

**Журнал «Мир вирусных гепатитов»**

(регистрационный номер 019239 от 29 сентября 1999 г., периодичность – 6 номеров в год).

## **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** (Нижний Новгород)  
**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**

---

<b>А.К. Амброзайтис</b> (Литва, Вильнюс)	<b>Е.Н. Есауленко</b> (Россия, Санкт-Петербург)
<b>Ф. Андре</b> (Бельгия, Брюссель)	<b>С.В. Жаворонок</b> (Белоруссия, Гомель)
<b>Али Хоссейн</b>	<b>А.А. Ключарева</b> (Белоруссия, Минск)
<b>Асади Мобархан</b> (Россия, Москва)	<b>Ю.Ю. Кусов</b> (Германия, Любек)
<b>Н.П. Блохина</b> (Россия, Москва)	<b>Л. Магниус</b> (Швеция, Стокгольм)
<b>Э.Ш. Боцвадзе</b> (Грузия, Тбилиси)	<b>С.Л. Мукомолов</b> (Россия, Санкт-Петербург)
<b>С.О. Вязов</b> (Россия, Германия, Эссен)	<b>Х. Нордер</b> (Швеция, Стокгольм)
<b>Б.А. Герасун</b> (Украина, Львов)	<b>М. Рогендорф</b> (Германия, Эссен)
<b>Ж.А. Дробенюк</b> (США, Атланта)	<b>Х. Филдз</b> (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 Cyr, 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. Редколлегия 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](mailto:michmich2@yandex.ru); [michmich@nm.ru](mailto:michmich@nm.ru)

## **СПОНТАННЫЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ А у НИЗШИХ ОБЕЗЬЯН СТАРОГО СВЕТА и ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ \***

*Б.А.Лапин, З.В.Шевцова, Л.И. Корзая, Р.И. Крылова*

**ГУ НИИ медицинской приматологии, г. Сочи-Адлер; НИИ экспериментальной патологии и терапии АНА, г. Сухум, Абхазия**

Роль обезьян в изучении вирусных гепатитов трудно переоценить. Это касается и гепатита А, так как обезьяны оказались единственными животными, чувствительными к этому вирусу. После многолетних попыток исследователям в конце 1960-х- начале 1970-х годов удалось воспроизвести экспериментальную инфекцию на игрунках [1] и шимпанзе [2]. На определенном этапе модель ГА на игрунках внесла значительный вклад в изучение этой инфекции. Прежде всего, она использовалась как биологическая тест-система для детекции вируса в инфекционных материалах. Кроме того, в течение ряда лет печень и фекалии зараженных игрунок были единственными источниками вируса и для изучения его свойств, и в качестве антигена для иммунологических реакций [3]. Однако, эта модель не является адекватной ГА человека, так как игрунки характеризуются естественной невосприимчивостью к ВГА, которая преодолевается при экспериментальном заражении введением больших доз вируса. В отличие от игрунок шимпанзе по чувствительности приближаются к таковой человека и переносят естественную инфекцию с характерными для нее признаками. Модель ГА на шимпанзе признана адекватной ГА человека. Она считается незаменимой при проверке вирулентности аттенуированных штаммов – кандидатов для создания живых вакцин и успешно используется для этого. Модель является ценной также для изучения патогенеза инфекции[4]. Модель внесла ценнейший вклад в изучение проблемы ГА, но стала практически недоступна как из-за высокой стоимости шимпанзе, так и из-за необходимости специального разрешения для экспериментов. К началу наших исследований в 1980-е годы появились сообщения, что панамские обезьяны совы (Owe monkey) переносят естественный и экспериментальный ГА и могут использоваться для моделирования этой инфекции[5].

Что же касается более доступных и хорошо размножающихся в питомниках низших обезьян Старого Света (макаки разных видов, зеленые мартышки, павианы гамадрилы), то в литературе существовало мнение об их малой чувствительности к ВГА. Считалось, что на инфицирование этим вирусом они отвечают лишь выработкой антител и непригодны для моделирования [6]. Следует упомянуть, что в 1985г. появилась публикация, в которой сообщалось об обнаружении признаков ГА у одной яванской макаки, подвергнутой действию иммунодепрессантов. Однако, этим авторам не удалось воспроизвести экспериментальный ГА с помощью изолированного от данной обезьяны штамма ВГА ЯМ-55 у серонегативных яванских макак даже при воздействии иммунодепрессантов [7]. Это казалось бы подтверждало существующее мнение о непригодности обезьян данного вида для моделирования ГА. Тем не менее вопрос о необходимости разработки адекватной и доступной модели ГА оставался актуальным.

---

***ОТ РЕДАКЦИИ. Редколлегия журнала «Мир вирусных гепатитов», публикуя статью Б.А.Лапина с соавторами, пытается привлечь внимания читателей к проблеме экспериментального моделирования вирусных гепатитов. В 70-80 годы XX века интенсивные исследования, проводимые в стране в НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова РАМН, НИИ медицинской приматологии РАМН, НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН по изучению гепатита А при помощи экспериментального моделирования гепатита А, обогатили отечественную и мировую науку новой информацией. Сегодня открытие новых возбудителей вирусных гепатитов делает необходимым применение приматных моделей. Мы не сомневаемся, что объединение наших усилий принесёт принципиально новые результаты.***

С этой целью в НИИЭПиТ был начат поиск чувствительных к ВГА видов обезьян среди поступающих в Сухумский питомник из мест естественного обитания. Комплексное обследование животных проводили в динамике: по прибытии, а затем спустя 2, 4, 6, 8, 10 мес. Было установлено, что в каждой партии уже при поступлении у некоторых особей имеются не только серологические (анти-ВГА класса М), но и вирусологические и биохимические признаки ГА. О высокой чувствительности к ВГА свидетельствовало то, что при наличии хотя бы 1-2 инфицированных обезьян, инфекция закономерно распространялась на остальных серонегативных животных партии. Продолжительность процесса варьировала в зависимости от степени исходной инфицированности партии от 2-4 до 4-6 мес.(реже более). За период с 1985 по 1990гг. энзоотии спонтанного ГА наблюдались в 8 партиях макак резусов(346голов, Вьетнам), в 5 партиях зеленых мартышек (230 голов, Кения и Танзания), в партиях яванских макак(20 голов, Индонезия), в 2 партиях павианов гамадрилов(52 головы, Эфиопия), а также в одной группе бурых макак стада питомника (40 голов). Спонтанный ГА у обезьян этих видов протекал с характерными для этой инфекции признаками: выделение ВГА с фекалиями, наличие анти-ВГА класса М, повышение активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), морфологические изменения в печени. Как правило, наблюдалось доброкачественное течение, однако были и случаи с летальным исходом [8]. Таким образом, в первой части нашего исследования была показана высокая чувствительность пяти видов низших обезьян Старого Света к ВГА и описаны энзоотии спонтанного ГА, протекающего с комплексом характерных для этого заболевания изменений [8,9,10,11, 12, 13, 14].

Морфологические изменения при спонтанной инфекции подробно изучены на материалах аутопсий, а их динамика - на биоптатах [15]. Отмечено сходство этих изменений с наблюдаемыми при ГА шимпанзе и человека [16].

От спонтанно заболевших макак резусов, зеленых мартышек и павианов гамадрилов были выделены штаммы вируса, обозначенные соответственно как ВГА-МР, ВГА-ЗМ и ВГА-ПГ. При их сравнительном изучении как между собой, так и с ВГА человека, по морфологическим, биохимическим и антигенным свойствам отличий выявить не удалось [12]. Патогенность штаммов была показана в опытах заражения обезьян. Штаммы были адаптированы к ряду клеточных культур, охарактеризованы и депонированы как оригинальные в Гос.коллекцию вирусов МЗ СССР [17].

С помощью штаммов, выделенных от обезьян, было получено несколько экспериментальных моделей ГА: на макаках яванских и резусах при заражении ВГА-МР[12], на зеленых мартышках-ВГА-ЗМ [18] и на павианах гамадрилах- ВГА-ПГ [14]. У всех обезьян экспериментальное заболевание протекало с комплексом характерных для ГА признаков: выделение ВГА с фекалиями, повышение активности сывороточной АЛТ, морфологические изменения в печени и появление антител класса М и суммарных. При этом внешние клинические проявления, в том числе и желтуха, отсутствовали. Таким образом, полученные модели по своей характеристике не отличались от экспериментальной модели шимпанзе [2,4], что позволило рекомендовать их для изучения ряда нерешенных вопросов ГА [12,13,19]. Однако в опытах по испытанию вакцин полученные модели заменить шимпанзе не могли, так как проверку протективных свойств необходимо проводить с помощью ВГА человека. В то же время патогенность ВГА человека для низших обезьян Старого Света не была доказана, а попытки их заражения оставались безуспешными [6].

Решению этого принципиально важного вопроса была посвящена следующая серия экспериментов. Для заражения использовали 2 изолята, полученные от больных в начале желтушного периода, охарактеризованные по морфологическим, антигенным и биофизическим свойствам, обозначенные как ВГА-Ч1 и ВГА-Ч2 [20]. Опыты проводили в строго контролируемых условиях. Отобранные серонегативные обезьяны (всего 23) были помещены в изоляторы нового боксированного корпуса и при проверке перед заражением у них отсутствовали вирусологические, серологические, биохимические признаки, а также морфологические изменения в биоптатах печени. Все первично зараженные 16 обезьян( 8 яванских макак и 8 макак резусов) заболели. Наиболее ранним признаком было появление ВГА в фекалиях(7-9 день), несколько позже выявлялось повышение активности АЛТ(9-13 день), морфологические изменения в биоптатах печени обнаруживались с 7-17 дня, а анти-ВГА класса М – с 13-21 дня [12, 20, 21, 22]. Эти признаки закономерно воспроизводились при пассировании

(7 обезьян). В пассажах на макаках резусах был получен штамм ВГА-ЧЗ со стабильной патогенностью, установлена инфекционная доза (ИД<sub>50</sub>). Штамм ВГА-ЧЗ, патогенный для макак, был депонирован в Гос.коллекцию вирусов МЗ СССР и предложен для моделирования ГА [23]. Позже было показано, что он патогенен также для зеленых мартышек [24] и павианов гамадрилов [14, 25].

Итак, во второй части работы были получены экспериментальные модели ГА на обезьянах 4-х видов с помощью штаммов, выделенных от больных этой инфекцией животных. С помощью штамма ВГА, полученного от больного человека и патогенного для низших обезьян Старого Света, на макаках резусах разработана экспериментальная модель, пригодная для испытания вакцин против ГА. Показано, что полученные модели не менее адекватны ГА человека, чем предшествующие аналоги, но более доступны и экономически выгодны.

Следующая часть нашего исследования была посвящена использованию полученных моделей для изучения ряда нерешенных вопросов пато-, иммуногенеза и эпидемиологии ГА. Прежде всего, это вопрос о хронизации инфекции и длительности сохранения вируса в организме. Еще недавно считалось, что ГА протекает остро и в течение 1-2 мес., по мере выздоровления, организм освобождается от вируса. Однако в литературе уже накопилось достаточно сообщений о возможности хронизации инфекции до 15-20 мес. [26, 27]. Рецидивы характеризуются возвратом биохимических и морфологических признаков, но при этом отсутствуют доказательства их этиологической связи с ВГА. Поэтому исследователи оставляли открытым вопрос о возможности присоединения инфекции каким-либо другим гепатотропным вирусом [28].

В этой серии экспериментов использованы 63 обезьяны 4-х видов (21 со спонтанным и 42 с экспериментальным ГА), которых обследовали комплексно на протяжении 2 лет. Почти у половины животных наблюдалась хронизация до 7-15 мес., реже до 24-28 мес. [29,30]. Во время ранних (на 3-4 мес.) или поздних рецидивов (на 6-14 мес.) обнаруживались вирусологические, биохимические и морфологические признаки ГА. В пробах фекалий восьми обезьян во время рецидивов в период от 3 до 13,5 мес. выделение ВГА с фекалиями было зарегистрировано с помощью 3-х методов: иммуноэлектронномикроскопического, иммуноферментного и реакции молекулярной гибридизации. Патогенность ВГА, выделяемого во время поздних рецидивов, была установлена в опыте успешного заражения серонегативных макак [31,32]. Следует подчеркнуть, что персистенция вируса наблюдалась на фоне сохраняющегося уровня антител, а во время рецидивов не наблюдалось повышения их титров, что свидетельствует об отсутствии повторного инфицирования.

Результаты этих экспериментов имеют приоритетное значение: впервые получены вирусологические доказательства этиологической связи ВГА с хронизацией процесса и поздними рецидивами, а также возможности длительного сохранения этого вируса в организме, его персистенции. О закономерности этих данных свидетельствует то, что они получены на обезьянах 4-х видов и аналогичны как при спонтанной, так и при экспериментальной инфекции. Эти данные вносят новое в понимание патогенеза и эпидемиологии инфекции. Так как считалось, что иммунный организм не может быть средой обитания ВГА, вопрос о его резервуаре оставался невыясненным. Поэтому эпидемиология ГА рассматривалась как исключение среди антропонозных инфекций. Данные о персистенции ВГА в иммунном организме высокочувствительных к нему приматов с сохранением патогенных свойств дают основание считать, что он может быть резервуаром инфекции в межэпидемический период [33]. Адекватность использованных моделей позволяет экстраполировать эти данные на ситуацию в человеческом коллективе, а это означает, что эпидемиология ГА подчиняется общим для антропонозных инфекций закономерностям.

