатию, синдром сухого глаза, идиопатический фиброз легких, диабет, хронический полиартрит, половую дисфункцию, кардиопатию/атеросклероз и психопатологические нарушения. Патогенетическая связь между ВГС и некоторыми лимфопролиферативными нарушениями подтверждается также эффективностью терапии этих заболеваний антивирусными препаратами, рассматриваемыми в настоящее время в качестве стандарта лечения. Авторы представляют обзор внепеченочных проявлений ВГС-инфекции с акцентом на В-клеточных пролиферативных нарушениях. Также обсуждаются существующие гипотезы о патогенезе этих заболеваний и предложения по их лечению.

Участие клеточных мультивезикулярных телец в выделении ВГВ.

Involvement of host cellular multivesicular body functions in hepatitis B virus budding.

Watanabe T, Sorensen EM, Naito A. et al.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jun 12;104(24):10205-10.

Вирус гепатита В (ВГВ) является важнейшим патогеном человека вызывающим гепатит и рак печени. В настоящее время примерно 350 миллионов человек в мире хронически инфицированы ВГВ. Известно, что вирионы ВГВ выделяются в компартмент клетки, ассоциированный с эндоплазматическим ретикулумом (ЭР), однако механизмы, лежащие в основе сборки, созревания и выделения ВГВ не ясны. Выход ретровирусов и некоторых других оболочечных РНК-содержащих вирусов из плазматических мембран происходит с помощью клеточных эндосомальных мультивезикулярных телец (МВТ). Для определения возможности участия МВТ в выделении ДНК-содержащих вирионов ВГВ во внутриклеточные мембраны, с помощью иммунофлуоресценции в клетках гепатомы человека выявляли совместную локализацию белка оболочки ВГВ и белков МВТ - AIP1/ALIX и VPS4B. Также было показано, что доминантный негативный (ДН) мутант AIP1 ингибирует продукцию и/или выделение окруженных оболочкой вирионов, не влияя при этом на образование нуклеокапсида в клетке, тогда как ДН VPS4B одинаково ингибировал и формирование нуклеокапсида, и выделение. ДН AIP1 и VPS4B не оказывали влияния на эффективность выхода из клетки субвирусных частиц, лишенных нуклеокапсида, продуцируемых в количестве, значительно превышающем образование полных вирионов, и значительно подавляли выход лишенных оболочки нуклеокапсидов с помощью безлизисного механизма. Таким образом, МВТ клетки необходимы для эффективного выделения снабженных оболочкой вирионов ВГВ, и могут являться удобной мишенью для контроля ВГВ. Снабженные оболочкой вирионы ВГВ, субвирусные оболочечные частицы, и лишенные оболочки нуклеокапсиды выделяются с помощью различных механизмов, требующих специфических клеточных факторов.

Хроническая ВГС-инфекция и целиакия, существует ли взаимосвязь?

Chronic Hepatitis C Virus and Celiac Disease, is there an Association?

Hernandez L, Johnson TC, Naiyer AJ. et al.

Dig Dis Sci. 2007 Jun 5.

Целиакию эпидемиологически связывают с хронической ВГС-инфекцией. Отмечена активизация заболевания после начала интерферонотерапии, однако точные доказательства связи ВГС с целиакией отсутствуют. При проспективном анализе 878 случаев целиакии частота выявления составила 0.68% (6 пациентов). Такие симптомы, как диарея, потеря веса, депрессия позволили диагностировать целиакию во время или после терапии IFN-альфа в 4 случаях. Также проводили проспективный скрининг целиакии среди 294 пациентов с заболеванием печени (195 с наличием гепатита С, 80 здоровых лиц и 19 больных). Средний возраст составлял 50.1 лет (SD 12.3), 58% мужчин и 42% женщин. Всего 30% получали терапию IFN-альфа (16% во время тестирования на целиакию). Два ВГС-инфицированных пациента (1%) были позитивны по tTG-IgA, но негативны по эндомизимальным антителам (EMA), и имели нормальную дуоденальную биопсию. Частота выявления целиакии не возростала среди пациентов с ВГС. По мнению авторов не требуется рутинный скрининг на наличие целиакии среди больных гепатитом С, однако следует учитывать возможность ее наличия при клиническом ухудшении во время или после терапии IFN-альфа.

