

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБНУ НИИВС ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА
ФГБОУ ДПО РМАНПО МИНЗДРАВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Материалы

XII Всероссийской
научно-практической конференции
с международным участием

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ – ДОСТИЖЕНИЯ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Москва
19–20 сентября 2019

ООО «ГЕПАТИТ ИНФО»
ООО «МЕДФОРУМ»



Содержание

1. Оккультная HBV-инфекция у детей, больных хроническими вирусными гепатитами 7
Абдуллаева Ф.Г., Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З.
2. Хронические вирусные гепатиты В и С у лиц с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Якутске 8
Абрамова А.Ю., Слепцова С.С., Ильина Н.А.
3. Получение рекомбинантных антигенов вируса гепатита Е и оценка возможности их применения в тест-системах для диагностики гепатита Е 10
Алаторцева Г.И., Сидоров А.В., Нестеренко Л.Н., Лухверчик Л.Н., Доценко В.В., Жукина М.В., Амиантова И.И., Милованова А.В., Воробьев Д.С., Шумский А.С., Зимарин Л.С., Аммуру Ю.И., Нурматов А.З., Нурматов З.Ш., Касымов О.Т., Кюрегян К.К., Михайлов М.И., Жаворонок С.В., Зверев В.В.
4. Маркерный профиль HBV-инфекции у детей, больных хроническим гепатитом В, с задержкой полового развития 11
Ахмедова А.Х., Иноятова Ф.И., Валиева Н.К.
5. Разработка количественной ПЦР в режиме реального времени для оценки уровня прегеномной РНК вируса гепатита В 13
Бабин Ю.Ю.
6. Гепатит С у больных сахарным диабетом 2-го типа 14
Белый П.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д.
7. Определение генотипов вируса гепатита В в HBSAG-положительных образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа 15
Безуголова Л.В., Осипова Л.П., Воеводская Л.Ю., Половица Н.В., Мануйлов В.А., Сергеева Е.И., Мосина Я.Д., Порываева В.А., Иванов М.К., Нетесова И.Г.
8. Первый опыт применения Мирклудекса Б (булевирида) у пациентов с хронической HDV-инфекцией: отдаленные результаты 16
Богомолов П.О., Воронкова Н.В., Буеверов А.О.
9. Экспрессия внутриклеточных факторов иммунного ответа снижает репликацию вируса гепатита В 18
Брезгин С.А., Костюшева А.П., Glebe D., Костюшев Д.С., Чуланов В.П.
10. Эффективное и безопасное разрушение генома вируса гепатита В методом CRISPR-активации факторов APOBEC/AID 19
Брезгин С.А., Костюшева А.П., Glebe D., Костюшев Д.С., Чуланов В.П.
11. Случай выявления мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С к препаратам прямого противовирусного действия 20
Валутите Д.Э., Останкова Ю.В., Семенов А.В., Борисов А.Г.
12. Рефлекс-тестирование на core-антиген вируса гепатита С увеличивает эффективность диагностических мероприятий 21
Claudio Galli, Paul Juelicher
13. Контроль качества лабораторных исследований в ИФА-диагностике вирусных гепатитов 23
Голубева И.Ф.

14. Испытания кандидатной вакцины против вирусного гепатита Е на игрунковых обезьянах (<i>Callithrix jacchus</i>)	25
<i>Гордейчук И.В., Гуляев С.А., Баюрова Е.О., Кондрашова А.С., Потемкин И.А., Карлсен А.А., Исаева О.В., Ляшенко А.А., Сорокин А.А., Чумаков А.М., Исагулянц М.Г., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.</i>	
15. Гепатит: противовирусная терапия хронического гепатита С у больных гемофилией	26
<i>Джаллоу А., Богомолов П.О., Буеверов А.О., Воронкова Н.В., Люсина Е.О.</i>	
16. Опыт применения препаратов с прямым противовирусным действием у пациентов с HCV-инфекцией	27
<i>Донгак С.О., Сарыглар А.А., Ильченко Л.Ю.</i>	
17. Отдаленные результаты терапии омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром пациентов с субкомпенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С	29
<i>Дубровина Д.А., Богомолов П.О., Буеверов А.О., Бакирова В.Э., Люсина Е.О.</i>	
18. Гепатит Е в Республике Беларусь	30
<i>Жаворонок С.В., Давыдов В.В., Михайлов М.И., Арабей А.А., Кашкур Ю.В., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Марчук С.И., Зновец Т.В., Алаторцева Г.И., Гасич Е.Л., Яговдик-Тележная Е.Н., Шумский Ю.И., Анисько Л.А., Рогачева Т.А., Гутмане В.Р., Доценко М.Л., Карпов И.А., Красочко П.А., Борисовец Д.С.</i>	
19. Клиническое значение мутаций резистентности вируса гепатита С к препаратам прямого противовирусного действия	32
<i>Жаворонок С.В., Гутмане В.Р., Солдатенко О.В., Барьяш Т.М., Мицура В.М., Гасич Е.Л., Бунас А.С., Кичатова В.С., Михайлов М.И.</i>	
20. Серопревалентность иностранных граждан из регионов, эндемичных по вирусному гепатиту Е, временно пребывающих в Республике Беларусь	33
<i>Жаворонок С.В., Давыдов В.В., Арабей А.А., Кашкур Ю.В.</i>	
21. Антивакцинальное лобби – борьба без правил	34
<i>Зелова О.В., Султанов И.С.</i>	
22. Россия без гепатита С: экономический потенциал элиминации ХГС и влияние на среднюю продолжительность жизни	36
<i>Знойко О.О.</i>	
23. Подходы к диагностике анемии воспаления при хроническом гепатите В у детей	36
<i>Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И., Сабитова В.И.</i>	
24. Современная терапия гепатита D	38
<i>Ильченко Л.Ю.</i>	
25. Диагностическая значимость маркерного профиля HBV на фоне синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В	39
<i>Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М.</i>	
26. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D в биологических средах и сухой капле крови	40
<i>Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Сарыглар А.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.</i>	