Далее полученные модели были использованы для изучения иммуногенеза. Вопрос о прочности и продолжительности иммунитета, формирующегося при ГА, мало изучен, имеются лишь отдельные сообщения о случаях повторных заболеваний [34]. Отсутствие этих сведений значительно затрудняет и оценку протективных свойств вакцин. Изучение этого вопроса проводилось на 22 обезьянах двух видов (18 макак резусов и 4 зеленых мартышки). Одни из них перенесли спонтанный, другие экспериментальный ГА, с комплексом характерных признаков. Спустя год после их исчезновения на фоне сохраняющихся антител была проверена невосприимчивость к повторному заражению. Результаты свидетельствовали о том, что в

организме животных при естественной и экспериментальной инфекции формируется иммунитет неплохой напряженности [35]. Обезьяны оказались устойчивыми к заражению достаточно высокой дозой патогенного для них штамма ВГА человека, которую используют при проверке невосприимчивости - Итыс.ИД<sub>50</sub> ( $10^3$ ИД<sub>50</sub>). На заражение они ответили только значительным повышением титра антител. Однако при введении сверхпороговых доз -  $10^4$  и  $10^5$  ИД<sub>50</sub> у перенесших инфекцию обезьян, кроме подъема титров антител, наблюдалось непродолжительное повышение активности АЛТ и выделение ВГА с фекалиями. Повторный ГА, развивающийся в результате преодоления напряженности сформированного иммунитета с помощью больших доз, протекал легко. Ни в одном случае в биоптатах печени обезьян не было обнаружено морфологических изменений, а в сыворотках – антител класса М. Описана подробная характеристика повторной инфекции [35, 36].

На следующем этапе экспериментальная модель ГА, разработанная на макаках резусах с помощью штамма ВГА человека, была использована для испытания вакцины против этой инфекции. Работа была проведена в рамках сотрудничества с учеными ФРГ по предложению профессора Ф.Дейнхардта. Опыт изучения иммуногенных и протективных свойств вакцины был поставлен на 13 серонегативных макаках резусах. Обезьян иммунизировали культуральной инактивированной вакциной, полученной Б.Флемингом и сотр. из штамма HAV/GBM на диплоидной культуре фибробластов человека и апробированной на волонтерах [37]. У вакцинированных макак динамика антителообразования и среднегеометрические титры антител существенно не отличались от наблюдавшихся при естественной и экспериментальной инфекциях. При проверке протективных свойств спустя 2 месяца после окончания курса иммунизации обезьяны оказались устойчивыми к заражению высокой разрешающей дозой патогенного для них штамма ВГА человека –  $10^3$ ИД<sub>50</sub>(3 обезьяны). Даже при введении более высокой дозы –  $10^4$ ИД<sub>50</sub>(3 обезьяны) наблюдалось лишь кратковременное выделение вируса с фекалиями. Ни у одной из вакцинированных макак не было обнаружено после заражения морфологических изменений в биоптатах печени. При этом у всех наблюдался значительный подъем титров анти-ВГА (суммарных) и не обнаруживались антитела класса М. Все 3 контрольные невакцинированные макаки заболели после заражения, что проявилось развитием у них комплекса вирусологических, биохимических, морфологических признаков ГА с появлением антител класса М. Полученные результаты свидетельствовали о том, что иммунитет, создаваемый испытуемой вакциной, по протективным свойствам не уступает формирующемуся при естественной и экспериментальной инфекции обезьян [38, 39]. В последние годы использование культуральных инактивированных вакцин сходной технологии изготовления в различных странах показало их высокую эффективность при иммунизации людей [40].

В итоге многолетнего многопланового комплексного исследования получены приоритетные данные.

- Показана высокая чувствительность низших обезьян Старого Света к ВГА и описаны энзоотии спонтанного ГА у макак (резусы, яванские, бурые), зеленых мартышек и павианов гамадрилов.

- Дана характеристика естественной инфекции у обезьян этих видов, которая по вирусологическим, серологическим, биохимическим и морфологическим признакам сходна с ГА человека.

- Выделены, охарактеризованы, адаптированы к культуре клеток и депонированы в Гос.коллекцию вирусов МЗСССР штаммы ВГА, патогенные для низших обезьян Старого Света: ВГА-Ч, ВГА-МР, ВГА-ЗМ и ВГА-ПП.

- Разработана экспериментальная модель ГА на макаках резусах с помощью патогенного для них штамма ВГА-Ч, а также экспериментальные модели ГА на макаках, зеленых мартышках и павианах гамадрилах при заражении их штаммами, выделенными от обезьян соответствующих видов. Полученные модели не менее адекватны ГА человека, чем предшествующие аналоги на шимпанзе, но более доступны и экономически выгодны.

- Выявлена хронизация инфекции до 1-2 лет и получены вирусологические доказательства этиологической связи ВГА с поздними рецидивами.

- Установлен факт персистенции ВГА в иммунном организме чувствительных к нему приматов, что дает основание рассматривать такой организм как резервуар вируса.
- Показано, что у обезьян в результате перенесения естественной или экспериментальной инфекции формируется иммунитет с устойчивостью к заражению достаточно высокой дозой (1 тыс. ИД<sub>50</sub>) патогенного для них вируса.
- Выявлено, что напряженность иммунитета может быть преодолена сверхпороговыми дозами вируса, в результате чего развивается повторная инфекция.
- Дана характеристика повторного ГА у обезьян трех видов.
- На разработанной модели макак резусов испытана инактивированная культуральная вакцина против ГА и показаны ее хорошие протективные свойства при проверке заражением патогенным штаммом ВГА человека.

### Литература

1. Deinhardt F., Holmes A.W., Capps R.B. et al. Studies on the transmission of human virul hepatitis to marmoset monkeys. // J. Exp. Med. -1967.- Vol. 125.-P.673-688.
2. Dienstag J.L., Feinstone S.M., Purcell R.H. et al. Experimental infection of chimpanzee with hepatitis A virus. // J. Infect. Dis. -1975.-Vol.132.-№ 5.-P.532-545.
3. Provost P.J., Villarejos V.M., Hilleman M.R. Suitability of the rufiventer marmosets as a host animal for human hepatitis A virus. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. -1978.-Vol.159.- P.201-203.
4. Flehmig B., Mauler R.F., Noll G. et al. Progress in the development of an attenuated, live hepatitis A vaccine. // In: Viral Hepatitis and Liver Disease.- N.Y., 1988.-P.87-90.
5. Le Duc J.W., Lemon S.M., Kennan C.M. et al. Experimental infection of the New World owl monkey (*Aotus trivirgatus*) with hepatitis A virus. // Infect. Immune.-1983.-Vol.40.-P.766-772.
6. Purcell R.H., Dienstag H. Experimental hepatitis A virus infection. // In: Viral Hepatitis (Oda T. ed.). Baltimore: University Park Press.-1978.-P.3-12.
7. Анджапаридзе А.Г., Полещук В.Ф., Замятина и др. Спонтанный гепатит у яванской макаки, подвергнутой воздействию иммунодепрессантов. // Вопр. вирусол.-1985.-№4.-С.468-473.
8. Шевцова З.В., Крылова Р.И., Белова Е.Г. и др. Спонтанный гепатит А со смертельным исходом у макак резусов. // Вопр. вирусол.-1987.-№6.-С.686-690.
9. Шевцова З.В., Лапин Б.А., Стаханова В.М. и др. Вспышки гепатита А у низших обезьян Старого Света. // В сб.: Материалы Всесоюзной конференции «Медицинская приматология». -Сухуми.-1987.-С.93-94.
10. Дорошенко Н.В., Ломовская И.Б., Заиров Г.К. и др. Инфицированность низших обезьян Старого Света Сухумского питомника вирусом гепатита А. // В сб.: Вирусные гепатиты. -Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР.-Москва.-1987.-С.16-22.
11. Анджапаридзе А.Г., Шевцова З.В., Корзая Л.И. и др. Признаки естественной инфекции гепатита А у бурых макак. // Вопр. вирусол.-1987.-№5.-С.541-544.
12. Shevtsova Z.V., Lapin B.A., Doroshenko N.V. et al. Spontaneous and experimental Hepatitis A in Old World monkeys. // J. Med. Primatol.-1988.-Vol.17.-P.177-194.
13. Lapin B.A., Shevtsova Z.V. Sensitivity of the Old World monkeys to hepatitis A virus (spontaneous and experimental infection). // Exp. Pathol.-1989.-№ 36.-P.63-64.
14. Корзая Л.И., Шевцова З.В., Джелиева З.Н. и др. Спонтанный и экспериментальный гепатит А павианов гамадрилов. // Вопр. вирусол.-1992.-№4.-С.187-191.
15. Белова Е.Г., Крылова Р.И., Ломовская И.Б. и др. Сравнительная морфология спонтанного гепатита А у низших обезьян Старого Света. // Архив патол.-1991.-№10.-С.28-32.
16. Purcell R.H. Primate models for hepatitis A and B. // J. Cell. Biochem.-1990.-Suppl.14 D.-P.1-48.

17. Корзая Л.И., Шевцова З.В., Лапин Б.А. и др. Получение и характеристика культуральных штаммов вируса гепатита А от человека и обезьян. //Вопр.вирусол.-1997.-№2.-С.60-63.
18. Ломовская И.Б., Шевцова З.В., Белова Е.Г. Спонтанный и экспериментальный гепатит А у зеленых мартышек.// В кн.: Итоги науки и техники.-Вирусология.-Том 22.-Вирусные гепатиты.-Материалы междунар.симпозиума.- Ростов.-3-8 сентября.-1990.-С.15.
19. Лапин Б.А., Шевцова З.В., Крылова Р.И., Корзая Л.И. Вирусный гепатит А у низших обезьян Старого Света (возможность использования модели для испытания вакцины).//Бюллетень эксп.биологии и медицины.-1988.-№1.-С.17-19.
20. Дорошенко Н.В., Шевцова З.В., Стаханова В.М. и др. Чувствительность макак резусов и яванских к вирусу гепатита А человека.//Вопр.вирусол.-1990.-№4.-С.299-303.
21. Шевцова З.В., Крылова Р.И., Дорошенко Н.В. и др.Экспериментальная модель гепатита А на макаках резусах (*Macaca mulatta*), зараженных вирусом гепатита А человека.//Бюлл.экспер.биологии и медицины.-1990.-№6.-С.536-539.
22. Дорошенко Н.В., Стаханова В.М., Шевцова З.В. и др.Экспериментальный гепатит на макаках (*Macaca fascicularis*, *Macaca mulatta*), зараженных вирусом гепатита А человека.//В сб.: Фундаментальные и прикладные вопросы СПИДа, вирусных гепатитов и гриппа(тезисы докладов). –Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР.-Москва.-1988.-С.29-30.
23. Шевцова З.В., Корзая Л.И., Дорошенко Н.В. и др. //Авторское свидетельство №1547311 от 11.01.1989.
24. Эсванджия Н.Ч., Шевцова З.В., Дорошенко Н.В. и др.Воспроизведение экспериментального гепатита А зеленых мартышек с помощью вируса гепатита А человека.// В кн.: Итоги науки и техники.-Вирусология.-Том 22.- Вирусные гепатиты.-Материалы междунар.симпозиума.- Ростов.-3-8 сентября.-1990.-С.28.
25. Korzaya L.I., Shevtsova Z.V.,Lapin B.A. Hepatitis A in Old World is a model of human hepatitis A.//Abstr.XV Congr. Of the Int.Primatol.Society, August 3-8.-1994.-Kuta-Bali(Indonezia)-Garada.-1994.-С.289.
26. Cobden I., James O.F.W. A biphasic illness associated with acute hepatitis A virus infection. //J.Hepatol.-1986.-Vol.2.-P.19-23.
27. Tanno H., Fay O.H., Roymann I.A. Biphasic form of hepatitis A virus infection: a frequent variant in Argentina. // Liver.-1988.-Vol.8.-P.53-57.
28. Балаян М.С., Каретный Ю.В. Нетипичные формы и исходы вирусного гепатита А.//Клин. мед.-1987.-№3.-С.39-44.
29. Шевцова З.В., Крылова Р.И., Ломовская И.Б., Дорошенко Н.В. Хроническое течение экспериментального гепатита А у макак с персистенцией вируса.// В кн.: Итоги науки и техники.-Вирусология.-Том22.- Вирусные гепатиты.-Материалы междунар.симпозиума.-Ростов.-3-8 сентября.-1990.-С.26.
30. Шевцова З.В., Крылова Р.И., Лапин Б.А. и др. Хроническое течение спонтанного и экспериментального гепатита А у макак резусов с персистенцией вируса.// ЖМЭИ.-1991.-№6.-С.68-73.
31. Шевцова З.В., Ломовская И.Б., Лапин Б.А. и др. Персистенция вируса при гепатите А обезьян.// Вопр.вирусол.-1992.-№3.с.138-141.
32. Lapin B.A., Shevtsova Z.V. Persistence in spontaneous and experimental hepatitis A in rhesus macaques (letter to the editor).//Exp. Pathol.-1990.-Vol.39.-№1.-P.59-60.
33. Korsaya L.I., Shevtsova Z.V., Krilova R.I., Lapin B.A. Epidemiological aspects of hepatitis A in the experiments on monkeys.//In: Xth Int. Congress of virol.-Jerusalem, Israel.-1996.-11-16 aug.(Abstr.).-P...
34. Хохлов Д.Т., Малышев В.В., Огарков П.И.Эпидемиологическая оценка иммунологической структуры коллектива к вирусу гепатита А.//ЖМЭИ.-1988.-№7.-С.27-30.
35. Шевцова З.В., Лапин Б.А., Ломовская И.Б. и др. Экспериментальное изучение иммунитета к гепатиту А на обезьянах.//ЖМЭИ.-1995.-№4.-С.78-81.