Четырехлетнее наблюдение за резистентностью к энтекавиру у пациентов, ранее не получавших лечение нуклеозидами, и пациентов, рефрактерных к ламивудину.

Colonna, R.E. Rose, K. Pokornowski, et al.

42rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) J. of R.J.

Hepatology, Supl.,N 1, V 46, 2007, S294.

Институт Бристол-Майерс Сквибб, Уоллингфорд, Коннектикут, США.

Предпосылка. Благодаря быстрому и значительному снижению уровня ДНК ВГВ до неопределяемого уровня и наличию высокого генетического барьера к резистентности, требующего возникновения не менее трех замещений, развитие резистентности к энтекавиру у пациентов, ранее не лечившихся нуклеозидами, встречается редко. **Методики.** У всех пациентов со значением ДНК ВГВ выше неопределяемого уровня по данным ПЦР (>300 копий/мл) на 48, 96, 144, 192 неделях исследования или по окончании приема препарата, (включая пациентов с вирусологическим рецидивом: увеличение уровня ДНК ВГВ ≥ 1 log от минимального достигнутого уровня) было проведено генотипирование, и в случае если был отмечен вирусный прорыв – фенотипирование возбудителя. **Результаты.** В ходе исследования в течение 4-х лет, у 94% пациентов, получавших энтекавир, которые ранее не лечились нуклеозидами, был достигнут неопределяемый уровень ДНК ВГВ (<300 копий/мл); только у трех пациентов, получавших лечение, уровень ДНК ВГВ был выше этого значения. Из 663, 278, 149 и 120 пациентов, получавших энтекавир за которыми проводилось наблюдение в отношении развития резистентности в течение 1, 2, 3 и 4 года соответственно, только у троих (<1%) были обнаружены энтекавир-резистентные мутации, при этом только у двоих наблюдался вирусологический рецидив. У одного HBeAg(-) пациента, с самого начала рефрактерного к лечению ламивудином, к 48 неделе развилась резистентность к энтекавиру в связи с замещением S202G. У второго, HBeAg(+) пациента, на 139 неделе было обнаружено развитие множественных связанных мутаций (L199V, L180M, M204V и S202G), что позволяет предположить существование этого варианта ранее. Данный пациент был единственным из 120 не леченных ранее нуклеозидами, у которого в течение 4 лет наблюдения была установлена генотипическая резистентность. У третьего пациента (HBeAg(+)) за 4 года исследования не было зарегистрировано вирусологического рецидива. Из группы пациентов рефрактерных к ламивудину в анализ резистентности к энтекавиру включили 187, 146, 80 и 53 пациента на 1, 2, 3 и 4 году соответственно. Вирусологический рецидив, обусловленный развитием резистентности к энтекавиру был зарегистрирован у 1%, 10%, 16% и 15% пациентов на 1, 2, 3 и 4 годах соответственно. В течение этого периода наблюдения 43% пациентов, по крайней мере, 1 раз достигли неопределяемого уровня ДНК ВГВ (<300 копий/мл); только у двоих из них впоследствии был зафиксирован вирусологический рецидив вследствие развития резистентности к энтекавиру. **Вывод.** Энтекавир по-прежнему демонстрирует наличие высокого генетического барьера к развитию резистентности у пациентов, ранее не получавших лечение нуклеозидами, что подтверждается отсутствием развития дополнительных случаев резистентности на 4-м году исследования. Кумулятивная вероятность развития вирусологического рецидива в связи с развитием резистентности к энтекавиру у пациентов ранее не лечившихся нуклеозидами и рефрактерных к ламивудину пациентов в течение 4 года составляет 0,8% и 39,5% соответственно.

Повторный курс лечения энтекавиром HBeAg(-) пациентов ранее не получавших нуклеозиды.

H. Senturk, Y. Lurie, A. Gadano, et. al.

42rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) J. of Hepatology, Supl.,N 1, V 46, 2007, S197.