27. Клинически значимые полиморфизмы в геноме вируса гепатита С 42
Кичатова В.С., Соболева Н.В., Карлсен А.А., Исаева О.В., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.
28. Проблемы медицинской помощи при вирусных гепатитах. Пациентский взгляд 43
Коваленко Н.
29. Быстрая и полная элиминация вируса гепатита В из инфицированных клеток с помощью рибонуклеопротеиновых комплексов нуклеаз CRISPR/CAS9 46
Костюшева А.П., Брезгин С.А., Костюшев Д.С., Чуланов В.П.
30. Мутации иммунологического бегства вируса гепатита В 47
Кюрегян К.К., Исаева О.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Клушкина В.В., Слепцова С.С., Игнатьева М.Е., Михайлов М.И.
31. Эпидемиология гепатита Е в России 48
Кюрегян К.К., Карлсен А.А., Потемкин И.А., Исаева О.В., Солонин С.А., Догадов Д.И., Корзая Л.И., Поляков А.Д., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И.
32. Противовирусное лечение хронической ВГС-инфекции у пациентов с циррозом печени 49
Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А.
33. Выявление серологических маркеров вируса гепатита Е среди населения Вьетнама 51
Личная Е.В., Pham Thi Ha Giang, Nguyen Tran Tuan, Bui Thi Thanh Nga, Bui Thi Lan Anh, Vo Viet Cuong, Дмитриев А.В., Калинина О.В.
34. Анализ Т-клеток памяти у пациентов с хроническим гепатитом С и криоглобулинемией в зависимости от стадии фиброза печени 52
Лукашик С.П., Нижегородова Д.Б., Иванчик Г.И., Игнатович Т.В., Карпов И.А., Зафранская М.М.
35. Характеристика субпопуляционного состава Т-клеток памяти у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, протекающей с криоглобулинемией и васкулитом 53
Лукашик С.П., Нижегородова Д.Б., Иванчик Г.И., Игнатович Т.В., Карпов И.А., Зафранская М.М.
36. Сравнительный анализ лабораторных методов в диагностике вирусных гепатитов В и С 54
Луханина Е.М.
37. Заболеваемость гепатитом D в Республике Дагестан 56
Магомедова С.А., Арбулиева Е.А., Тагирова З.Г.
38. Процедура отстранения от донорства и выбраковки компонентов крови в случае положительных результатов на маркеры вирусных гепатитов В и С 57
Мальшева Д.С., Голосова С.А., Четчин А.В.
39. Эпидемиологические и популяционно-генетические показатели распространения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, среди населения Азербайджанской Республики 58
Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Джамаладинов М.М., Гулиева А.А.

40. Эволюция и распространение вируса гепатита В у коренного населения Сибири: подходы к реконструкции	59
<i>Мануйлов В.А.</i>	
41. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы	60
<i>Михайлов М.И.</i>	
42. Иммунотропные эффекты двух различных программ противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом В	61
<i>Нагиева Н.М., Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Алиева Р.А.</i>	
43. Определение распространенности маркеров вирусного гепатита Е среди доноров в выбранных регионах России	62
<i>Обрядина А.П.</i>	
44. Особенности медсестринского ухода за больными вирусными гепатитами	63
<i>Павленко Н.И.</i>	
45. Гепатит Е в Белгородской области	64
<i>Поляков А.Д.</i>	
46. Клинический случай цирроза печени сочетанной этиологии: хронический вирусный гепатит G и неалкогольная жировая болезнь печени	68
<i>Притулина Ю.Г., Агапова Е.Г.</i>	
47. Моделирование инфекции вируса гепатита В в культуре клеток как инструмент испытаний новых противовирусных препаратов	69
<i>Ряховский А.А.</i>	
48. Парентеральные вирусные гепатиты у коренного взрослого населения Республики Тыва	71
<i>Сарыглар А.А., Донгак С.О., Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И.</i>	
49. Защита новорожденных детей от гепатита В – первое поле битвы за вакцинацию	72
<i>Селина Д.Б., Игнатьева М.Е., Зяблова М.О., Сиволенко Е.Е., Султанов И.С., Михайлов М.И.</i>	
50. Анализ генотипического профиля ВГС в группе пациентов с хроническим гепатитом в Южном Вьетнаме (г. Хошимин, СРВ)	73
<i>Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Семенов А.В.</i>	
51. Распространенность геновариантов ВГВ среди пациентов с хроническим гепатитом (г. Хошимин, СРВ)	75
<i>Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Семенов А.В.</i>	
52. Серологические и молекулярно-биологические маркеры парентеральных гепатитов в группе пациентов с хроническим гепатитом в Южном Вьетнаме (г. Хошимин, СРВ)	76
<i>Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Семенов А.В.</i>	
53. Отношение к вакцинопрофилактике в НИУ «БелГУ»	77
<i>Сиволенко Е.Е., Билера В.Г., Иванова А.Н., Пащенко Н.В., Стромиллова А.А., Чернышов Н.А., Халаимова О.А., Михайлов А.А., Малинникова Е.Ю.</i>	