36. Корзая Л.И., Шевцова З.В., Лапин Б.А. и др. Изучение возможности повторной инфекции при гепатите А на модели макак резусов. // *Вопр. вирусол.* -1998.-№ 4.-С.158-163.
37. Flehmig B., Heinrich U., Pfisterer M. Immunogenicity of a killed hepatitis A vaccine in seronegative volunteers. // *Lancet.* -May 13.-1989. P.1039-1041.
38. Шевцова З.В., Флемиг Б., Лапин Б.А. и др. Испытание культуральной инактивированной вакцины гепатита А на макаках резусах. // *ЖМЭИ.* -1995.-№2.-С.55-59.
39. Korsaya L.I., Lapin B.A., Shevtsova Z.V., Krilova R.I. Spontaneous and experimental hepatitis A in Old World monkeys are the models of human hepatitis A. // *Baltic. J. Lab. Anim. Sci.* -2001.-№ 11.-P.135-141.
40. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Попова У.Е. и др. Эффективность вакцинации против гепатита А для профилактики и купирования вспышек этой инфекции. // *Бюлл. «Мир вирусных гепатитов».* -2006.-№3.- С.2-8.

## **ОТДАЛЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ТИМОЗИНОМ-АЛЬФА1, ИСПОЛЬЗОВАННЫМ В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ**

*М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева*

**Научно-консультативный центр гепатологии клиники Н.Туси, г.Баку**

К настоящему времени уже опубликован целый ряд сообщений об успешном использовании при лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС) комбинации препаратов альфа-интерферона (ИФН) с тимозином-альфа1 (Тa1) [1,2]. Вместе с тем, в отдельных источниках отмечается, что применение Тa1 в режиме монотерапии не обеспечивает должной эффективности лечения, которое без препаратов ИФН оказывается менее результативным, нежели указанная выше комбинированная терапия этого контингента больных [3,4].

Однако, в ряде ситуаций, когда у больных ХГС имеются прямые противопоказания к применению не только рибавирина, но и препаратов ИФН, вопрос об альтернативном подходе к их этиотропному лечению пока остается без ответа. Оказавшись в такой ситуации, мы попытались использовать для лечения нескольких таких больных ХГС монотерапию препаратом Тa1 - задаксином (SciClone, США), который практически свободен от каких-либо клинически значимых побочных токсических действий [5].

В данном сообщении мы представляем результаты завершеного проспективного наблюдения за пациенткой, страдающей ХГС и, в силу наличия у нее прямых противопоказаний к назначению препаратов ИФН и рибавирина, получившей противовирусную терапию задаксином в режиме монотерапии [6].

**Больная А.** в возрасте 11 лет. Наблюдалась несколько лет у невролога в связи с периодическими судорогами. При магнитно-резонансной томографии выявлены: гипоплазия правой гемисферы мозжечка и субарахноидальная экстрааксиальная киста в правом полушарии головного мозга на фоне гемиатрофических изменений большого мозга. Принимала лечение фенобарбиталом.

Больная предъявляла жалобы на быструю утомляемость и общую слабость, усиливающуюся в конце дня, а также на периодическую тошноту, появляющуюся, в основном, после приема пищи.

При серологическом обследовании были выявлены антитела к вирусу гепатита С (ВГС), а при повторном исследовании сыворотки крови выявлена РНК ВГС генотипа 1b. "Вирусная нагрузка" – 440000 копий в мл. Активность аланин- и аспартат-аминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) умеренно повышена, активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) повышена более, чем в 4 раза. Уровень билирубина в крови в пределах нормы. Биопсия печени не была осуществлена.

После обсуждения с наблюдавшим девочку неврологом вопроса о возможности применения комбинированной терапии препаратами ИФН и рибавирином было принято решение воздержаться от нее из-за периодически повторявшихся судорог и умеренной анемии. Однако по настоянию родителей было принято решение о проведении в амбулаторных условиях пробной противовирусной терапии задаксином в режиме монотерапии. Лечение было начато 12 апреля 2004 г.

Задаксин вводился по 1,6 мкг 6 раз в неделю на протяжении 2 месяцев (1-й этап терапии), по 1,6 мкг 4 раза в неделю на протяжении еще 2 месяцев (2-й этап терапии), а затем по 1,6 мкг дважды в неделю на протяжении еще 8 месяцев (3-й этап терапии). Весь период лечения больная регулярно принимала перорально препарат урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк).

На протяжении 1-го этапа терапии биохимические исследования и общий клинический анализ крови проводились каждые 2 недели, а в последующие этапы - ежемесячно. Определение уровня "вирусной нагрузки" осуществляли после завершения 1-го и 2-го этапов лечения, а затем каждые 2 месяца в процессе противовирусной терапии.

По завершении 1-го этапа этого лечения уровень "вирусной нагрузки" снизился почти в 10 раз и составил 41350 копий. К этому же моменту активность АлАТ и АсАТ практически нормализовалась, а активность ГГТ снизилась почти вдвое. Эти данные послужили основанием для решения продолжить терапию.

В момент завершения 2-го этапа лечения (т.е. через 4 месяца после его начала) вирусная нагрузка снизилась до 12100 копий. При этом активность АлАТ и АсАТ оставалась нормальной, а активность ГГТ нормализовалась.

Через 6 месяцев после начала лечения РНК ВГС в крови уже не определялась, а активность АлАТ, АсАТ и ГГТ оставалась в пределах их нормальных значений. Такие же результаты были получены при исследовании крови пациентки спустя 8, 10 и 12 месяцев лечения. В то же время в крови продолжали выявляться антитела к ВГС. Самочувствие больной к моменту завершения лечения было нормальным.

Эти данные послужили основанием для вывода о том, что лечение завершилось достижением ремиссии. Отметим, что на протяжении всего периода терапии не было отмечено заметного учащения судорожных эпизодов и какого-либо ухудшения неврологического статуса.

После завершения 12-ти месячного курса пациентка оставалась под нашим наблюдением на протяжении 18 месяцев: раз в квартал у нее определяли активность АлАТ, АсАТ и ГГТ, а раз в полгода - наличие в крови РНК ВГС. Во всех этих исследованиях активность этих ферментов оставалась нормальной, а РНК ВГС не выявлялась.

В октябре 2006 г. образец ее сыворотки был заморожен и отправлен на контрольное исследование в лабораторию департамента гастроэнтерологической клиники университета г.Анкары (Турецкая Республика), в которой было подтверждено отсутствие в ней РНК ВГС.

Последний факт позволил прийти к окончательному выводу о том, что у больной была достигнута длительная, вирусологически подтвержденная ремиссия.

Таким образом, в представленном наблюдении монотерапия задаксином больной ХГС, вызванным вирусом генотипа 1b, привела к достижению устойчивого вирусологически подтвержденного терапевтического эффекта.

Разумеется, основываясь на данном наблюдении нельзя однозначно утверждать, что применение Та1 в режиме монотерапии способно обеспечить достаточно высокую эффективность лечения больных ХГС. Однако, в то же время, результаты этого наблюдения демонстрируют целесообразность дальнейшего изучения возможностей использования этого препарата в указанном выше режиме, по крайней мере для лечения больных ХГС, имеющих противопоказания к применению препаратов ИФН.

## Литература

1. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. - Биомедицина (Баку), 2004.- N.2. С.3 –10.
2. Dadasheva A., Mamedov M., Kadyrova A., Tagi-zade R. Application of thymosin-alpha1 in combined treatment of chronic hepatitis C patients who had contraindications to ribavirin usage. - In: Abstr.Int. Falk Symp. 157. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Freiburg, 2006, p.40.
3. Раци Г. Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах.- Российск. Ж. гастроэнтерологии, 2003. N.5. –С58-65.
4. Raci G., DiVirgilio D., Mutchinick M. et al. Combination therapy with thymosin-alpha1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C.- Gut, 1996, v.39, p.670-683.

5. Кребс Р. Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1. - Биомедицина (Баку), 2003, N.2.-С.9-13.
6. Мамедов М.К. Непосредственный результат лечения больной хроническим гепатитом С тимозином-альфа1, использованном в режиме монотерапии. - Биомедицина (Баку), 2005. N.2.-С.30-31.

**ШИРОТА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МАРКЕРОВ ГЕПАТИТА В СРЕДИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАПРЯЖЕННОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА**

*Т.В. Пенкина, Т.М. Чупыра, Т.Ю. Гурбатова, С.В. Мельникова, А.Ю. Васильев*

**Главный клинический госпиталь МВД России, г. Москва,**

**Московский государственный медико-стоматологический университет**

**Введение.** В настоящее время вирусный гепатит В (ГВ) остается одной из ведущих медицинских и социальных проблем. В мире насчитывается 350 – 400 млн. носителей вируса ГВ. Ежегодно погибает около 2 млн. человек с разными формами НВ–вирусной инфекции, из них около 100 тыс. от фульминантных форм гепатита В, еще полмиллиона – от острой инфекции, около 700 тыс. – от цирроза печени и 300 тыс. – от гепатоцеллюлярной карциномы [1]. С конца 90-х годов в Российской Федерации отмечался рост показателей заболеваемости ГВ (в 1991 г. – 17,9 на 100 тыс. населения; в 1999 – 2000гг. соответственно 43,3 и 42,9), в результате чего ситуация с гепатитом В была признана правительством страны чрезвычайной. Применение вакцин против ГВ в России началось в 1990 г., когда профилактику осуществляли лишь на 5 административных территориях, иммунизируя лиц, составляющих отдельные группы высокого риска инфицирования НВ-вирусом. В декабре 1997 г. специальным приказом Минздрава РФ №375 в Национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против ГВ среди новорожденных детей, что в дальнейшем было закреплено в Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (1998). В 2001г. в календарь прививок была включена иммунизация против ГВ 13-летних подростков (ранее не привитых и не болевших ГВ).

ГВ является строго антропонозной инфекцией. Основными источниками НВ–вирусной инфекции являются не больные острым ГВ (заражение от них имеет место лишь у 4 – 6% заболевших острым ГВ), а большой массив так называемых «носителей вируса» и больных хроническими формами этой инфекции [2]. У работников здравоохранения риск заболевания ГВ в течение жизни в 5 – 10раз выше по сравнению со средними показателями для всего населения [3]. Согласно рекомендациям парламентских слушаний на тему «О государственной политике по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционным гепатитом», состоявшихся в 2001 г. в г. Москве, медицинские работники отнесены к группе риска и требуется «принятие мер по предоставлению им государственных социальных гарантий». По данным независимой международной группы экспертов ВОЗ, к основным видам медицинской деятельности, сопряженной с высоким риском инфицирования вирусом ГВ, относятся: взятие крови, выполнение инъекций, обработка ран, инвазивные диагностические и лечебные процедуры, стоматологическое вмешательство, родовспомогательная деятельность, лабораторные исследования, работа в службе скорой медицинской помощи. В связи с этим отмечается неравномерность уровня инфицированности ГВ медицинских работников различных по профилю отделений стационара [4].

В последние годы опубликовано большое количество работ, где представлены результаты обследования российских медиков на наличие маркеров ГВ. В главном клиническом госпитале МВД РФ (ГКГ МВД РФ) изучена распространенность НbsAg и анти–НBs среди сотрудников всех лечебно-диагностических подразделений многопрофильного стационара, в том числе у лиц с ранее проведенной вакцинопрофилактикой ГВ.

### Цель исследования.

Определение частоты выявления HbsAg и анти-HBs у сотрудников различной специализации в многопрофильном стационаре и оценка напряженности поствакцинального иммунитета медицинского персонала ГКГ МВД РФ.

### Материалы и методы.

Всего обследовано 737 сотрудников лечебно – диагностических отделений ГКГ МВД РФ. В исследование был включен медицинский персонал 17 хирургических, 12 терапевтических, 4 отделений интенсивной терапии и операционного блока, лабораторной и 7 инструментальных диагностических служб, 3 отделений восстановительной медицины. Все обследованные были разделены на две основные группы: первую группу составили 237 (32,2%) сотрудников, ранее вакцинированных против ГВ; вторую группу – 500 (67,8%) человек ранее не привитых (таблица 1.). Группы не различались по возрасту и полу; медицинский стаж у иммунизированных ранее сотрудников был достоверно больше (в среднем 18,8 лет против 15,4;  $p < 0,01$ ).

Таблица 1.