Предпосылка. В ходе исследования ETV-027, пациенты с HBeAg(-) вирусным гепатитом В, не лечившиеся ранее нуклеозидами, которые в течение 48 недель получали энтекавир в дозе 0,5 мг, продемонстрировали преимущество в достижении вирусологического, гистологического и биохимического ответов, по сравнению пациентами, которые получал ламивудин в дозе 100 мг. В соответствии с критериями протокола, большинство пациентов, получавших энтекавир и ламивудин, закончили прием препаратов после 52 недель, после этого в лечении следовал 24-недельный перерыв, в ходе которого пациенты могли быть включены в исследование ETV/901. Мы оценивали эффективность повторного курса энтекавира у пациентов, участвовавших в исследовании 027. **Методы.** В исследовании ETV-901 приняли участие пациенты с HBeAg(-) вирусным гепатитом В, не лечившиеся ранее нуклеозидами и в течение не менее 52 недель получавшие энтекавир в рамках исследования ETV-027, с последующим перерывом в лечении минимум 60 дней. В рамках исследования ETV-901, пациенты принимали энтекавир в дозе 1 мг. Анализировались доля пациентов, достигших после 48-недельного повторного курса лечения значение ДНК ВГВ по данным ПЦР анализа < 300 копий/мл и нормальных значений уровня АЛТ (не завершившие лечения= утерянные данные). **Результаты.** В исследовании приняли участие 99 пациентов. Исходно средние уровни ДНК ВГВ и АЛТ составляли 6,64 log₁₀ копий/мл и 222 МЕ/л соответственно. В ходе 48-недельного лечения у 93% пациентов (82/88) достигли неопределяемого уровня ДНК ВГВ, а у 83% пациентов (79/95) отмечалась нормализация значения АЛТ. Во время лечения энтекавиром зарегистрировано 13 случаев развития серьезных побочных эффектов, у пятерых пациентов наблюдалось повышение ферментов. Случаев смертельного исхода не зарегистрировано. **Выводы.** У большинства пациентов с HBeAg(-) ХГВ, которые ранее не получали лечение нуклеозидами повторное назначение энтекавира позволило достигнуть неопределяемого уровня ДНК ВГВ и нормализации уровня АЛТ. Данные по безопасности энтекавира совпадают с данными, полученными в ходе предыдущих исследований.

Эпидемиология, диагностика и лечение хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY).

Piroth L, Sène D, Pol S. et al.

AIDS. 2007 Jun;21(10):1323-1331.

Проведен анализ особенностей ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц и оценка влияния антивирусной терапии среди пациентов, имеющих хроническую ВГВ-инфекцию, в 17 французских клиниках. Ретроспективный сбор данных осуществляли при первом визите больных с помощью подробной стандартизованной анкеты. Среди 477 инфицированных ВГВ лиц 261 (55%) имели коинфекцию ВИЧ. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВИЧ проходили меньшее число серологических, вирусологических и гистологических обследований. У этой категории лиц чаще отмечали наличие HBeAg при первичном обследовании (57.9% против 28.6%; P < 10) и цирроз при первичной биопсии печени (17.9% против 7.6%; P = 0.05). За 5-летний период наблюдения реже происходила потеря HBeAg (P = 0.04) и HBe-сероконверсия

(2.6 против 10/100 пациентов/год; $P < 10$). Исчезновение HBeAg было связано с улучшением гистологических показателей (степень по METAVIR -0.5 ± 0.4 против $+0.2 \pm 0.6$ при продолжающейся HBeAg-емии, $P = 0.01$). Среди коинфицированных пациентов, получавших тенофовир, адефовир или интерферон, HBe-сероконверсия происходила чаще у пациентов, получавших комбинированную терапию против ВГВ, частота применения которой возрастает (58% в 2005г.). Однако значимые различия по вирусологическим, иммунологическим и биохимическим показателям в зависимости от схемы лечения выявлены не были. Заключение. Среди пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ мониторинг ВГВ-инфекции проводится недостаточно полно, в этой группе больных преобладает ВГВ дикого типа, исчезновение HBeAg происходит редко и связано с улучшением гистологических характеристик. Необходимы долгосрочные наблюдения для подтверждения преимущества комбинированной терапии при ведении пациентов со смешанной инфекцией.