54. Молекулярно-генетический анализ изолятов вируса гепатита дельта, циркулирующих в Республике Саха (Якутия) 78
Слепцова С.С., Исаева О.В., Карлсен А.А., Кюрегян К.К., Игнатьева М.Е., Дьяконова А.И., Стручкова Т.Ф., Михайлов М.И.
55. Возраст пациентов, коморбидная патология и хронический вирусный гепатит С 79
Ткаченко Л.И., Ртищева Л.В., Дохов М.Б., Аксенов А.Г., Арутюнян К.А.
56. Изучение возможности применения стратегии двухэтапного серологического тестирования, рекомендованной ВОЗ, для диагностики гепатита С в России 81
Туманова О.Ю., Плясунова И.В., Ястребова О.Н.
57. Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови в отношении гепатита В 82
Туполева Т.А.
58. HBV/HDV-инфекция в регионе Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА): необходимость внедрения мер воздействия с целью элиминации инфекции 83
Фаворов М.О., Михайлов М.И., Мусабаев Э.И.
59. Сравнительная оценка способов забора крови у детей для серологических исследований: результаты пилотного проекта 85
Фомичева А.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В., Dudareva S., Gassowski M., Цапкова Н.Н., Чуланов В.П.
60. Встречаемость серологических и молекулярных маркеров ВГС и ВГВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнамской Социалистической Республики 86
Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В.
61. Генетическое разнообразие ВГВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнамской Социалистической Республики 87
Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В.
62. Разнообразие субгенотипов ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнама 89
Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В.
63. Печеночная остеодистрофия у пациентов с хронической вирусной патологией печени после ортотопической трансплантации печени 90
Яговдик-Тележная Е.Н.
64. Новая эра в лечении гепатита С 91
Эсауленко Е.В.

1 | **Оккультная HBV-инфекция у детей, больных хроническими вирусными гепатитами**

Абдуллаева Ф.Г., Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан*

Актуальность. Скрытая, или оккультная, HBV-инфекция на сегодняшний день представляет серьезную проблему и выступает в роли специфической клинически значимой формы ВГВ-инфекции, характеризующейся наличием вирусной ДНК HBV в сыворотке крови или печени у больных с HBsAg-отрицательным тестом. Конкретный тип естественной мутации HBsAg может привести к уменьшению секреции данного антигена. В основе механизма в большинстве случаев лежит нарушение равновесия во взаимоотношениях между хозяином и вирусом, и в условиях иммунного спада может произойти реактивация и развитие классического гепатита В. Существование оккультной и ВГВ-инфекции, вероятно, связано с различными вариантами взаимодействия вируса и макроорганизма.

Цель исследования: определить частоту встречаемости оккультных форм гепатита В у детей и проанализировать клинико-лабораторное течение HBV-инфекции у детей с хроническими гепатитами (ХГ).

Материал и методы. В исследование включены 150 детей, больных хроническим вирусным гепатитом, в возрасте от 5 до 18 лет за период 2015–2017 гг., находившихся на стационарном лечении и диспансерном учете в отделении детской гепатологии. Диагноз установлен на основании стандартных общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований. Этиологическая расшифровка была проведена исследованием крови на наличие или отсутствие маркеров HBV-, HCV- и HDV-инфекции методами ИФА и ПЦР в клинико-экспериментальном отделе РСНПМЦП МЗ РУз.

Результаты. Средний возраст обследованных детей составил $11,3 \pm 1,8$ года. Мальчиков было 60,6%. Частота встречаемости скрытого (окультированного) течения ХГВ составила 40,6%, у которых не определялся HBsAg с присутствием в крови HBsAgAb или HBV-DNA. Из анамнеза среди источников инфицирования в 32% случаев установлен вертикальный путь заражения с наличием ХГВ или ХГС у матери ребенка. У 23,3% детей со скрытой инфекцией в анамнезе был перенесший острый вирусный гепатит. При изучении этиологической принадлежности заболевания в 42,6% случаев выявлены дети, больные ХГС. У 12 больных с оккультной инфекцией был выявлен смешанный гепатит (ХВГ и болезнь накопления). Анализ клинической картины в целом указывал на различные проявления астенического, диспепсического, холестатичес-



кого и геморрагического синдромов у данной категории детей. Выраженность их зависела от вида инфицированности или наличия сопутствующего патологического процесса в печени. Следует отметить, что у детей с монооккультным ХГВ проявлялась мягкая и скудная клиническая симптоматика. Так, уровень гиперферментемии при микст-инфекции с классическим HBsAg-позитивным ХГВ+С был существенно выше относительно оккультного гепатита у детей, больных ХГС ($p < 0,05-0,01$). Отсутствие HBV-DNA в сыворотке крови не является фактом, исключающим наличие скрытой инфекции, возможно, вирус в форме ККЗ находится в ядре зараженного гепатоцита.

Выводы. Скрытая, или оккультная, HBV-инфекция является одной из форм течения хронической HBV-инфекции. Больные данной формой заболевания, в особенности дети, в эндемичных регионах могут служить потенциальным источником инфекции. В связи с этим необходим динамический контроль за такими пациентами, что в свою очередь предупредит исход заболевания.

2 | Хронические вирусные гепатиты В и С у лиц с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Якутске

Абрамова А.Ю., Слепцова С.С., Ильина Н.А.

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск

Актуальность. Для пациентов отделений хронического гемодиализа, которые принадлежат к группе повышенного риска заражения смешанными инфекциями, проблема гемоконтактных вирусных гепатитов является особенно актуальной. Общий путь передачи инфекции при гепатите В и С приводит к формированию ассоциированных форм заболевания у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Цель исследования: изучить распространенность и клинические проявления вирусных гепатитов В и С у пациентов с ХПН в центрах программного гемодиализа (ПГД) г. Якутска.