#### Характеристика обследованных сотрудников

	Первая группа (n=237)	Вторая группа (n=500)
Возраст, лет (M±SD)	43,7 ± 13,3	43,1 ± 14,3
Медицинский стаж, годы (M±SD)	18,8 ± 12,2**	15,4 ± 12,8
Пол: мужчины / женщины, абс. число	35 / 202	56 / 435
Персонал:		
врачебный	66 (27,8%)	149 (30,3%)
средний медицинский	133 (56,1%)	229 (46,5%)
младший медицинский	38 (16,0%)	114 (23,2%)

\*\* – Достоверность различия между группами  $p < 0,01$

Средние сроки после проведенной ранее вакцинации сотрудников первой группы составили  $5,6 \pm 1,8$  лет (от 1 до 11 лет). В ГКГ МВД РФ в 1998 г. проводили иммунопрофилактику против ГВ сотрудников хирургических, операционного и лабораторного отделений по стандартной схеме (0 – 1 – 6 месяцев) вакциной «Энжерикс В» (Бельгия). Часть сотрудников получили прививку вне госпиталя и затруднились указать название вакцины (около 20%).

Всем сотрудникам проводили определение в сыворотке крови HbsAg (иммуноферментный метод с помощью тест – систем фирмы «Вектор – Бест», Россия) и количественное определение HbsAb (автоматический анализатор «Иммулайт 2000» DPC, USA).

### Результаты исследования.

Среди обследованных первой группы HbsAg не был обнаружен на протяжении 6 – 7 лет после завершения курса вакцинации, также не было зарегистрировано в этот период случаев HBV – инфекции.

У большинства сотрудников первой группы вакцинопрофилактика была проведена за 6 – 7 лет до проведенного обследования (58,6%). Частота выявления анти-HBs у медработников через 6 – 7 лет после проведенной вакцинации против ГВ представлена в таблице 2. Как видно из этой таблицы, через 6 лет у 28% привитых медиков анти-HBs не выявили, у 72% концентрация этих антител была 10 МЕ/л и выше (т.е. была протективной), в т.ч. у 42% - выше 100 МЕ/л. Отмечается уменьшение числа лиц, имеющих протективную концентрацию антител к HbsAg спустя 7 лет после иммунизации. Применение непараметрических методов Кендала и Спирмана также выявило минимальную, но достоверную ( $p < 0,01$ ) обратную корреляцию между уровнем антител и сроком после проведенной вакцинации ( $r = - 0,12$  и  $r = - 0,16$  соответственно).

Таблица 2.

**Частота выявления разных уровней HBsAb через 6 – 7 лет, прошедших после проведенной вакцинации против гепатита В у 237 медицинских работников (в %%)**

Число лет после проведенной вакцинации против ГВ		6	7
HbsAb МЕ/л (в %%)	отриц. и < 10	28%	42%
	10 – 100	30%	33%
	> 100	42%	25%
Число обследованных лиц		64	75

Проведен анализ уровня HbsAb у ранее вакцинированных пациентов в зависимости от возраста (таблица 3). С увеличением возраста иммунизированных выявление анти-HBs в протективном титре снижается при исследовании через 6 – 7 лет после завершения курса вакцинации.

Таблица 3.

**Уровень HBsAb у ранее привитых сотрудников в зависимости от возраста через 6 – 7 лет после завершения курса вакцинации**

Возраст, лет	Титры HbsAb, МЕ/л			
	отриц.	≤ 10	11 – 100	>100
до 30 (n=44)	17 %	8 %	23 %	52 %
31 – 40 (n=47)	19 %	9 %	36 %	36 %
41 – 50 (n=70)	32 %	7 %	25 %	37 %
более 50 (n=76)	45 %	10 %	26 %	22 %

Среди обследованных лиц первой группы не отмечено достоверных различий показателей анти-HBs в зависимости от пола, хотя у женщин имел место более высокий уровень антител, чем у мужчин (в среднем 191,8 МЕ/л и 130,4 МЕ/л соответственно).

Вторую группу обследованных составили 500 сотрудников, ранее не вакцинированных против ГВ. За период с 1998г. по 2005г. среди этой категории сотрудников отмечен один случай острого гепатита В, протекавший с желтухой. У 8 человек (1,6 %) выявлен HbsAg в крови, из них мужчины – 2 (25%), женщины – 6 (75%). HbsAg обнаружен у 3 врачей, 3 мед. сестер и 2 санитарок отделений хирургического (5 человек), терапевтического профиля (2 сотрудника), патологоанатомического отделения (1 случай). Средний возраст носителей HbsAg составил 48,9±15,5 лет (от 31 до 67лет), средний медицинский стаж – 23,7±16,8лет (от 6 до 47 лет). Корреляционный анализ не выявил достоверной связи между выявлением HbsAg и возрастом, полом, медицинским стажем носителей.

Анти-HBs не были выявлены в 59,2% случаев (таблица 4). Вероятно, в остальных случаях имели место естественные пути иммунизации.

Таблица 4.

**Уровень HBsAb у сотрудников ранее, не вакцинированных против ГВ**

HbsAb, МЕ/л	отрицательно	< 10	10 – 100	>100
число случаев	305 (59,2%)	24 (4,7%)	61 (11,8%)	125 (24,3%)

Отмечено, что отсутствие анти-HBs у обследованных лиц зависит от медицинского стажа. После 15-летней работы в медицинских подразделениях HBsAb выявляются почти в 90% случаев. Применение непараметрических методов Кендала и Спирмана выявило достоверную ( $p < 0,01$ ), хотя и минимальную прямую корреляцию между обнаружением HBsAb и медицинским стажем сотрудников ( $r = 0,10$  и  $r = 0,12$  соответственно).

Вероятность естественной иммунизации сотрудников различных отделений ГКГ оценивали по частоте обнаружения HbsAb у ранее не вакцинированных лиц (таблица 5).

Таблица 5.

**Выявление HbsAb у обследованных лиц в зависимости от профиля отделения**

Отделения	Хирургические	Терапевтические	Реанимационные	Диагностические	Восстановительной медицины
HbsAb (+)	44,5%	33,3%	32,7%	55,4%	57,1%

Высокие показатели обнаружения HbsAb имели место не только среди сотрудников хирургических отделений госпиталя, но и среди диагностических служб (лаборатория, патологоанатомическое, эндоскопическое, радиоизотопное, ультразвуковое отделения, рентгеновская и компьютерная томография, функциональная диагностика), подразделений восстановительной медицины (физиотерапия, лечебная физкультура, гипербарическая оксигенация). Среди отделений хирургического профиля наибольший процент выявления HbsAb имел место в проктологическом (60,0%), офтальмологическом (55,0%), сосудистой хирургии (50,0%), нейрохирургическом (50,0%) отделениях. В отделениях терапевтического профиля анти-HBs выявляли в среднем в 20-30% случаев; выделялись онкогематологическое (38%) и ревматологическое (80,0%) отделения. Обращают на себя внимание показатели диагностических служб, в частности патологоанатомического отделения (100,0%), ультразвуковой диагностики (78,0%), лабораторного (58,0%), эндоскопического (50,0%) отделений. Обследование сотрудников подразделений восстановительной медицины выявило HbsAb в физиотерапевтической службе у 80%, в отделении лечебной физкультуры – у 50%.

Анти-HBs обнаружены у 41,1% врачей, 46,3% среднего медицинского и 36,8% младшего медицинского персонала среди ранее не вакцинированных сотрудников.

**Обсуждение.**

Известно, что иммунитет против ГВ развивается после перенесенной инфекции или вакцинации. В связи с постоянной циркуляцией вируса ГВ у лиц с хроническими формами инфекций, медицинский персонал лечебных учреждений имеет повышенный риск естественной иммунизации без вакцинации. Наиболее интенсивное заражение вирусом ГВ имеет место у сотрудников медицинских учреждений в первые годы их профессиональной деятельности.

Обследования на наличие маркеров ГВ медицинских работников и первичных доноров обнаруживали HbsAg у 4,8% медиков и у 2,3% доноров крови в Санкт – Петербурге, анти-HBs соответственно – у 30,4% и 15,8% [2]. В Москве среди медицинских работников HbsAg обнаруживается в 4%, анти-HBs – в 33%, в Минске – соответственно у 1,9% и 31,1% [4,5]. Авторами отмечается зависимость уровня инфицированности ГВ медицинских работников от стажа их работы [4,6]. Выявление маркеров ГВ у сотрудников хирургических и реанимационных отделений, отделений гемодиализа и лабораторной службы превышало показатели терапевтических отделений. Имеются также указания на зависимость частоты определения маркеров ГВ не только от профиля отделений стационара или вида выполняемой деятельности, но и от принадлежности к определенной профессиональной группе – инфицированность медицинских сестер в 1,5 раза выше, чем врачей [7].

В проведенном в ГКГ МВД РФ исследовании обследованы не только сотрудники указанных выше подразделений, но и медицинский персонал диагностических служб, отделений восстановительной медицины. Среди ранее невакцинированных медиков HbsAg выявлен у 1,6% обследованных, анти-HBs – у 40,8%. Высокая частота обнаружения HbsAb имела место не только у сотрудников хирургических и реанимационных отделений, лабораторной службы, которые относятся к группам риска инфицирования вирусом ГВ. В свете полученных данных любые диагностические манипуляции следует рассматривать как возможный путь инфицирования ГВ. Большой охват физиотерапевтическими процедурами пациентов различного профиля, разнообразные (в том числе и контактные) пути воздействия могут объяснить значительную частоту обнаружения анти-HBs у сотрудников отделений восстановительной медицины. Инфицированность медицинских сестер несколько превышала показатели врачей, но не была достоверной. Несомненно, индивидуальные меры защиты от ГВ играют огромную роль. Однако четкость соблюдения этих мероприятий во многом зависит от информированности медицинского персонала о рисках инфицирования вирусом ГВ. С учетом

полученных данных о зависимости инфицирования от медицинского стажа сотрудников проведение иммунопрофилактики показано всем медицинским работникам в начале их трудовой деятельности.

В настоящее время ГВ может быть предупрежден средствами специфической профилактики. Наиболее изученной и чаще используемой является вакцина Engerix B. В результате трехкратного введения вакцины 92,3% привитых приобретают иммунитет к заражению HBV-вирусом [2]. Среди лиц, иммунизированных высокоиммуногенными вакцинами, всегда существуют группы рефрактерных людей; их примерно 5%. Кроме того, около 10% лиц слабо реагируют на отдельные виды вакцин, иммунный ответ может отсутствовать или быть недостаточно выраженным даже после проведения полного курса иммунизации [8,9]. Это связано с наличием ряда факторов, влияющих на уровень иммунного ответа, таких как иммунодефицитные состояния, сопутствующие заболевания, прием наркотиков, курение, избыточный вес. Важным фактором является возраст привитых. Максимальный иммунный ответ наблюдается в возрасте до 19 лет; удельный вес медработников серонегативных в группе 20 – 30 лет был в 2 раза ниже, чем в группе старше 40 лет. При этом с возрастом отмечается достоверное снижение доли лиц с защитным уровнем антител после завершения курса вакцинации [10,11].

Отмечается естественное ежегодное снижение уровня антител к HbsAg у вакцинированных. Уровень иммунитета в различные сроки после вакцинаций несколько отличается по разным литературным источникам. Так, по данным белорусских авторов через 4 года после вакцинации защитный титр анти-Hbs (выше 10 МЕ/мл) определяли у 90% обследованных лиц [5]. В Липецкой области защитный уровень антител в эти же сроки показали 58,9% медицинских работников [11]. Через 5 – 7 лет после прививки достаточный уровень напряженности иммунитета против ГВ имели 61,4%, причем количество лиц без защитных антител в группе старше 40 лет превышало на 5 – 9% более молодых мед. работников [12]. По одним данным спустя 9 – 10 лет анти-HBs в протективной концентрации определялись в 81% случаев, по другим – к 9 – 11 годам после вакцинации процент лиц, утративших специфические антитела, достигает 60% [6,10].

Исследование, проведенное в ГКГ МВД РФ, также подтверждает зависимость иммунного ответа от возраста вакцинированных, уровня анти-Hbs от сроков после проведения иммунизации. Серонегативные медработники в группе старше 40 лет выявлялись в 3,4 раза чаще, чем в возрасте до 40 лет. Спустя 7 лет после вакцинации отсутствие анти-Hbs имело место у 42% сотрудников. Через 8 лет после иммунизации серопозитивные лица имели концентрацию анти-Hbs менее 100 МЕ/л. Полученные данные являются обоснованием для проведения ревакцинации спустя 5-7 лет после завершения курса вакцинации.

Таким образом, частота обнаружения антител к HbsAg среди сотрудников многопрофильного стационара высока и увеличивается с ростом медицинского стажа. Риск инфицирования HBV инфекцией имеет место во всех лечебно-диагностических подразделениях многопрофильного стационара, что определяет необходимость проведения вакцинопрофилактики всего медицинского персонала учреждения. Напряженность иммунитета снижается с увеличением возраста вакцинируемых и сроков, прошедших после завершения курса вакцинации. Необходимы обследования на анти-Hbs спустя 7 лет после прививки для определения показаний к ревакцинации.

### **Литература**

1. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
2. Шахгильдян И.В., Михайлов М.М., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384с.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 432с.
4. Семенов Т.А. Вирусные гепатита В и С – внутрибольничные инфекции.// Мир вирусных гепатитов. – 2001. - №9. – С.5-9.