Распространенность ВГВ- и ВГС-инфекции, а также значение вакцинации против гепатита В у детей с острой лимфобластной лейкемией.

The rate of hepatitis B and C virus infections and the importance of HBV vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia.

Tavil B, Cetin M, Tuncer M. et al.

Hepatology Res. 2007 Jul;37(7):498-502.

Определяли распространенность ВГВ- и ВГС-инфекции и оценивали значение вакцинации против ГВ среди 106 детей с острой лимфобластной лейкемией (ОЛЛ). Средний возраст составлял 6.45 ± 3.87 лет, 71 (44.4%) девочек и 89 (55.6%) мальчиков. Из 160 детей, 22 (13.8%) были позитивны по анти-HBs, 138 (86.2%) негативны по анти-HBs на момент диагностирования ОЛЛ. Из 138 анти-HBs-негативных больных 67 (41.9%) были вакцинированы против ГВ во время поддерживающей химиотерапии, 71 (44.3%) – не иммунизированы. У 2 (2.9%) вакцинированных и 22 (30.9%) не вакцинированных пациентов за период наблюдения развилась ВГВ-инфекция ($P < 0.001$). Из 160 получавших лечение от ОЛЛ детей у 24 (15.0%) регистрировали ВГВ-инфекцию, у 3 (1.9%) – ВГС-инфекцию, и у 29 (18.1%) – токсический гепатит. Для большинства пациентов с ВГВ и ВГС использовался протокол высокой степени риска (ВР), а с токсическим гепатитом – протокол низкой степени риска (НР). Заключение. Вирусные и токсические гепатиты регистрируются среди пациентов с ОЛЛ преимущественно в группах ВР и НР. Это может объясняться интенсивной химиотерапией и более активным назначением препаратов крови в группе ВР, и использованием для химиотерапии метотрексата и 6-меркаптопурина в группе НР. Для защиты от развития осложнений у всех детей с ОЛЛ необходимо проводить периодическое функциональное обследование печени, серологические тесты на ВГВ и ВГС и вакцинацию против ГВ.

Эффективность длительной монотерапии интерфероном в низких дозах у пожилых пациентов с наличием ВГС генотипа 1 и связь инфекции с альфа-фетопротеином: пилотное исследование.

Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study.

Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R. et al.

Hepatology Res. 2007 Jul;37(7):490-7.

Определяли эффективность и безопасность длительной монотерапии интерфероном (IFN) в низких дозах среди 44 японских пожилых пациентов (старше 60 лет) с хроническим гепатитом С, вызванным генотипом 1 ВГС. У всех больных отмечали высокую вирусную нагрузку. В течение 3 лет пациенты получали по 3 МЕ IFN-альфа внутримышечно или подкожно трижды в неделю. В качестве группы сравнения рассматривали 44 лиц, не получавших IFN и соответствовавших по возрасту, полу и гистологическим показателям печени. Устойчивый вирусологический ответ отмечали у 2 из 44 пациентов. По окончании терапии у 59% (23/39) уровни АЛТ были ниже верхнего предела нормы, у 97% (38/39) показатель альфа-фетопротеина был ниже 40 нг/мл. Устойчивый биохимический ответ отмечали у 53% (19/36) человек. В группе больных с циррозом печени, значения сывороточного альбумина и уровни тромбоцитов возрастали у 38% (6/16) и 33% (6/18) пациентов, соответственно. Гепатоклеточная карцинома (ГКК) была выявлена у 3 человек через 13 месяцев после начала лечения, в дальнейшем не зарегистрированы новые случаи ГКК. Показатели отсутствия кумулятивной заболеваемости ГКК среди пациентов с циррозом печени были достоверно выше в группе получавших IFN по сравнению с контрольной группой (log-rank тест, $P = 0.046$). Заключение. Показана эффективность длительной монотерапии интерфероном (IFN) в низких дозах для пожилых пациентов, которым не показано назначение комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином.

X-антиген ВГВ активирует экспрессию рецептора 3 фактора роста васкулярного эндотелия при гепатокарциногенезе.

Hepatitis B x antigen up-regulates vascular endothelial growth factor receptor 3 in hepatocarcinogenesis.