Материал и методы. Проанализировано 90 амбулаторных карт больных с ХВГ В и С, находящихся на лечении в отделениях ПГД центра «Диалог» и РБ № 1 «Национальный центр медицины». Средний возраст пациентов составил $47 \pm 2,5$ года, продолжительность лечения ПГД – от 8 месяцев до 22 лет, в среднем 7,5 лет. При установлении диагноза учитывали эпидемиологические, клинические, биохимические данные, серологические и молекулярно-биологические маркеры вирусных гепатитов. Для статистического анализа полученных в процессе исследования данных использовали систему STATISTICA for Windows (версия 8).

Результаты. В зависимости от этиологии вирусного гепатита лица с ХПН были разделены на три группы. В первой, наиболее обширной, состоявшей из 70 человек (77,8%), оказались больные с хроническим гепатитом С (ХГС), вторая группа состояла из 14 человек (15,5%) с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ), третья группа – 6 человек с микст-гепатитом В и С (6,7%). По этническому признаку хронические вирусные гепатиты у пациентов при ХПН наблюдались чаще у коренных жителей – 83 (92,2%) человека. Возрастная группа старше 50 лет оказалась наиболее вовлеченной в эпидемический процесс (85,5%). При изучении эпидемиологического анамнеза выявлено, что до начала лечения ПГД маркеры вирусных гепатитов имели 15 больных, что составило 17%. С увеличением гемодиализного «стажа» инфицированность за 11-летний период увеличилась на 38,8%, при этом максимальный уровень инфицирования зарегистрирован в течение первого года лечения на ПГД. Клиническое течение хронических гепатитов при терминальной стадии ХПН характеризовалось стертым течением, большинство пациентов не имели активных жалоб со стороны гепатобилиарной системы и изменений со стороны биохимических показателей. Преобладали легкие безжелтушные формы при острых гепатитах, которые переходили в хроническое течение. По результатам анализа ПЦР у лиц с HCV-инфекцией в 28,8% случаев отмечалась репликативная активность гепатита С, у большинства это высокий уровень вирусной нагрузки при нормальных показателях трансаминаз, в структуре генотипов преобладал генотип 1b (90%). Бессимптомное течение не исключает переход гепатитов в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, у двух наблюдаемых больных развилась гепатоцеллюлярная карцинома как осложнение ХГС, что и стало причиной их смерти.

Выводы. Инфицированность вирусными гепатитами среди пациентов, находящихся на лечении ПГД, достаточно высокая (27,6%), чаще всего встречается HCV-инфекция (77,8%). У данной категории пациентов отмечается стертое течение хронических вирусных гепатитов, однако это не исключает развития серьезных осложнений, таких как цирроз и рак печени.



3 Получение рекомбинантных антигенов вируса гепатита E и оценка возможности их применения в тест-системах для диагностики гепатита E

Алаторцева Г.И.¹, Сидоров А.В.¹, Нестеренко Л.Н.¹, Лухверчик Л.Н.¹, Доценко В.В.¹, Жукина М.В.¹, Амиантова И.И.¹, Милованова А.В.¹, Воробьев Д.С.¹, Шумский А.С.¹, Зимарин Л.С.¹, Аммуру Ю.И.¹, Нурматов А.З.³, Нурматов З.Ш.³, Касымов О.Т.³, Кюрегян К.К.^{1,2}, Михайлов М.И.^{1,2}, Жаворонок С.В.⁴, Зверев В.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

³ НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика

⁴ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. На территории стран постсоветского пространства доминируют штаммы вируса гепатита E (ВГЕ) 1-го и 3-го генотипов. Поскольку белки ВГЕ разных генотипов антигенно различаются, эффективность разрабатываемых диагностических тест-систем непосредственно зависит от наличия в составе используемых антигенов эпитопов, характерных для эндемичных штаммов вируса.

Цель исследования: получить рекомбинантные антигены ORF2 и ORF3 ВГЕ 1-го и 3-го генотипов и изучить возможности их применения в тест-системах для серодиагностики гепатита E (ГЕ).

Материал и методы. Штаммы *E. coli*, плазмидные векторы, биологические и клинические образцы, молекулярно-биологические, биоинформационные, биохимические, биотехнологические, серологические методы.

Результаты. С использованием биоматериалов от больного ГЕ из Кыргызстана и свиней из Белгородской области РФ разработаны генно-инженерные конструкции для экспрессии в клетках *E. coli* рекомбинантных белков, содержащих полноразмерные последовательности белков ORF3 и С-концевые фрагменты белков ORF2 ВГЕ 1-го и 3-го генотипов. Для повышения содержания целевого продукта в биомассах штаммов-продуцентов была проведена оптимизация кодонов всех клонированных фрагментов ДНК. Рекомбинантные белки, экспрессированные в виде слитых с β-галактозидазой *E. coli* полипептидов, были очищены методом эксклюзионной хроматографии, показана возможность их применения в иммунохимических реакциях (непрямом и ловушечном иммуноферментном анализе, линейном иммуноанализе), а также возможность получения на их основе иммунореагентов для конструирования тест-систем: поликлональных антител, пероксидазных конъюгатов. Белок-носитель (β-галактозидаза, выделенная из клеток *E. coli*, трансформированных векторной плазмидой без вставки клонированного фрагмента ДНК) был использован в качестве отрицательного конт-