5. Русанович А.В., Черновецкий М.А., Римжа М.И. Оценка эффективности специфической иммунопрофилактики вирусного гепатита В среди медработников. // Мир вирусных гепатитов. – 2004. – №5. – С.7.
6. Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Михайлов М.М. и др. Гепатиты В и С среди медицинских работников и оценка эффективности вакцинопрофилактики НВ-вирусной инфекции среди них.// Вирусные гепатиты. – 2003. – №2(17). – С.6 –11.
7. Кузнецов П.П., Лысенкова М.В., Герштейн Е.Г. Коллективное страхование медицинских работников на случай их заражения вирусными гепатитами. // Мир вирусных гепатитов. – 2005. – №10. – С.5-8.
8. Медуницын Н.В. Вакцинология, Изд.2-е. – М.: Триада – X, 2004. – 448с.
9. Черновецкий М.А. Современные подходы к вакцинопрофилактике гепатита В среди медицинских работников.// Мир вирусных гепатитов. – 2001. – №9. – С.10 – 13.
10. Бектимиров Т.А. Успехи и проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в мире.// Вакцинация. – 2001. – №3(15).
11. Щукина И.А., Ходякова И.А., Хитрова Р.И. и др. Иммунологическая эффективность вакцинации медицинского персонала и детей закрытого учреждения против гепатита В вакциной «Энджерикс В».// Мир вирусных гепатитов. – 2004. – №5. – С.11.
12. Лучинина С.В., Уральшина Н.П., Кузьмина Г.И. Эффективность вакцинопрофилактики у медицинских работников г. Челябинска.// Мир вирусных гепатитов. – 2004. – №5. – С.6.

## РЕФЕРАТЫ СТАТЕЙ

### **Устойчивый вирусологический ответ у пациентов с хроническим гепатитом С коррелирует со снижением заболеваемости сахарным диабетом.**

Sustained Virological Response Correlates With Reduction in the Incidence of Glucose Abnormalities in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection.

*Simo R, Lecube A, Genesca J. et al.*

**Diabetes Care. 2006 Nov;29(11):2462-2466.**

---

Существует предположение, что HCV-инфекция связана с риском развития диабета 2 типа, однако отсутствует четкое подтверждение. Авторы сравнивали частоту выявления нарушений углеводного обмена (диабет плюс снижение свободного сахара) среди пациентов, инфицированных HCV, с наличием и отсутствием ответа на противовирусную терапию. В исследовании участвовали лица с нормальными уровнями сахара (<100 мг/дл) с гистологически подтвержденным хроническим гепатитом С без цирроза, наблюдавшиеся не менее 3 лет после окончания противовирусной терапии (n = 234). Пациенты получали интерферон альфа-2b (с рибавирином или без) в течение 6 или 12 месяцев в зависимости от генотипа HCV. Кумулятивные показатели заболеваемости диабетом для лиц с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) и без него сравнивали по шкале Kaplan-Meier. Независимые факторы, связанные с развитием диабета, определяли с помощью мультивариантного анализа соотношения рисков по методу Cox. За период наблюдения у 14 из 96 (14.6%) пациентов с УВО и у 47 из 138 (34.1%) больных без УВО развились нарушения углеводного обмена (P = 0.001). У лиц с УВО не регистрировали диабет, в то время как у пациентов без УВО в 9 случаях отмечали развитие диабета (P = 0.007). После идентификации обследуемых групп по выявленным прогностическим факторам развития диабета 2 типа соотношение рисков появления нарушений углеводного обмена у пациентов с УВО составило 0.48 (95% CI [0.24-0.98], P = 0.04). Заключение. Полученные результаты указывают на снижение заболеваемости диабетом у пациентов с хроническим гепатитом С, у которых исчезла виремия. Также результаты исследования подтверждают предположение о том, что HCV-инфекция может вызывать диабет 2 типа.

### **Ингибирование сигнальной системы интерферона альфа вирусом гепатита В.**

Inhibition of Interferon alpha Signaling by Hepatitis B Virus.

*Christen V, Duong F, Bernsmeier C. et al.*

**J Virol. 2006 Oct 25.**

---

Интерферон альфа (IFN- $\alpha$ ) и пегилированный интерферон альфа (pegIFN- $\alpha$ ) применяются для лечения хронического гепатита В (ХГВ), однако позитивный эффект достигается у небольшого числа пациентов. Механизмы устойчивости HBV к интерферонам не изучены. PegIFN- $\alpha$  также применяется для терапии хронического гепатита С (ХГС), но, как и при ХГВ, у многих больных он не эффективен. Показано, что при ХГС сигнальная система IFN- $\alpha$  ингибируется за счет сверхрегуляции фосфатазы 2А (PP2A), которая ингибирует аргинин метилтрансферазу 1 (PRMT1) - фермент, катализирующий метилирование важного участника сигнальной цепи IFN- $\alpha$  - STAT1. Гипометилированный STAT1 менее активен, поскольку связан своим ингибитором PIAS1. Авторы изучали экспрессию PP2A, энзиматическую активность PRMT1 (тест на метилирование), фосфорилирование и метилирование STAT1, связь STAT1 с PIAS1 (тесты на ко-иммунопреципитацию), связывание активированного STAT1 со стимулированными интерфероном элементами ответа (EMSA), индукцию генов-мишеней интерферона (методом ОТ-ПЦР в реальном времени) в клетках гепатомы человека, экспрессирующих белки HBV, а также в биоптатах печени, полученных от пациентов с хроническим гепатитом В и лиц из группы сравнения. Повышенная экспрессия PP2A и ингибирование сигнальной системы IFN- $\alpha$  были зарегистрированы в клетках, экспрессирующих

белки HBV, и в биоптатах печени пациентов с ХГВ. Установлено, что молекулярные механизмы устойчивости такие же, как и при ХГС.

**Иммуногенность вакцины против гепатита А у детей с онкологическими заболеваниями.**

Immunogenicity of hepatitis A vaccine in children with cancer.

*Koksal Y, Yalcin B, Aydin GB. et al.*

**Pediatr Hematol Oncol. 2006 Dec;23(8):619-24.**

---

Оценивали иммунный ответ на вакцинацию против гепатита А (ГА) у детей с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию. В исследовании участвовали 28 пациентов с лимфомами и солидными опухолями, не имевших серологических маркеров ГА. Средний возраст детей составлял 4,7 года (от 2 до 16 лет). Пациентам вводили 1440 МЕ вакцины против ГА по схеме 0 и 6 месяцев. Уровни сероконверсии в первый и седьмой месяцы составляли 60% (n=17/28) и 89% (n=24/27) соответственно. Побочные эффекты отмечены не были. Вакцинация против ГА детей с онкологическими заболеваниями была эффективной и безопасной.

**Профилактика и терапия ламивудином реципиентов кроветворных стволовых клеток, получающих алемтузумаб, имевших контакт с вирусом гепатита В.**

Lamivudine prophylaxis and treatment of hepatitis B Virus-exposed recipients receiving reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplants with alemtuzumab.

*Moses SE, Lim ZY, Sudhanva M. et al.*

**J Med Virol. 2006 Oct 24;78(12):1560-1563**

---

У пациентов, ранее перенесших HBV-инфекцию, после трансплантации костного мозга может происходить ее реактивация. Показано, что пересадка костного мозга, сопровождаемая приемом алемтузумаба (САМРАТН) для подавления отторжения, связана с высокой частотой возникновения вирусных инфекций. У таких пациентов необходима профилактика HBV-инфекции с помощью ламивудина. Представлены результаты 8-летнего опыта ведения 240 больных, перенесших пересадку костного мозга, сопровождавшуюся приемом САМРАТН. При определении суммарных анти-HBc выявляли доноров и реципиентов, ранее встречавшихся с HBV. Были выявлены 15 пар донор-реципиент с риском реактивации HBV-инфекции. Восемь реципиентов, получивших материал от негативных по анти-HBc доноров, были негативны по HBsAg и позитивны по анти-HBc до трансплантации. Пять анти-HBc-негативных реципиентов получили трансплантаты от HBsAg-негативных, анти-HBc-позитивных доноров. У двух реципиентов – носителей HBV донорами являлись анти-HBc-негативный и анти-HBc-позитивный лица, соответственно. Предтрансплантационную профилактику ламивудином получали 8/10 (80%) анти-HBc-позитивных реципиентов. Через 4 месяца после пересадки костного мозга у одного пациента, не получавшего профилактику, были выявлены HBsAg и ДНК HBV, однако после начала терапии ламивудином был получен хороший противовирусный ответ. Два реципиента – носителя HBV прекратили получать ламивудин через 8 и 31 месяц после пересадки костного мозга, соответственно, и скончались от печеночной недостаточности вследствие резкого подъема уровней ДНК HBV. Пять анти-HBc-негативных реципиентов, доноры которых были позитивны по анти-HBc, оставались негативными по HBsAg и ДНК HBV. Профилактика ламивудином предотвращала реактивацию HBV, однако остается не ясным, через какое время после трансплантации можно прекращать профилактический курс. Необходим постоянный мониторинг функциональных тестов печени, HBsAg и ДНК HBV.

**Рекомбинация в популяциях квазивидов у инфицированных HCV пациентов, получающих антивирусную терапию.**

Evidence of recombination in quasispecies populations of an Hepatitis C Virus patient undergoing anti-viral therapy.

*Moreno MP, Casane D, Lopez L, Cristina J.*

***Viro J.* 2006 Oct 24;3(1):87**

---

HCV циркулирует *in vivo* как популяция различающихся, но родственных вариантов вируса, называемых квазивидами. Роль рекомбинации в эволюции квазивидов HCV у пациентов, получающих антивирусную терапию, не изучена. Авторы проводили филогенетический анализ квазивидов HCV у 6 пациентов, получающих антивирусную терапию. Предполагаемые рекомбинантные последовательности выявляли с помощью программы SimPlot. Статистический анализ для подтверждения рекомбинантных явлений проводили с помощью программы LARD. Перекрест в гене NS5A штамма HCV был выявлен через 4 недели после начала терапии у квазивидов одного пациента с устойчивым ответом на терапию. Предполагаемые родительские штаммы были выявлены у этого пациента ранее. Заключение. Только один рекомбинантный штамм был выявлен в популяциях квазивидов у обследованных пациентов. Область рекомбинации располагалась в PKR-связывающем участке NS5A. Вероятно, рекомбинация в гене NS5A HCV происходит редко в популяциях квазивидов у пациентов, получающих антивирусную терапию, тем не менее такой механизм генетической изменчивости у HCV существует.

**Заболевания печени у беременных: острые вирусные гепатиты.**

Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis.

*Sookoian S.*

***Ann Hepatol.* 2006 Jul-Sep;5(3):231-6.**

---

Острый вирусный гепатит является основной причиной развития желтухи при беременности. На характер течения большинства вирусных гепатитов (например, гепатиты А, В, С и D) беременность не влияет, однако гепатит Е протекает значительно тяжелее. Существуют различные мнения о последствиях перенесенного во время беременности вирусного гепатита для матери и ребенка. Некоторые авторы считают, что острый вирусный гепатит представляет большой риск для матери и плода, в то время как другие полагают, что не фульминантный гепатит не влияет на течение беременности. Частота вертикальной передачи возбудителя во время беременности зависит от вируса. Например, внутриутробная передача ВГА происходит крайне редко, но перинатальное инфицирование может иметь место. Около 60% беременных женщин, заболевших острым гепатитом В перед родами, инфицируют своих новорожденных детей. Передача вируса от матери ребенку при ВГЕ-инфекции происходит в 33.3-50% случаев. Гепатит А, Е или С не являются противопоказанием для кормления грудью. При остром гепатите В при соответствующей иммунопрофилактике, включающей введение специфического иммуноглобулина и вакцинацию, грудное вскармливание не представляет дополнительной угрозой передачи ВГВ от инфицированной матери ребенку. При использовании живых и инактивированных вакцин для иммунизации беременных необходимо тщательно взвешивать риск и пользу данного мероприятия. Беременным женщинам, подозревающим об имевшем место контакте с ВГВ, может быть рекомендовано введение иммуноглобулина против гепатита В (идеально – в течение 72 часов после контакта с вирусом) дополнительно к вакцинации.

**HCV-инфекция и нейрокогнитивная функция.**

Hepatitis C virus infection and neurocognitive function.

*Soogoor M, Lynn HS, Donfield SM. Et al.***Neurology. 2006 Oct 24;67(8):1482-5.**

---

HCV-инфекция может быть ассоциирована с нейрокогнитивными нарушениями. В исследовании участвовали инфицированные и неинфицированные ВИЧ пациенты, а также группа лиц без гемофилии. После проведения многофакторного анализа был сделан вывод об отсутствии связи между моноинфекцией HCV и нарушениями адаптивного поведения, интеллекта или внимания/концентрации.

**Повышенный риск развития лимфомы и смерти у пациентов со смешанной криоглобулинемией, не связанной с HCV.**

Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia.

*Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P. et al.***Arch Intern Med. 2006 Oct 23;166(19):2101-8.**

---

Сведения о смешанной криоглобулинемии (СК) отрывочны и в большинстве случаев получены до 1989г. (т.е. до открытия вируса гепатита С-HCV). Авторы описали спектр проявлений СК в эпоху HCV-инфекции. Был проведен ретроспективный анализ базы данных университетской клиники, содержащей сведения о 1434 пациентах с СК, поступивших в 1989-2003 гг. В исследовании участвовали 133 (9%) человека с персистирующей СК без HCV-инфекции. Шестьдесят пять из 133 пациентов, имевших СК- васкулит, сравнивали с 118 больными, у которых СК- васкулит был ассоциирован с HCV. У пациентов без HCV чаще отмечали поражение почек и В-клеточную лимфому не-ходжкинского типа (НХЛ), более низкие уровни гаммаглобулина и более высокую смертность. У 23 человек установлена В-клеточная НХЛ (лимфоплазмочитного и краевого типов), у 8 – синдром Шегрена. Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами, связанными с развитием В-клеточной НХЛ, являлись уровень криоглобулина выше 0,6 г/л (соотношение рисков[СР], 1.44), наличие СК- васкулита (СР, 4.3) и гипогаммаглобулинемия (СР, 6.7). По истечении периода наблюдения (в среднем 49,4 месяца) 18 (14%) из 133 пациентов умерли, в основном из-за сепсиса. По результатам многофакторного анализа, независимыми факторами, связанными со смертью больных, являлись возраст старше 60 лет на момент диагноза (СР, 1.06) и поражение почек (СР, 5.20). Заключение. Для пациентов с не ассоциированной с HCV СК характерен неблагоприятный прогноз и повышенный в 4 раза риск развития В-клеточной НХЛ.

**Кинетика HCV, квазивиды и исчезновение вируса у получавших терапию больных гемофилией с наличием HCV-инфекции и HCV/HIV-1- коинфекции.**

HCV kinetics, quasispecies, and clearance in treated HCV-infected and HCV/HIV-1-coinfected patients with hemophilia.

*Shire NJ, Horn PS, Rouster SD. Et al.***Hepatology. 2006 Nov;44(5):1146-57.**

---

Частота ответа на противовирусную терапию, направленную против гепатита С, остается более низкой среди лиц с коинфекцией HCV/HIV-1 по сравнению с пациентами с HCV-моноинфекцией. Для больных с наследственными нарушениями в системе свертываемости крови характерна повышенная частота инфицирования HCV и HIV-1, однако исследований по оценке эффективности лечения против HCV-инфекции среди данной категории больных не проводилось. Высказано предположение, что различия по статусу вирусной кинетики связаны с изменениями в эволюции квазивидов HCV и вариабельным ответом на терапию. В проведенном испытании эффективности терапии пегилированным интерфероном альфа-2а (peg-IFN) в комбинации с рибавирином участвовали пациенты с моно- и коинфекцией HCV. Курс лечения

составлял 48 недель с последующим периодом наблюдения в течение 24 недель. Во время терапии и после нее проводили количественное определение РНК HCV. Параметры вирусной кинетики, связанные с ответом на лечение, определяли с помощью математической модели. Возникновение квазивидов выявляли методом анализа гетеродуплексов. В начале лечения 22 пациента, не имевших значительных различий по демографическим и вирусологическим параметрам, были позитивны по РНК HCV. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) регистрировали у 5 из 11 (45%) больных с моноинфекцией и у 3 из 11 (27%) - с коинфекцией. Эффективность Peg-IFN более, чем в 90% случаев была связана с окончанием терапии (ОТ) ( $P = .001$ ) и развитием УВО ( $P = .06$ ). Для пациентов с УВО был характерен более однородный исходный квазивидовой спектр по сравнению с лицами без УВО ( $P = .07$ ). Наличие коинфекции способствовало изменению состава квазивидов с течением времени ( $P = .04$ ). **Заключение.** Наличие меньшего количества квазивидов до проведения лечения позволяет прогнозировать ответ на peg-IFN, при этом ранний ответ на терапию необходим для устойчивой элиминации HCV. Коинфекция оказывает влияние на эффективность интерферонотерапии. Необходимо проведение дальнейших исследований.

### **Простой неинвазивный показатель для долгосрочного прогноза исхода хронического гепатита С после интерферонотерапии.**

A simple noninvasive index for predicting long-term outcome of chronic hepatitis C after interferon-based therapy.

*Yu ML, Lin SM, Lee CM. et al.*

**Hepatology. 2006 Nov;44(5):1086-97.**

---

Изменение степени фиброза печени после интерферонотерапии может быть важным для долгосрочного прогноза исхода хронического гепатита С (ХГС), однако биопсия печени для оценки эффективности лечения не может являться рутинной процедурой в период наблюдения. Авторы оценивали прогностическую ценность неинвазивного показателя – соотношения уровней АСТ к числу тромбоцитов (индекса), определяемого через 6 месяцев (6м) после окончания лечения (АТИ-6м). Определяли АТИ-6м, содержание тромбоцитов-6м, АСТ-6м, альфа-фетопротейна-6м у 776 пациентов с ХГС, получавших интерферонотерапию, а также у 562 больных без лечения, у которых был выявлен риск развития ГКК, и оценивали смертность на протяжении периода наблюдения, 4.75 (1.0-12.2) и 5.15 (1.0-16) соответственно. Установлено, что АТИ-6м и тромбоциты-6м являлись наиболее оптимальными прогностическими факторами для модели долгосрочного прогноза исхода, с величиной площади под кривой 0.870-0.875 и 0.824-0.847 и точностью прогноза 78%-81% и 76%-78% соответственно у пациентов, получающих интерферонотерапию. У лиц, не получавших лечения, изученные параметры не позволяли делать заключение о характере исхода заболевания. При анализе в подгруппах больных показатель АТИ-6м позволял делать более точный прогноз по сравнению с уровнем тромбоцитов-6м среди пациентов с устойчивым ответом и лиц без цирроза. Оба параметра обладали сходной прогностической ценностью для пациентов, не ответивших на терапию, и практически не различались у больных с циррозом печени. Анализ относительных рисков по методу Cox показал, что цирроз и АТИ-6м являлись двумя наиболее важными факторами прогноза ГКК. **Заключение.** Определение АТИ-6м позволяет точно прогнозировать долгосрочный исход у пациентов, получающих интерферонотерапию. Тем не менее, полученные данные требуют дальнейшей проверки, поскольку точность прогноза для пациентов с циррозом печени является весьма незначительной.

---

**Период полураспада вирионов HBV.**

The half-life of hepatitis B virions.

*Murray JM, Purcell RH, Wieland SF.***Hepatology. 2006 Nov;44(5):1117-21.**

---

Считается, что период полураспада (ПП) вирионов HBV составляет 1 день. Такие данные были получены в опытах с использованием ингибиторов обратной транскриптазы. Однако в данных экспериментах не принимался во внимание экспорт вирионов, продуцируемых зрелыми ДНК-содержащими капсидами HBV, находящимися в инфицированных клетках. Данные, полученные от трех шимпанзе с острой инфекцией, показали, что количество внутриклеточной ДНК HBV примерно в 10 раз превышает количество ДНК HBV в крови, поэтому ПП вирионов в остром периоде у этих обезьян в 10 раз меньше и составляет 3,8 часов, чем ПП, связанный с экспортом тотальной внутриклеточной ДНК HBV. Математическое моделирование удвоения вирусной динамики, наблюдаемой в экспериментах с лекарственными препаратами, позволяет предположить длительность ПП вирионов HBV при хронической инфекции человека около 4,4 часа, что сходно с ПП вирионов HCV и HIV. Более быстрое обновление вирионов в крови приводит к большей скорости репликации и более высокому риску возникновения мутаций, обеспечивающих устойчивость к антивирусной терапии. Заключение: ПП вирионов HBV составляет около 4 часов, что значительно меньше, чем предполагаемая в настоящее время длительность ПП – 1 день. Новые данные совпадают с ПП вирионов HIV и HCV.

**Повторное инфицирование HCV у внутривенных наркоманов.**

Hepatitis C virus reinfection in injection drug users.

*Grebely J, Conway B, Raffa JD. et al.***Hepatology. 2006 Nov;44(5):1139-45.**

---

Спонтанное исчезновение HCV может обеспечивать защиту от повторного инфицирования. В большом когортном исследовании, включавшем 3553 городских жителей (преимущественно внутривенных наркоманов), выявляли инфицированных HCV лиц, у которых произошло исчезновение вiremии, и сравнивали частоту повторного инфицирования HCV в данной группе с частотой инфицирования ранее негативных по HCV представителей этой же когорты. В начале исследования были выявлены 926 не инфицированных HCV лиц и 658 лиц с вiremией, у 152 из 658 (23.1%) произошло исчезновение HCV за период наблюдения, в среднем 5,2 года (2.8-7.4). У индивидуумов с элиминацией HCV чаще регистрировали коинфекцию ВИЧ ( $P < .001$ ), прием запрещенных препаратов ( $P = .004$ ) и внутривенное введение наркотиков ( $P < .001$ ). Частота инфицирования HCV была ниже у лиц, перенесших ранее гепатит С (14/152, 9.2%), по сравнению с не имевшими ранее HCV-инфекции (172/926, 18.6%); показатели заболеваемости в этих двух группах составляли 1.8 (95% ДИ, 0.9-3.0 случаев/100 человек-год) и 8.1 (95% ДИ, 6.9-9.4 случаев/100 человек-год) соответственно. Регрессионный анализ, в котором ранее перенесенная HCV-инфекция рассматривалась как переменная наравне с другими факторами (возраст, пол, этническая принадлежность, ВИЧ-инфекция, прием запрещенных препаратов и внутривенное введение наркотиков), показал, что для лиц с элиминацией HCV вероятность инфицирования была в 4 раза меньше, чем для ранее HCV-негативных лиц (соотношение рисков, 0.23; 95% CI, 0.10-0.51,  $P < .001$ ). Заключение. Для лиц, ранее перенесших HCV-инфекцию, риск инфицирования ниже, чем для серонегативных лиц, несмотря на возможность контакта с HCV.

**Разные сигнальные механизмы в печени пациентов с хроническими гепатитами В и С.**  
 Different signaling pathways in the livers of patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C.  
*Honda M, Yamashita T, Ueda T. et al.*  
**Hepatology. 2006 Nov;44(5):1122-38.**

---

Для хронических гепатитов В и С (ХГВ и ХГС) характерны разные клинические проявления. Ранее сообщалось о различиях в экспрессии генов в ткани печени при ХГВ и ХГС, однако сигнальные механизмы, лежащие в основе этих явлений, не известны. С помощью разработанных кДНК-микрочипов, содержащих 9614 клонов, отобранных из 256,550 мишеней, выявленных при серийном анализе экспрессии генов (SAGE) в печени, проводили сравнение профилей их экспрессии у 24 пациентов с ХГВ и 23 - с ХГС. Для анализа экспрессии генов у 16 больных с помощью лазера изолировали гепатоциты из долей печени и инфильтрат лимфоцитов из портальной области. Было установлено, что экспрессия генов определялась в большей степени вирусом, вызвавшим инфекцию, а не прочими клиническими параметрами, такими как степень гистологических изменений или активность заболевания. При ХГВ преобладал ответ, связанный с пре-апоптозом и восстановлением ДНК, важную роль в котором играют взаимодействующие друг с другом гены p53 и 14-3-3. При ХГС, наоборот, преобладали воспалительные и анти-апоптозные фенотипы. Подобные различия указывают на разные онкогенные факторы при ХГВ и ХГС. **Заключение.** Описаны разные сигнальные механизмы в ткани печени больных ХГВ и ХГС. Полученные результаты могут быть полезны при выборе терапевтических стратегий, направленных на предотвращение развития гепатоклеточной карциномы у пациентов с ХГВ и ХГС.

**Гепатит и репродуктивная функция.**

Hepatitis and reproduction.

*The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.*

**Fertil Steril. 2006 Nov;86 Suppl 5:S131-41.**

---

В данном бюллетене рассматриваются гепатиты разной вирусной этиологии и их влияние на бесплодные пары, беременных женщин и медицинских работников.

**Кесарево сечение и естественные роды с точки зрения предотвращения передачи HCV от матери ребенку.**

Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission.

*McIntyre PG, Tosh K, McGuire W.*

**Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD005546.**

---

В большинстве исследований не отмечено снижения риска перинатальной передачи HCV при кесаревом сечении. Однако эти работы имеют методические недостатки и полученные в них результаты должны интерпретироваться с осторожностью. Проводили поиск свидетельств в пользу снижения риска передачи HCV от матери новорожденному ребенку при плановом кесаревом сечении по сравнению с естественными родами, основываясь на материалах выполненных исследований. При анализе всех испытаний, в которых сравнивали вероятность инфицирования HCV новорожденных детей, не было выявлено ни одного рандомизированного строго контролируемого исследования, позволяющего сделать выводы и дать практические рекомендации относительно кесарева сечения или естественных родов для предотвращения перинатальной передачи HCV. При отсутствии достоверных данных остается делать предположения только на основании наблюдательных исследований, результаты которых могут быть неправильно интерпретированы. Необходимо установить, поддерживают ли женщины и органы здравоохранения проведение масштабных рандомизированных контролируемых

испытаний для определения вероятности передачи HCV новорожденному в результате планового кесарева сечения и естественных родов.

**Удельный вес пациентов с хроническим гепатитом С, получающих лечение после биопсии печени.**

Treatment rates in patients with chronic hepatitis C after liver biopsy.