Lian Z, Liu J, Wu M. et al.

Hepatology. 2007 Jun;45(6):1390-9.

X-антиген ВГВ (HBxAg) является транс-активаторным белком, участвующим в развитии рака печени, в частности, изменяя экспрессию клеточных генов. Однако, пока выявлено всего несколько эффекторов HBxAg. Были получены HBxAg-позитивные и –негативные клетки HepG2, в которых изучали популяции сДНК с помощью ПЦР. Выявлен более высокий уровень экспрессии короткой формы сплайсированного варианта рецептора 3 фактора роста васкулярного эндотелия (VEGFR-3(S)) в HBxAg-положительных клетках по сравнению с негативными клетками. В нормальном состоянии VEGFR-3 активирует сигнальную систему Akt в лимфатических эндотелиальных клетках, что приводит к лимфангиогенезу. С другой стороны, установлено, что экспрессия VEGFR-3(S) возрастает в >75% HBxAg-позитивных ГКК-опухолях. Усиление экспрессии VEGFR-3(S) коррелирует с экспрессией HBxAg, связано со снижением выживаемости у онкологических больных, и при избыточной экспрессии в клетках HepG2 стимулирует рост клеток в культуре, а также ускоряет образование опухоли по лиганд-независимому механизму. VEGFR-3(S) siRNA (короткие интерферирующие РНК) блокируют способность HBxAg вызывать гепатоклеточный рост. Заключение. HBxAg усиливает при раке

печени активность сигнальной системы VEGFR-3(S), блокирование которой может быть эффективным для профилактики развития опухоли и/или увеличения продолжительности жизни онкологических больных.

Быстрое возникновение мутаций лекарственной устойчивости у сурков с хронической WHV-инфекцией, получавших ламивудин и pre-S/S CHO-вакцина против гепатита В.

Rapid emergence of a viral resistant mutant in WHV chronically infected woodchucks treated with lamivudine and a pre-S/S CHO-derived hepatitis B virus vaccine.

D'Ugo E, Kondili LA, Canitano A. et al.

Vaccine. 2007 Jun 21;25(26):4895-902.

Авторы определяли, может ли введение в схему лечения pre-S/S человеческой вакцины повышать антивирусную активность ламивудина. С этой целью 4 суркам давали ламивудин в дозе 100мг/кг ежедневно и 4 дозы (50 мкг каждая) человеческой pre-S/S CHO-вакцины. Титры ДНК WHV снижались на 2 логарифма у 3 животных. К 4 неделе у 3 животных анализ последовательностей позволил выявить преобладающий вариант, несущий нуклеотидную замену с А на Т в позиции 1696 домена В ДНК-полимеразы WHV. Вакцинация не приводила к дальнейшему подавлению уровней ДНК WHV несмотря на выработку анти-НВs у 3 животных. Сурки остаются удобной моделью для изучения биологии и кинетики возникновения вариантов вируса с лекарственной устойчивостью, и могут использоваться для доклинических испытаний новых антивирусных препаратов и их сочетаний.

Лекарственная устойчивость, возникающая в результате антивирусной терапии инфекций, вызванных ВГВ и ВГС.

Drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses.

Yotsuyanagi H, Koike K.

J Gastroenterol. 2007 May;42(5):329-35.

Прогресс в лечении ВГВ- и ВГС-инфекций развивается интенсивно и варьирует от неспецифической интерферонотерапии до применения специфических препаратов, в частности, направленных на подавление продукции или активности вирусных белков. Такие разработки в области лечения вирусных гепатитов способствовали повышению его эффективности. С другой стороны, применение специфической антивирусной терапии привело к появлению серьезных проблем, связанных с возникновением устойчивых к антивирусным препаратам вариантов вирусов, появление которых ухудшает прогноз у больных. Выяснение механизмов возникновения лекарственной устойчивости является важным для повышения эффективности лечения пациентов. В данном обзоре авторы рассматривают патологию, связанную с ВГВ- и ВГС-инфекциями, терапевтические подходы к их лечению и обсуждают последние данные о механизмах возникновения устойчивых к лекарственным препаратам вариантов вирусов.