рольного антигена. Антигенная специфичность полученных рекомбинантных белков была исследована на образцах сывороток крови, аттестованных в коммерческих тест-системах на содержание серомаркеров инфицирования вирусами гепатитов А (n = 20), В (n = 20), С (n = 20), Е (n = 86), вирусом Эпштейна – Барр (n = 20), ВИЧ-1/2 (n = 20) и цитомегаловирусом (n = 20). Все пробы от больных ГЕ и реконвалесцентов, содержащие IgG-антитела к ВГЕ, взаимодействовали с рекомбинантными белками ORF2 ВГЕ 1-го и 3-го генотипов. Соответственно 83 и 94% образцов этой группы положительно прореагировали с рекомбинантными белками ORF3 ВГЕ 1-го и 3-го генотипов. В реакциях с образцами здоровых доноров (n = 84) не выявлено ложноположительных результатов, также показано отсутствие перекрестной иммунореактивности с маркерами инфицирования возбудителями других вирусных гепатитов и инфекционной патологии печени иной этиологии.

Выводы. Получены рекомбинантные антигены ORF2 и ORF3 ВГЕ 1-го и 3-го генотипов, показана возможность их применения в тест-системах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 05.613.21.0091, уникальный идентификатор проекта RFMEFI61319X0091).

4 | Маркерный профиль HBV-инфекции у детей, больных хроническим гепатитом В, с задержкой полового развития

Ахмедова А.Х., Иноятова Ф.И., Валиева Н.К.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан*

Актуальность. Является доказанным фактом многосистемность поражения организма при хроническом гепатите В (ХГВ), которая обусловлена внепеченочной репликацией HBV в лимфоидных, нервных, эпителиальных клетках ряда органов и систем. Кроме этого, доказана репликация HBV в иммунонеприкосновенных местах, каковыми являются наряду с клетками иммунной системы эпителиальные клетки гонад. Если учесть, что в печени происходит метаболизм половых гормонов, то влияние патологии печени на процесс становления репродуктивной функции растущего организма детей в этом периоде становится пагубным.

Цель исследования: выявить особенности маркерного профиля HBV-инфекции у детей, больных хроническим гепатитом В, в зависимости от состояния их полового развития (ПР).



Материал и методы. Обследованы 243 ребенка, больных ХГВ, в возрасте от 12 до 17 лет, из них 112 (46,0%) девочек, 131 (54,0 %) мальчик. Диагноз ХГВ верифицирован на основании анамнеза, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Проведены общепринятые в гепатологии биохимические, серологические исследования. Серологическое исследование маркеров HBV включало определение в сыворотке крови HBsAg и антител против HBV – анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe, а также анти-HCV и анти-HDV для исключения сочетанных форм ХВГ. Половое развитие подростков оценивали в соответствии со стадиями ПР по Таннеру. В зависимости от состояния ПР больные распределены на две группы: первую группу больных с задержкой полового развития (ЗПР) составили 100 детей, вторую группу пациентов с нормальным половым развитием (НПР) – 70 детей, больных ХГВ.

Результаты. Показатели частоты выявления серологических маркеров HBV в сравниваемых группах статистически различались. Так, у $94,0 \pm 2,3\%$ больных первой группы в крови был обнаружен HBsAg, тогда как среди пациентов второй группы он выявлялся в 1,2 раза реже ($78,5 \pm 4,9\%$, $p < 0,05$), что указывает на преобладание активности патологических процессов в печени у больных первой группы. Антитела к HBsAg в первой группе больных обнаруживались у $17,0 \pm 3,7\%$ пациентов, что почти в два раза реже, чем во второй группе больных ($31,4 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$). У 11,0% больных первой и 37,1% пациентов второй группы обнаружение HBsAg сочеталось с выявлением анти-HBs. Эти антитела не обнаруживались при наличии активности процесса и были характерны для интегративной фазы заболевания. Частота выявления HBeAg и антител к нему в сыворотке крови также зависела от состояния ПР больных. Маркер активной репликации HBV вируса HBeAg в группе больных с ЗПР определялся в 2,5 раза чаще, чем в группе больных с НПР, а антитела к HBeAg в группе пациентов с НПР – у $20,0 \pm 4,8\%$ против $7,0 \pm 2,5\%$ больных с ЗПР. Это указывает на преобладание активности патологических процессов в печени у больных с ЗПР. Антитела к HBcAg чаще обнаруживались в группе пациентов с ЗПР – $68,0 \pm 4,6\%$, тогда как в группе больных с НПР этот показатель составил $45,7 \pm 5,9\%$, что в 1,5 раза реже, чем в первой группе. Возможно, это связано с преобладанием у больных с ЗПР аутоиммунных процессов, так как эти антитела, по данным литературы, имеют аутоиммунную природу.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преобладании как вирусной активности, так и активности патологических процессов в печени у детей с ЗПР, больных ХГВ, что необходимо учитывать при ведении данной категории пациентов.

5 | Разработка количественной ПЦР в режиме реального времени для оценки уровня прегеномной РНК вируса гепатита В

Бабин Ю.Ю.