*Narasimhan G, Sargios TN, Kalakuntla R. Et al.*

**J Viral Hepat. 2006 Nov;13(11):783-6.**

---

HCV-инфекция является одной из основных проблем здравоохранения в США. Несмотря на появление эффективных терапевтических схем, только около 30% инфицированных HCV пациентов получают лечение. Авторы определяли удельный вес лиц, получающих терапию, среди больных с HCV-инфекцией, перенесших биопсию печени, анализировали изменения этого показателя за последние годы и причины отказа от лечения. Ретроспективно анализировали истории болезни 433 пациентов с HCV-инфекцией, перенесших биопсию печени в 1998-2002 гг. в Beth Israel Medical Center (Нью-Йорк). Из них 267 (61%) были мужчины, средний возраст составлял 47 лет (от 18 до 72). Только 159 (37%) человек получали терапию после биопсии печени и их удельный вес существенно не изменялся на протяжении 1999-2002 гг. Основными причинами отсутствия лечения являлись минимальная/умеренная активность заболевания (стадия фиброза 0-1, 38%), прекращение наблюдения (31%) и отказ пациента (22%). У пожилых лиц чаще регистрировали коморбидные состояния ( $P = 0.009$ ). Более молодой возраст и женский пол являлись факторами, связанными с минимальной стадией заболевания на момент биопсии ( $P = 0.004$  и  $0.01$  соответственно). Мужчины чаще прекращали наблюдение у врача, чем женщины (37% против 22%,  $P = 0.01$ ). Многофакторный анализ показал, что независимыми характеристиками минимальной стадии заболевания являются возраст и пол пациента. Чаще получали терапию больные с медицинской страховкой Medicaid (с Medicare или без) по сравнению с лицами, имевшими частные или коммерческие страховки или только Medicare. Число пациентов, получавших терапию после прохождения биопсии, было стабильным на протяжении всех анализированных лет, несмотря на появление более эффективных схем лечения. Биопсия печени позволяет выявлять значительное число больных с умеренной выраженностью заболевания, для которых не требуется незамедлительное лечение.

**Изучение методом «случай-контроль» факторов риска инфицирования HCV у пациентов с неустановленным путем заражения.**

A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection.

*Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O., et al.*

**J Viral Hepat. 2006 Nov;13(11):775-82.**

---

У 20-40% пациентов с HCV-инфекцией не установлены факторы риска парентерального инфицирования, что указывает на существование еще не выявленных путей передачи HCV. Проведено мультицентровое исследование типа «случай-контроль» для изучения потенциальных путей инфицирования HCV у 450 HCV-серопозитивных пациентов, не имевших в анамнезе гемотрансфузий и внутривенного приема наркотиков, и у 757 лиц группы сравнения, соответствующих по возрасту, полу, региону проживания и наличию хронических заболеваний. Все участники были опрошены в отношении наличия потенциальных факторов риска инфицирования HCV. В 8% случаев отмечали хронический гепатит или цирроз печени. Распределение генотипов 1, 2, 3, 4 и 5 составляло 65%, 14%, 11%, 5% и 4% соответственно. При многофакторном анализе среди рассматривавшихся 66 параметров было выявлено 15 независимых факторов риска заражения HCV: внутрибольничное инфицирование [нахождение в терапевтической (соотношение рисков,  $CR = 2.1$ ) или хирургической палате ( $CR = 1.7$ ), аборт ( $CR = 1.7$ )], амбулаторное лечение [лечение кожных язв и ран ( $CR = 10.1$ ), диатермия ( $CR = 3.0$ ),

инъекции гамма-глобулина (СР = 1.7), внутривенные (СР = 1.7) или внутримышечные (СР = 1.4) инъекции, склеротерапия варикоза вен (СР = 1.6), акупунктура (СР = 1.5)], ассоциированные со стилем жизни риски [вдыхание кокаина (СР = 4.5), контактные виды спорта (СР = 2.3), косметические процедуры (СР = 2.0), профессиональный педикюр/маникюр (СР = 1.7)]. Эти факторы объясняют 73% случаев инфицирования HCV. Заключение. Полученные данные указывают на существование ранее неизвестных путей передачи HCV у пациентов с неустановленным источником инфицирования HCV (аборт, некоторые дерматологические процедуры, амбулаторные инъекции, контактные виды спорта, косметические процедуры, профессиональный педикюр/маникюр) и подтверждают ранее установленные пути передачи (госпитализация, эндоскопия, акупунктура и вдыхание кокаина).

**HCV-ассоциированный прогрессирующий фиброз/цирроз: рандомизированное контролируемое испытание терапии пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином.**

HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin.

*Helbling B, Jochum W, Stamenic I. et al.; on behalf of the Swiss Association for the Study of the Liver (SASL).*

**J Viral Hepat. 2006 Nov;13(11):762-9.**

---

Показано, что у 30% больных с HCV-ассоциированным прогрессирующим фиброзом/циррозом в результате лечения пегилированным интерфероном альфа-2а (PEG-IFN) может развиваться устойчивый ответ, однако эффективность и переносимость комбинированной терапии PEG-IFN/рибавирин (RBV) не изучена. В исследование было включено 124 не получавших ранее лечение пациента с HCV-ассоциированным прогрессирующим фиброзом/циррозом печени (по Ishak - F4-F6; по Child-Pugh  $\leq 7$ ), которые рандомизированно получали в течение 48 недель PEG-IFN (180 mg sc в неделю) и стандартную дозу RBV (1000/1200 mg po ежедневно, STD) или небольшую дозу RBV (600/800 mg po daily, LOW). Процент устойчивого вирусологического ответа (УВО) при PEG-IFN/STD RBV (52%) был выше, хотя и незначительно, по сравнению с PEG-IFN/LOW RBV (38%,  $P = 0.153$ ). Многофакторный анализ показал, что генотип 2/3 и число тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9$ /л являлись независимыми факторами, связанными с УВО. Вероятность УВО составляла  $< 7\%$ , если уровень виремии не снижался на  $\geq 2$  или до неопределяемого уровня через 12 недель терапии. Были выявлены 9 случаев тяжелых побочных эффектов в группе STD RBV и 15 – в группе LOW RBV (в том числе 2 смертельных исхода); снижение дозы из-за непереносимости терапии потребовалось в 78% и 57% случаев ( $P = 0.013$ ), лечение было прекращено у 23% и 27% пациентов ( $P = n.s.$ ). Соотношение польза/риск при терапии STD PEG-IFN/RBV компенсированного HCV-ассоциированного цирроза является благоприятным.

**Устойчивость к siRNA в клетках, поддерживающих репликацию HCV, коррелирует с появлением специфических мутаций HCV.**

siRNA-resistance in treated HCV replicon cells is correlated with the development of specific HCV mutations.

*Konishi M, Wu CH, Kaito M. et al.*

**J Viral Hepat. 2006 Nov;13(11):756-61.**

---

Показано, что РНК-интерференция (RNAi) весьма эффективно подавляет экспрессию генов HCV в короткоживущей клеточной культуре. Авторы определяли, приводит ли длительная RNAi к возникновению HCV-устойчивых мутаций. Клетки Huh7, поддерживающие субгеномный репликационный HCV, были трансфицированы короткими интерферирующими РНК (siRNAs). РНК HCV количественно определяли в ПЦР в реальном времени, концентрации белка HCV NS5A определяли в Western blots с помощью специфических антител. Воздействие HCV-

siRNA в течение 4 недель приводило к 50% снижению концентрации РНК HCV по сравнению с ее начальными уровнями ( $P < 0.05$ ). После прекращения применения HCV-siRNA уровни РНК HCV возвращались к 85% от начальных значений. Секвенирование участка HCV – мишени для HCV-siRNA проводили для 10 колоний до, во время и после окончания воздействия. Во всех колониях обработанных HCV-siRNA клеток, за исключением одной, регистрировали мутации. В участке-мишени HCV-siRNA не возникали мутации после контрольной обработки HBV-siRNA. Было установлено, что клетки, репликон которых содержал точечные мутации в участке-мишени, были невосприимчивы к ингибирующему действию HCV-siRNA. Заключение. Даже после 4 недель воздействия на клетки, содержащие репликон, с использованием HCV-siRNA, РНК HCV и экспрессия белка HCV-NS5A полностью не элиминировались. Репликоны HCV, выделенные во время или после обработки, содержали мутации в участке-мишени siRNA, тогда как в контрольных репликонах такие мутации не возникали.

**Выявление 5'-концевого субгенома HCV, терминированного в нуклеотиде 384 в образцах плазмы и ткани печени пациентов.**

Detection of a 5' end subgenome of hepatitis C virus terminating at nucleotide 384 in patients' plasma and liver tissues.

*Shimizu YK, Hijikata M, Oshima M. et al.*

**J Viral Hepat. 2006 Nov;13(11):746-55.**

---

Quadri and Negro [Dig Liver Dis 2001; 33: 480] сообщили о значительном преобладании последовательностей 5'-концевой геномной РНК HCV по сравнению с 3'-концевыми последовательностями в ткани печени пациентов с рецидивом гепатита С после трансплантации печени. Авторы не только подтвердили эти данные, определив концентрации 5'-концевых субгеномов в различных образцах методом ПЦР в реальном времени, но и установили, что такие субгеномные молекулы оканчиваются нуклеотидом (nt) 384 вирусного генома или сразу после него. Практически все субгеномы в плазме, за редким исключением, оканчиваются в данной позиции, тогда как содержащиеся в печени более гетерогенны и заканчиваются различными нуклеотидами, расположенными после nt 384. Субгеномные молекулы до nt 384 выявлены не были. Количество 5'-концевых субгеномных молекул, флуктуируя в период инфекции у больных, превышает количество полноразмерных геномов HCV, и при увеличении их количества происходит снижение числа более длинных молекул РНК HCV, что указывает на способность 5'-концевых субгеномов подавлять вирусную репликацию.

**Свиной изолят HEV IV типа способен инфицировать макак-резусов.**

Type-IV Indian swine HEV infects rhesus monkeys.

*Arankalle VA, Chobe LP, Chadha MS.*

**J Viral Hepat. 2006 Nov;13(11):742-5.**

---

В отличие от стран, в которых отмечается зоонозное распространение вируса гепатита E (HEV), в Индии HEV циркулирует среди людей (генотип 1) и свиней (генотип 4), при этом последние были невосприимчивы к человеческому HEV. Поскольку макаки-резусы являются прекрасной моделью для воспроизведения инфекции человеческого HEV, была предпринята попытка заразить их свиным HEV. Результаты эксперимента, подтвержденные сероконверсией по анти-HEV и появлением виремии, указывают на возможность инфицирования человека или на избирательную восприимчивость. Сравнение участков генома HEV (открытой рамки считывания 2 и гипервариабельного участка) показало идентичность последовательностей свиного HEV и выделенного от инфицированных макак-резусов.

**Вирус гепатита С реплицируется в печени пациентов с устойчивым ответом на противовирусную терапию.**

Hepatitis C virus replicates in the liver of patients who have a sustained response to antiviral treatment.

*Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM. Et al.*

**Clin Infect Dis. 2006 Nov 15;43(10):1277-83.**

---

Плюс-цепь РНК HCV была выявлена в образцах печени пациентов с устойчивым биохимическим и вирусологическим ответом на противовирусную терапию (УВО), однако минус-цепь РНК HCV не обнаружена. Авторы изучали наличие плюс- и минус-цепей РНК HCV в печени у 20 пациентов с хроническим гепатитом С, имевших УВО на протяжении 47.4+/-32.8 месяцев после лечения. РНК HCV определяли в цепь-специфичной ОТ-ПЦР и гибридизации *in situ* в биоптатах печени (полученных в среднем через 35.4+/-35.0 месяцев) и в моноцитах периферической крови. Плюс-цепь РНК HCV выявляли в 19 (95%) биоптатах, минус-цепь - в 15 (79%) из 19 образцов, позитивных по плюс-цепи РНК HCV. Полученные результаты были подтверждены в гибридизации *in situ*. В моноцитах периферической крови плюс-цепь РНК HCV была выявлена в 13 (65%) из 20, минус-цепь - в 12 (92%) из 13 образцов, позитивных по плюс-цепи РНК HCV. Некровоспаление в ткани печени наблюдалось у 15 пациентов, фиброз - у 7, однако показатели поражения печени улучшились у всех, кроме 2 больных. Заключение. HCV персистирует в печени и моноцитах периферической крови у большинства пациентов с УВО на противовирусную терапию. Т.о., у этих пациентов не происходит полное исчезновение HCV-инфекции, несмотря на наблюдаемое клиническое выздоровление.

**Замена нуклеотида в кодоне 38 гена X HBV генотипа С связана с повышенным риском развития гепатоклеточной карциномы.**

Nucleotide change of codon 38 in the X gene of hepatitis B virus genotype C is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma.

*Muroyama R, Kato N, Yoshida H. et al.*

**J Hepatol. 2006 Sep 22; [Epub ahead of print]**

---

HBV генотипа С связан с развитием гепатоклеточной карциномы (ГКК). Ген X HBV, кодирующий плейотропный трансактиватор HBx, также ассоциируется с возникновением ГКК. Авторы определяли, влияют ли изменения в гене X генотипа С на развитие ГКК. Секвенировали ген X HBV, выделенный от 39 пациентов с ГКК и соответствующих им по возрасту и полу 36 инфицированных HBV пациентов без ГКК. Замену нуклеотида, приводящую к замещению пролина на серин в кодоне 38 HBx, регистрировали преимущественно у больных с ГКК. Затем были получены образцы сывороток крови от 52 пациентов с ГКК и 51 - без ГКК. В этой когорте также замена в кодоне 38 была связана с развитием онкологического заболевания. Регрессионный анализ показал, что преобладание замены в кодоне 38 во всех случаях было связано с возникновением ГКК (P=0.001, соотношение рисков: 4.89). Заключение. Замена в кодоне 38 HBV генотипа С является независимым фактором риска развития ГКК и может рассматриваться как маркер при прогнозировании клинического исхода у пациентов, инфицированных HBV.