Наличие мутаций в промотере капсидного белка ВГВ до сероконверсии позволяет прогнозировать персистирующую вирусную репликацию после исчезновения HBeAg.

Presence of hepatitis B virus core promoter mutations pre-seroconversion predict persistent viral replication after HBeAg loss.

Ferns RB, Naoumov NV, Gilson RJ. et al.

J Clin Virol. 2007 May 25; 39(3):199-204.

У больных с хронической ВГВ-инфекцией уровни вирусной ДНК не всегда снижаются после сероконверсии по анти-HBe. Авторами проведено длительное (2-22 года, в среднем 9.3) наблюдение за уровнями ДНК ВГВ до исчезновения HBeAg и последовательностями промотора core /precore в когорте 21 хронического носителя ВГВ, не получавших лечения. Пациенты были разделены на группы в зависимости от того, оставались ли высокими уровни ДНК ВГВ после исчезновения HBeAg (группа 1, n=11; ДНК ВГВ > 5log(10)МЕ/мл), или снижались (группа 2, n=10). Повторное появление HBeAg отмечали у 7 человек из группы 1. Мутации в участке промотора core, присутствовавшие до сероконверсии, в том числе A1762T и/или G1764A, также чаще выявляли в группе 1 (P=0.031). Изменения последовательности в других сайтах, не в 1762/1764, чаще определяли после сероконверсии в группе 1, чем в группе 2 (P=0.037). Заключение. Определение мутаций в промотере core до исчезновения HBeAg позволило выявить больных, у которых ДНК ВГВ персистирует в высоких концентрациях, что было связано с временным повторным появлением HBeAg в сыворотке крови. Таким пациентам показана ранняя антивирусная терапия.

Завышенные и заниженные уровни РНК ВГС в широко распространенном тесте, основанном на ПЦР в реальном времени.

Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method.

Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R. et al.

Hepatology. 2007 May 24; 46(1):22-31.

Количественное определение уровня РНК ВГС необходимо для мониторинга эффективности лечения хронического гепатита С. Тесты, основанные на ПЦР в реальном времени, потенциально более чувствительны, чем обычный метод ПЦР, менее подвержены контаминации и имеют более широкий динамический диапазон количественного определения. Именно поэтому они быстро заменяют другие методические приемы, используемые для рутинного количественного определения РНК ВГС. Авторы проводили испытания теста Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan (CAP/CTM), наиболее широко используемого для количественного определения РНК ВГС, основанного на ПЦР в реальном времени. Испытания показали, что CAP/CTM является чувствительным, специфичным, точным, воспроизводимым, обладает широким динамическим диапазоном и подходит для мониторинга уровней РНК ВГС в клинической практике. Однако авторы выявили 2 технических проблемы, важных с точки зрения клинической практики. Во-первых, CAP/CTM завышает значения уровней РНК ВГС в неразведенных клинических образцах примерно на 0.6 log(10) МЕ/мл, во-вторых, значительно занижает показатели содержания РНК ВГС примерно в 15% образцов с генотипом 2 ВГС и 30% образцов с генотипом 4 ВГС, вероятно, из-за несоответствия используемых в тесте праймеров и/или зонда последовательностям мишени. Заключение. Поскольку платформа CAP/CTM широко распространена, удобна в работе и обладает высокой пропускной способностью для скрининга вирусного генома, производитель должен усовершенствовать набор для РНК ВГС и устранить эти две технические проблемы, которые могут затруднить мониторинг эффективности лечения гепатита С.

Реактивация ВГВ после трехмерной конформационной радиотерапии у больных с ВГВ-ассоциированной гепатоклеточной карциномой.

Hepatitis B Virus Reactivation After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Patients with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma.

Kim JH, Park JW, Kim TH. et al.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 May 22.