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии

Роспотребнадзор, г. Москва

Актуальность. Прегеномная РНК (пгРНК) образуется в ходе обратной транскрипции на матрице кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК) вируса гепатита В (ВГВ). В настоящее время считается, что уровень пгРНК в крови пациентов косвенно отражает транскрипционную активность ккзДНК ВГВ. Установлено, что уровень пгРНК в сыворотке крови связан с уровнем АЛТ, статусом пациентов по HBeAg, уровнем ккзДНК в клетках печени и ДНК ВГВ в крови. За последнее время в ряде исследований было выявлено, что снижение уровня пгРНК при лечении пациентов аналогами нуклеотидов/нуклеозидов (АН) может служить предиктором первичного вирусологического ответа, а присутствие пгРНК в сыворотке крови по окончании лечения – предиктором рецидива заболевания. Также показано, что снижение уровня пгРНК в крови пациентов при их лечении АН или препаратами пегилированного интерферона является предиктором сероконверсии по HBeAg. Нужно отметить, что в данных работах уровень пгРНК обладал более высокой прогностической значимостью по сравнению с уровнем ДНК ВГВ. Таким образом, способность пгРНК ВГВ служить предиктором рецидива, первичного вирусологического ответа и сероконверсии по HBeAg делает разработку метода ПЦР для оценки уровня пгРНК актуальной задачей.

Материал и методы. Общепринятым подходом при количественной оценке уровня полиаденилированной мРНК с помощью ПЦР является обработка выделенных образцов ДНКазой для удаления геномной ДНК, которая вносит свой вклад в уровень сигнала, с последующей очисткой и нормализацией образцов по концентрации РНК. Однако такой способ подготовки образцов является трудоемким, требует дополнительных реагентов и затрат времени. Для того чтобы обойти трудности, связанные с этим подходом, был использован метод 3'-RACE ПЦР, который не требует обработки образцов ДНКазой. Для создания рекомбинантного контрольного образца (РКО) использовали рекомбинантную конструкцию, несущую специфический участок пгРНК. Этап выделения РНК проводили с использованием внутреннего контрольного образца, по уровню амплификации которого проводили нормализацию специфического сигнала на этапе ПЦР. В качестве образцов для оптимизации использовали как РКО, так и образцы сыворотки крови от пациентов с диагнозом «хронический гепатит В» (ХГВ). В ходе оптимизации был выбран формат ПЦР «two-step», при котором этапы



обратной транскрипции и ПЦР проводятся последовательно в отдельных пробирках. Оценку чувствительности метода проводили с помощью десятикратных последовательных разведений РКО.

Результаты. Уровень чувствительность реакции составил 1300 копий/мл. Данное значение сравнимо с соответствующими величинами, указанными в зарубежных работах. Как правило, предел чувствительности методов ПЦР для оценки уровня пгРНК составляет 25–2800 копий/мл. Для оценки специфичности ПЦР использовали образцы сыворотки крови, содержащие РНК ВИЧ, вирусов гепатита А, С, дельта и ДНК ВГВ. При исследовании данных образцов специфический сигнал не наблюдался.

Выводы. После этапа валидации на образцах клинического материала система ПЦР для количественной оценки пгРНК может служить методом анализа транскрипционной активности ккзДНК ВГВ в условиях экспериментальных моделей инфекции, а также использоваться в клинических наблюдениях, в которых она даст возможность получать ценную информацию об особенностях течения ХГВ.

6 Гепатит С у больных сахарным диабетом 2-го типа

Белый П.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д.

*Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
г. Москва*

Цель исследования: оценить тяжесть поражения печени у больных гепатитом С и сахарным диабетом 2-го типа и наличие в анамнезе результативной противовирусной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 90 пациентов с сочетанием ХГС + СД 2-го типа, обратившихся за консультацией и с целью углубленного обследования на кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2017–2019 гг. Всем пациентам выполнена фиброэластометрия для определения стадии фиброза печени и степени выраженности стеатоза печени с помощью аппарата «Фиброскан» с дополнительной функцией Controlled Attenuation Parameter – CAP™. В 77% случаев (70 пациентов) определение стадии фиброза печени выполнялось пациентам впервые в рамках исследования. Средний возраст пациентов составил $54 \pm 1,1$ года, соотношение мужчины : женщины – 51 (57%) : 39 (43%).

Результаты. Распределение по стадиям фиброза печени было следующим: фиброз 0–1-й стадии – 24/27% (средний возраст – $51 \pm 2,6$ года); 2-й стадии – 15/17% (средний возраст – $55 \pm 3,1$ года); 3-й стадии – 19/21% (средний возраст – $57 \pm 2,3$ года), 4-й стадии (цирроз) – 32/35% (средний возраст – $54 \pm 1,6$ года). Сочетание ЦП и стеатоза печени 2–3-й стадии выявлено у 22 пациентов с циррозом (69%). Противовирусную терапию

с достижением стойкого вирусологического ответа получили на момент завершения исследования только 30% больных (29/96), из них 13 человек (41%) с циррозом печени.

Выводы. Тяжелое поражение печени у больных диабетом 2-го типа – фиброз 3–4-й стадии – выявлено у 56% пациентов. Среди пациентов, нуждающихся в противовирусной терапии по жизненным показаниям, менее половины получили противовирусную терапию в течение периода выполнения исследования, что говорит о несовершенной системе наблюдения больных сахарным диабетом 2-го типа, инфицированных вирусом гепатита С, на уровне поликлинического звена, недостаточном объеме обследования и лечения, выполняемого в рамках государственного финансирования для этой категории больных, высоком риске развития гепатоцеллюлярной карциномы в данной популяции больных.

7 | **Определение генотипов вируса гепатита В в HBsAg-положительных образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа**

Безуглова Л.В.¹, Осипова Л.П.², Воеводская Л.Ю.³, Половица Н.В.⁴, Мануйлов В.А.⁵, Сергеева Е.И.¹, Мосина Я.Д.¹, Порываева В.А.¹, Иванов М.К.¹, Нетесова И.Г.¹

¹ АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск

² ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

³ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, г. Барнаул

⁴ Амурская областная инфекционная больница, г. Благовещенск

⁵ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва

bezuglova@vector-best.ru

Введение. Разработаны реагенты для иммуноферментного определения генотипа вируса гепатита В (ВГВ) в HBsAg-положительных образцах сыворотки крови с использованием высокоспецифичных моноклональных антител (МоАТ) собственного производства.