## Гепатит С и устойчивость к инсулину – стеатоз, фиброз и отсутствие ответа на антивирусную терапию.

Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response.

Romero-Gomez M.

Rev Esp Enferm Dig. 2006 Aug;98(8):605-615.

Устойчивость к инсулину отмечается при гепатите С чаще, чем при других заболеваниях печени, в том числе при неалкогольном стеатогепатите. Показано, что гомеостазная модель оценки [НОМА= свободный инсулин (мМЕ/мл) \* свободная глюкоза (ммоль/л) / 22.5] удобна для измерения восприимчивости к инсулину у пациентов с эугликемией. Кросс-секционные и когортные исследования подтвердили роль гепатита С в развитии диабета 2 типа у пациентов группы риска (мужчины, старше 40 лет, с избыточным весом). Установлено, что в модели трансгенных мышей белок core HCV вызывает невосприимчивость к инсулину за счет продуцирования TNF. Устойчивость к инсулину связана с развитием стеатоза и прогрессированием фиброза в зависимости от генотипа вируса. У пациентов с генотипом 1 устойчивость к инсулину вызывает прогрессирование фиброза по следующим механизмам: а) стеатоз; б) гиперлипидемия; в) повышенная продукция TNF; г) снижение экспрессии рецепторов PPAR $\alpha$ . Действительно, было установлено, что устойчивость к инсулину является общей чертой многих не поддающихся лечению больных, особенно с циррозом, тучностью, коинфекцией ВИЧ. Резистентность к инсулину четко коррелирует с показателями устойчивого ответа на антивирусную терапию, по крайней мере у пациентов, инфицированных генотипом 1. У ответивших на лечение больных снижаются показатели заболеваемости диабетом 2 типа. **Заключение.** Гепатит С вызывает устойчивость к инсулину, приводящую к стеатозу, фиброзу и резистентности к интерферону. Снижение гиперинсулинемии позволяет повысить показатели устойчивого ответа на антивирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С, получающих пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином.

## Влияет ли излишняя масса тела при стеатозе печени на исчезновение HBsAg при хронической HBV-инфекции?

Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection?

Chu CM, Lin DY, Liaw YF.

Int J Obes (Lond). 2006 Oct 17; [Epub ahead of print]

Авторы определяли, влияет ли жировая инфильтрация печени, способная препятствовать распределению HBsAg в цитоплазме гепатоцитов, на исчезновение HBsAg у вирусоносителей. Анализировали клинические и лабораторные характеристики, в том числе результаты ультразвукового тестирования стеатоза печени, у 54 носителей HBsAg, у которых произошло его исчезновение в сыворотке крови, и сравнивали с результатами, полученными у 108 носителей HBsAg, соответствующих по возрасту и полу. Величина массы тела и стадия стеатоза по данным ультразвукового обследования были значительно выше у пациентов, у которых произошла элиминация вируса, по сравнению с носителями HBsAg. Степень стеатоза печени достоверно коррелировала с массой тела ( $P < 0.001$ ). Частота выявления слабого стеатоза печени не различалась существенно в двух группах (33% (18/54) против 31% (33/108),  $P = 0.72$ ), однако средний/тяжелый стеатоз печени достоверно чаще выявляли у пациентов, элиминировавших вирус (33% (18/54) против 13% (17/108),  $P = 0.01$ ). У носителей HBsAg со средним и тяжелым стеатозом печени отмечали увеличение вероятности исчезновения HBsAg в 3.2 раза (95% ДИ: 1.2-8.4,  $P = 0.02$ ) и в 3.9 раза (95% ДИ: 1.1-14.2,  $P = 0.04$ ) соответственно по сравнению с носителями без стеатоза. **Заключение.** Средний и тяжелый стеатоз печени у носителей HBsAg может способствовать исчезновению HBsAg в сыворотке крови.

**Высокая концентрация ДНК HBV секретах организма у хронических вирусоносителей.**

High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers.

*Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Blackberg J, Lindqvist B.***J Hosp Infect. 2006 Oct 11; [Epub ahead of print]**

Основной путь передачи HBV – парентеральный, горизонтальная передача инфекции у детей не изучена. Описанию внутрибольничных вспышек уделено значительное внимание, однако акцент при этом делается на инфицировании через кровь. Сведения о вирусной нагрузке в других секретах организма ограничены. Авторы проводили качественное и количественное определение ДНК HBV методом ПЦР в сыворотках крови, слюне, назофарингиальной слизи, моче и слезах хронических носителей HBV. 25 пациентов были позитивными по ДНК HBV в качественной и количественной ПЦР. Низкие титры, полученные в ПЦР в реальном времени, соответствовали слабым полоскам в качественном ПЦР-тесте. ДНК HBV была выявлена в 2 образцах мочи, 10 пробах слюны, 5 назофарингиальных мазках и образцах слез от 4 пациентов. У одного HBeAg-позитивного носителя с высоким уровнем виремии ( $7 \times 10^9$ ) копий ДНК HBV /мл) отмечали высокие титры вирусной ДНК в образцах слюны и назофарингиальной слизи. Полученные результаты показывают, что у лиц с выраженной виремией могут отмечаться высокие титры ДНК HBV в других секретах организма. Это имеет особое значение с точки зрения программ и правил, направленных на профилактику инфицирования, и подчеркивает важность регулярного определения ДНК HBV для оценки хронических носителей как источника инфекции.

**Молекулярная эволюция HBV на протяжении 25 лет.**

Molecular Evolution of Hepatitis B Virus over 25 Years.

*Osiowy C, Giles E, Tanaka Y. et al.***J Virol. 2006 Nov;80(21):10307-14.**

Изучение длительной эволюции HBV затруднено из-за сложного строения генома вируса и необходимости исследования образцов, собранных за долгий период наблюдения. Авторы анализировали серийные образцы, полученные в 1979 и 2004 гг. от 8 HBeAg-негативных бессимптомных носителей HBV генотипа В, что позволило проследить эволюцию вируса за 25 лет. Скорость возникновения мутаций, их характер и распределение в вирусном геноме определяли методом филогенетического и регрессионного анализа полноразмерных последовательностей HBV. Гипервариабельные участки нуклеотидной последовательности были выявлены в перекрывающейся области гена полимеразы и pre-S/S, а также в гене core. Рассчитанная скорость возникновения мутаций – замена/сайт/год - ( $7.9 \times 10^{-5}$ ) несколько превысила значения, опубликованные ранее ( $1.5 \times 10^{-5}$  -  $5 \times 10^{-5}$ ). Регрессионный анализ эволюционных различий в зоне pre-S между серийными образцами показал, что замены нуклеотидов в популяциях квазивидов не влияли значительно на скорость молекулярной эволюции. В связи с этим, для общей оценки скорости эволюции вирусного генома в серийных образцах, полученных с длительным интервалом времени, достаточно анализа амплифицированной последовательности или доминирующего варианта. Средняя величина соотношения числа синонимических (d(S)) к числу несинонимических замен (d(N)) была максимальной для области, кодирующей полимеразу, и наименьшей для участка, кодирующего core. Наименьшая величина соотношения d(S)/d(N) в области core указывает на то, что в данном участке генома стратегия отбора направлена на избегание иммунного ответа. Полученные результаты указывают на более высокую скорость возникновения изменений в геноме HBV по сравнению с ранее опубликованными данными, и накопление этих изменений зависит от особенностей иммунной системы организма.

**Сочетанное выявление IgM антител к вирусу Эпштейн-Барра и IgM антител к вирусу гепатита А при остром гепатите.**

Simultaneous detection of IgM anti-Epstein-Barr virus and IgM anti-hepatitis A during an acute hepatitis.

*Sane F, Lazrek M, Dewilde A. et al.*

**Ann Biol Clin (Paris). 2006 Sep-Oct;64(5):467-9.**

---

Представлено описание случая заболевания 15-летнего мальчика, госпитализированного с диагнозом острый гепатит. Вирусологическое тестирование показало наличие IgM анти-EBV и IgM анти-ВГА. IgG анти-EBNA и клиническое течение позволили предположить недавно перенесенную инфекцию, вызванную EBV, и подтвердили острую ВГА-инфекцию.

**HAV-инфекция подавляет репликацию HCV и может приводить к его элиминации.**

Hepatitis A virus infection suppresses hepatitis C virus replication and may lead to clearance of HCV.

*Deterding K, Tegtmeyer B, Cornberg M. et al.*

**J Hepatol. 2006 Sep 22; [Epub ahead of print]**

---

Влияние суперинфекции HAV на течение хронического гепатита С является спорным и недостаточно установленным фактом. В некоторых работах показана высокая частота развития фульминантного гепатита А (до 35%), однако это не подтверждается наблюдениями других исследователей. Авторы выделили 17 анти-HCV-позитивных пациентов с острым гепатитом А из когорты 3170 анти-HCV-позитивных лиц. Ни у одного анти-HCV-позитивного пациента не наблюдалось фульминантное течение гепатита А. РНК HCV была выявлена в ПЦР у 84% анти-HCV-позитивных/анти-HAV-IgM-негативных больных, и только у 65% анти-HCV-позитивных пациентов с острым гепатитом А ( $p=0.03$ ), что указывает на подавление репликации HCV при гепатите А. Ранее перенесенная HAV-инфекция не оказывала влияния на репликацию HCV. Усиление репликации HCV после прекращения гепатита А наблюдали у 6 из 9 человек, для которых были доступны серийные количественные значения РНК HCV, тогда как 2 других пациента оставались негативными по РНК HCV после исчезновения HAV на протяжении периода наблюдения, составлявшего не менее 2 лет. **Заключение:** Суперинфекция HAV связана с подавлением репликации РНК HCV, и способна приводить к элиминации вируса у некоторых пациентов. Фульминантный гепатит А не является распространенным явлением у пациентов с хроническим гепатитом С.

**Вспышка HCV-инфекции в результате склеротерапии варикоза вен: длительное наблюдение 196 пациентов (4535 человеко-лет).**

Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: Long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years).

*de Ledinghen V, Trimoulet P, Mannant PR. Et al.*

**J Hepatol. 2006 Sep 22; [Epub ahead of print]**

---

Представлено описание вспышки HCV-инфекции среди 196 пациентов, проходивших курс склеротерапии у одного и того же врача, при которой передача инфекции от больного к больному была подтверждена филогенетическим анализом. Анализировали клинические и биологические параметры. Степень фиброза оценивали с помощью биопсии печени или методом эластографии. Для подтверждения общего источника инфекции подтверждали принадлежность HCV в образцах пациентов к генотипу 2 методом анализа последовательности участка NS5b. Период наблюдения составлял в среднем 23.1 $\pm$ 6.7 лет (4535 человеко-лет). У 55.7% обследованных лиц регистрировали слабую степень фиброза или его отсутствие, у 44.3% - выраженный фиброз. Ни один из пациентов не умер от заболевания, связанного с HCV-инфекцией. Анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента области NS5b показал, что

все пациенты были инфицированы одним генотипом HCV (субтип 2d). Последовательности всех изолятов, выделенных от больных, вовлеченных во вспышку, образовывали единый кластер. Заключение. Полученные результаты подчеркивают риск внутрибольничной передачи HCV при внутривенных медицинских манипуляциях.

**Общее транскрипционное действие PEG-IFN-альфа и рибавирина на клетки периферической крови у пациентов с хроническим гепатитом С.**

Global transcriptional effects of PEG-IFN-alpha and ribavirin on peripheral blood cells obtained from patients with chronic hepatitis C.

*Balan V, Aravind L, Grill DE. Et al.*

**Hepatology Res. 2006 Oct 6; [Epub ahead of print]**

---

Изучали общий транскрипционный профиль в первые 4 недели терапии пегилированным интерфероном альфа (PEG-IFN-альфа) больных с хроническим гепатитом С (ХГС). С помощью метода кДНК-микрочипов анализировали экспрессию 10,918 генов человека в клетках периферической крови 17 пациентов с ХГС в 0, 7, и 28 день лечения PEG-IFN-альфа и рибавирином. Анализ иерархических связей показал наличие семи временных профилей экспрессии, объединяющих 148 генов. Профили экспрессии генов при терапии PEG-IFN-альфа-2a и PEG-IFN-альфа-2b были сопоставимы. Дифференциальная регуляция, сопровождаемая различными временными профилями экспрессии, наблюдалась для множества генов с разными функциями. Первичным ответом на интерферонотерапию являлось стимулирование генов, что совпадало с ранее сделанными наблюдениями *in vitro*, однако через 4 недели отмечали их общее подавление. Было показано, что при терапии IFN происходит стимулирование новых факторов транскрипции, предположительно участвующих в каскадных реакциях вторичной регуляции генов, потенциального рецептора dsРНК и участников сигнальной системы убиквитина, в том числе новой дезубиквитирующей пертидазы. Полученные результаты проливают свет на возможное физиологическое действие IFN-альфа и механизмы комбинированного действия PEG-IFN-альфа и рибавирина.

## **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.