Изучали влияние трехмерной конформационной радиотерапии (3D-CRT) на реактивацию ВГВ и рецидив хронического гепатита В (ХГВ) у больных с ВГВ-ассоциированной гепатоклеточной карциномой (ГКК). Из 48 инфицированных ВГВ пациентов с ГКК, перенесших 3D-CRT, 16 - прошли курс лечения ламивудином до и во время 3D-CRT (группа 1), 32 - не получали ламивудин перед 3D-CRT (группа 2). Для анализа спонтанной реактивации ВГВ в качестве контрольной группы наблюдали 43 больных с ГКК, не получавших специфической терапии против ГКК или ХГВ. Кумулятивный показатель заболеваний печени, вызванных радиацией, в группах 1 и 2 составляла 12.5% (2 из 16) and 21.8% (7 из 32), соответственно ($p > 0.05$). Кумулятивная частота реактивации ВГВ была достоверно выше в группе 2 (21.8%, 7 из 32) по сравнению с группой 1 (0%, 0 из 16) или контрольной группой (2.3%, 1 из 43; $p < 0.05$ для каждой группы). Кумулятивная частота рецидива ХГВ, однако, не различалась достоверно между второй (12.5%, 4 из 32), первой (0%, 0 из 16) или контрольной группой (2.3%, 1 из 43; $p > 0.05$ для каждой группы). Рецидив ХГВ у 4 человек группы 2 носил характер вызванного радиацией заболевания печени, но был дифференцирован на основании изменений уровней ДНК ВГВ в сыворотке крови. Двум из этих пациентов потребовалась антивирусная терапия ламивудином, на которую они успешно ответили. Заключение. У больных с ВГВ-ассоциированной ГКК, проходящих 3D-CRT, реактивацию ВГВ и последующий рецидив ХГВ необходимо дифференцировать от радиационного поражения печени. Рекомендуется антивирусная терапия для сохранения функции печени после проведения радиотерапии.

Различия в генетическом разнообразии, наблюдаемом до начала лечения в полноразмерной открытой рамке считывания ВГС, коррелируют с ранним ответом на лечение.

Pretreatment sequence diversity differences in the full-length Hepatitis C Virus open reading frame correlate with early response to therapy.

Donlin MJ, Cannon NA, Yao E. et al.

J Virol. 2007 May 23; 81(15):8211-24.

Лечение ВГС-инфекции 1 генотипа пегилированным интерфероном альфа и рибавирином не является эффективным у половины белых американцев (БА) и у большего числа афроамериканцев (АА). Причины такого слабого ответа на терапию не изучены. ВГС генетически крайне изменчив, однако не известно, каким образом вирусное разнообразие влияет на эффективность лечения. Авторы секвенировали полную открытую рамку считывания ВГС до начала терапии у 94 участников исследования Virahep-C. Последовательности от пациентов со снижением уровней РНК ВГС на $>3.5 \log$ к 28 дню (ответившие) были более изменчивы по сравнению с последовательностями ВГС от лиц со снижением РНК ВГС $<1.4 \log$ (слабый ответ) в участках NS3 и NS5A для генотипа 1a, и в участках core и NS3 для генотипа 1b. Подобная коррелятивная связь сохранялась и после исключения из анализа Т-клеточных эпитопов, что указывает на отсутствие зависимости от дифференциального иммунного отбора. После сравнения последовательностей в отношении расовой принадлежности, среди БА пациентов была выявлена более высокая изменчивость в участках E2 и NS2, но только для

генотипа 1b. Core, NS3 и NS5A могут блокировать действие интерферона *in vitro*, генетическая изменчивость этих участков приводит к множественным аминокислотным заменам, в результате чего происходит независимое изменение функций белков ВГС, влияющих на ответ на интерферонотерапию. Вследствие этого появляются варианты ВГС с разной восприимчивостью к проводимому лечению. В популяции АА пациентов не были выявлены новые варианты ВГС, что позволяет предполагать более широкую распространенность среди них тех же штаммов с устойчивостью к интерферону, что и циркулирующих среди БА.

Изучение эндемичной передачи ВГС.

Investigating the endemic transmission of the hepatitis C virus.

Pybus OG, Markov PV, Wu A, Tatem AJ.

Int J Parasitol. 2007 Jul;37(8-9):839-49.