Цель. Установить генотип ВГВ в HBsAg-положительных образцах сыворотки крови. Сравнить результаты определения генотипа ВГВ, полученные методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью МоАТ собственной разработки и молекулярно-биологическими методами.

Материал и методы. В исследование вошли образцы, полученные от коренного населения Сибири (146 образцов), жителей Барнаула (30 образцов) и Благовещенска (41 образец). Генотип ВГВ определяли с помощью разработанных реагентов согласно отработанной методике с применением конъюгатов узкоспецифических МоАТ и молекулярно-биологическими методами, включающими выделение ДНК, ПЦР, анализ нуклеотидной последовательности S-гена ВГВ.



Результаты и обсуждение. Исследовано 217 HBsAg-положительных образцов сыворотки крови. С помощью разработанных реагентов генотип ВГВ установлен в 192/217 (88%) образцах. 25 образцов не демонстрировали реакции в данном тесте. Результаты определения генотипа ВГВ распределились следующим образом: генотип D – 170 (89%), генотип А – 12 (6%), генотип С – 10 (5%).

С помощью молекулярно-биологических методов результаты были получены для 157/210 (75%) образцов. Из 53 образцов не удалось выделить ДНК ВГВ. Результаты определения генотипа ВГВ распределились следующим образом: генотип D – 141 (90%), генотип А – 7 (4%), генотип С – 9 (6%).

Двумя методами получены результаты для 139 образцов. Совпали результаты генотипирования ВГВ в 136/139 (97,8%) случаях. Из 136 образцов, результаты которых совпали, генотип D определен в 122 (90%) случаях, генотип А – в 7 (5%), генотип С – в 7 (5%). Для трех образцов результаты, полученные двумя методами, отличались. Из них один (ал213) при повторном исследовании не демонстрировал реакции (первое исследование: генотип С, Кпоз. = 1,1; сомнительный). Результат другого образца (во163) при исследовании с МоАТ воспроизводился как генотип А (при филогенетическом анализе S-гена показана принадлежность изолята генотипу С), причем для данного изолята обнаружена замена I126T в S-гене. Еще для одного образца (нук14) в ИФА при повторном исследовании установлен генотип С, совпавший с результатом молекулярно-биологического тестирования. Для данного образца особенностей в аминокислотной последовательности S-гена ВГВ обнаружено не было.

Выводы. С помощью реагентов для определения генотипа ВГВ с применением МоАТ собственной разработки были определены генотипы ВГВ в 88% HBsAg-положительных образцов сыворотки крови. Показано 97,8% совпадение результатов определения генотипа ВГВ с применением разработанных реагентов и молекулярно-биологическими методами.

8 | Первый опыт применения Мирклюдекса Б (булевирида) у пациентов с хронической HDV-инфекцией: отдаленные результаты

Богомолов П.О.¹, Воронкова Н.В.¹, Буеверов А.О.^{1,2}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Актуальность. Хронический гепатит D (ХГД) является наиболее серьезным вирусным заболеванием печени. У 50–70% пациентов, страдающих ХГД, цирроз печени разви-

вается в течение 5–10 лет, отличается большей агрессивностью, значительно чаще и быстрее приводит к декомпенсации цирроза и формированию гепатоцеллюлярной карциномы. Серьезность прогноза при HDV-инфекции, низкая эффективность и ограничения применения интерферонов определяют актуальность поиска новых эффективных противовирусных препаратов.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты первого применения Мирклудекса Б у пациентов с хронической HDV-инфекцией.

Материал и методы. В исследовании, проведенном в 2014–2016 гг., участвовало 24 пациента, которые были разделены на три группы (А–С): в группе А пациенты последовательно в течение первых 24 недель получали Мирклудекс Б (2 мг в сутки), затем в течение 48 недель Пегасис 180 мкг в неделю; в группе В – первые 24 недели была комбинированная терапия (Мирклудекс Б + Пег-ИФН), затем еще 24 недели монотерапия Пегасисом; в группе С (контрольная) проводилась монотерапия Пегасисом. Срок оценки отдаленных результатов лечения – от 2,5 до 3,5 лет.

Результаты. Из 24 человек, участвовавших в исследовании, отдаленные результаты оценены у 20 человек (4 человека потеряны для наблюдения). Через 3–3,5 года после завершения лечения вирусологический ответ (отсутствие репликации HDV RNA) сохраняется у 4 человек (2 пациента из группы А, 2 пациента из группы В), при этом у 1 пациента (группа В) достигнута сероконверсия по HBsAg с формированием антиHBs. У всех пациентов отсутствие репликации HDV ассоциировано с нормальным уровнем АЛТ и минимальным фиброзом (F1) по данным эластографии печени. Среди пациентов, не достигнувших вирусологического ответа, отрицательная динамика зарегистрирована у 1 пациента из группы В (развитие цирроза печени, класс А по СРТ) и у 1 пациента из группы С (монотерапия Пег-ИФН) – прогрессирование заболевания до стадии цирроза печени с формированием гепатоцеллюлярной карциномы.