ВГС приобрел эндемичное распространение в 20 веке, особенно вследствие гемотрансфузий, однако с достаточной степенью вероятности можно предполагать, что он присутствовал в человеческой популяции в течение нескольких столетий. Авторами предпринята попытка определить, каким образом поддерживалась эндемичная передача ВГС ранее. Это тем более важно, поскольку она не только отражает «естественный» путь инфицирования, но и вносит вклад в понимание механизмов заражения в настоящее время. На первом этапе, изучена гипотеза о возможности механического переноса ВГС при укусах насекомых. С использованием биоинформационного и географического подхода была создана база данных по эндемичной передаче ВГС, которая может использоваться для регионального сравнения частоты случаев гепатита С и распространения отдельных видов потенциальных переносчиков. Затем с помощью методов математической эпидемиологии изучена связь параметров, описывающих поведение переносчиков, с предполагаемым числом репродукции ($R(0)$) для ВГС, и с устойчивой передачей вируса при механической передаче. Проведенный анализ показал, что механическая передача ВГС вероятна и требует дальнейшего изучения.

Вызываемая интерфероном депрессия при гепатите С: новые данные.

Interferon-induced depression in hepatitis C: an update.

Keefe B.

Curr Psychiatry Rep. 2007 Jun;9(3):255-61.

В настоящее время распространение вируса гепатита С носит характер глобальной эпидемии, урон от которой продолжает неизменно увеличиваться. Стандартом лечения данного заболевания является применение интерферона-альфа (IFN), вызывающего развитие депрессии более чем у четверти пациентов. Современные препараты IFN, которые отличаются повышенной антивирусной активностью, тем не менее не снижают частоты развития депрессии. Настоящая статья является обзором данных литературы по эпидемиологии и факторам риска развития интерферонозависимой депрессии. Также в статье приводятся экспериментальные данные, касающиеся лечения этого психиатрического заболевания, в том числе потенциальная эффективность применения профилактического курса антидепрессантов, предваряющих интерферонотерапию.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Необходимость получения новой информации по вирусным гепатитам очевидна. НП «Гепатитинфо» приглашает Вас принять участие в работе нашего партнерства и поддержать нашу программу «Мир вирусных гепатитов». Для того, чтобы индивидуально участвовать в этой программе (на протяжении полугода, с 1 января по 31 июня 2007 года, или на протяжении года, с 1 января по 31 декабря 2007 года), Вам необходимо перевести деньги в размере 250 рублей (на полугодие) или 400 рублей (на год). Эти средства пойдут на расширение информационной базы партнерства. Вы будете регулярно (один раз в два месяца) получать журнал и другую информацию по проблемам вирусных гепатитов.

1 января 2002 года введен отдельный тариф для организаций, Вам необходимо перевести деньги в размере 1500 рублей (на полугодие) или 3000 рублей (на год). Эти средства пойдут на расширение информационной базы партнерства.

Для индивидуального оформления участия в программе перечислите 250 или 400 рублей. Для коллективного (т.е. организации) оформления участия в программе перечислите 1500 или 3000 рублей банковским (можно через Сбербанк) или почтовым переводом и сообщите нам адрес доставки информационных материалов. Наш адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, НП «Гепатитинфо».

Банковские реквизиты:

Получатель: ИНН 7734197603, НП «ГЕПАТИТИНФО».

Сбербанк России, Краснопресненское ОСБ №1569/01624 г. Москва.

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225, р/с 40702810838200102090

В графе «Назначение платежа» обязательно укажите название программы и полный адрес доставки.

Например: Участие в программе «Мир вирусных гепатитов».

Адрес доставки: 141400 Московская область, г. Химки, улица Юбилейная, д. 1, кв. 103, Ивановой С.П.

Если Вы пересылаете деньги почтовым переводом, то в графе «Куда» указываются банковские реквизиты партнерства:

Сбербанк России г. Москва, Краснопресненское ОСБ № 1569/1624,
123060, г. Москва, ул. Расплетина, 10, корп. 1.

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225, р/с 40702810838200102090

В графе «Кому» - получатель: НП «Гепатитинфо»; ИНН 7734197603.

В графе «Для письменного сообщения»: участие в программе «Мир вирусных гепатитов».

В графе «Адрес» - ясно читаемый полный почтовый адрес участника программы, например: 325534, г. Владивосток, ул. Строителей, д5/1, кв. 234, Ивановой С.П.

Контактный телефон в Москве: (095) 193-71-31.