Выводы. Вирусологический ответ, достигнутый при проведении противовирусной терапии с применением Мирклудекса Б у пациентов с HDV-инфекцией, имеет стойкий характер и сопровождается нормализацией биохимических показателей и минимизацией морфологических изменений. Результаты последующих исследований с применением различных доз Мирклудекса Б и длительности терапии позволят определить оптимальную схему лечения для получения максимального эффекта.



9 Экспрессия внутриклеточных факторов иммунного ответа снижает репликацию вируса гепатита В

Брезгин С.А.^{1,2}, Костюшева А.П.², Glebe D.³, Костюшев Д.С.², Чуланов В.П.^{2,4}

¹ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», г. Москва

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
г. Москва

³ Institute of Virology, Giessen, Germany

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Актуальность. Особая форма генома вируса гепатита В (ВГВ), кольцевая ковалентно замкнутая ДНК (ккзДНК), персистирует в ядрах инфицированных гепатоцитов и является основной причиной хронической инфекции. Число копий ккзДНК ВГВ на одну зараженную клетку может варьировать от 0–1 до 50 у человека, при этом уровни ккзДНК ВГВ снижаются при длительном приеме противовирусных препаратов. Однако полная элиминация ккзДНК ВГВ у пациентов с хронической инфекцией невозможна с помощью существующих методов терапии. Воздействие на механизмы поддержания ккзДНК ВГВ в инфицированных клетках является перспективным подходом для полной элиминации вирусной инфекции. Известно, что базальные уровни экспрессии внутриклеточных факторов АРОВЕС3А и АРОВЕС3В вызывают мутацию ДНК ВГВ на моделях клеток *in vitro*. Для оценки роли внутриклеточных факторов иммунного ответа в репликации ВГВ и персистенции ккзДНК ВГВ был использован фермент ДНК-метилтрансфераза DNMT3A, который блокирует репликацию ВГВ и продукцию внутриклеточных факторов иммунного ответа, а также метод CRISPR/Cas9 для нарушения продукции целевых факторов иммунного ответа.

Цель исследования: определить механизмы поддержания ккзДНК ВГВ в инфицированных клетках.

Материал и методы. Клетки линий HepG2-1.1merHBV и HepG2-1.5merHBV, воспроизводящие репликативный цикл ВГВ, трансфицировали плазмидой, кодирующей ДНК-метилтрансферазу DNMT3A. Раствор низкомолекулярного соединения 5-азациитидина использовали для блокады DNMT3A. Анализ вирусного цикла (РНК ВГВ, внутриклеточной ДНК ВГВ, ккзДНК ВГВ, HBsAg) и факторов внутриклеточного иммунного ответа (MxA, PKR, АРОВЕС3А, АРОВЕС3В) анализировали с помощью ПЦР и иммуноферментного анализа. Системы CRISPR/Cas9 использовали для блокады экспрессии факторов АРОВЕС3А и АРОВЕС3В.

Результаты. DNMT3A подавляет репликацию ВГВ, однако вызывает увеличение уровней ккзДНК в 3–6 раз на разных моделях клеток. Действие DNMT3A на вирусный цикл блокируется специфическим ингибитором ДНК-метилтрансфераз, раствором

5-азациитидина. Увеличение уровней ккзДНК ВГВ под действием DNMT3A сопровождалось снижением экспрессии факторов внутриклеточного иммунного ответа MxA, PKR, APOBEC3A в среднем на 50% на линии клеток HepG2-1.1merHBV и факторов MxA, PKR и APOBEC3B на 90–95% на линии HepG2-1.5merHBV. Блокада экспрессии генов APOBEC3A либо APOBEC3B с помощью систем нуклеаз CRISPR/Cas9 приводила к увеличению уровней ккзДНК ВГВ в 2–3 раза, при этом оказывала незначительное влияние на транскрипцию вируса.

Выводы. Базальные уровни внутриклеточных факторов иммунного ответа при инфекции ВГВ снижают репликацию ВГВ и образование ккзДНК ВГВ. Усиление продукции внутриклеточных факторов иммунного ответа является перспективным подходом для разрушения ккзДНК и блокады репликации ВГВ.

10 Эффективное и безопасное разрушение генома вируса гепатита В методом CRISPR-активации факторов APOBEC/AID

Брезгин С.А.^{1,2}, Костюшева А.П.², Glebe D.³, Костюшев Д.С.², Чуланов В.П.^{2,4}

¹ ГЦН «Институт иммунологии ФМБА России», г. Москва

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

³ Institute of Virology, Giessen, Germany

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Актуальность. В мире более 257 млн человек хронически инфицировано вирусом гепатита В. Современные методы терапии не позволяют добиться полного излечения. Одним из подходов для прямого разрушения кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК) вируса гепатита В (ВГВ) является активация внутриклеточных факторов APOBEC/AID. Тем не менее на данный момент не существует безопасных методов активации APOBEC/AID у человека. Недавнее создание модифицированных систем CRISPR/Cas9 позволило напрямую регулировать активность целевых генов в клетках человека.

Цель исследования: разработать подход к активации APOBEC/AID-дезаминаз с помощью систем CRISPR/Cas9, изучить эффективность противовирусного действия и безопасность их использования в клетках человека.

Материал и методы. Эксперименты проводились на клетках человека HepG2-1.1HBV, HepG2-1.5HBV и клетках HepG2, воспроизводящих репликативный цикл ВГВ. В инфицированные клетки доставляли компоненты систем CRISPR/Cas9, вызывающих активацию факторов APOBEC3A, APOBEC3B, APOBEC3G, AID и UNG. Противовирусное действие



оценивали с помощью измерения уровней прегеномной РНК, мРНК S-белка, внутриклеточной ДНК ВГВ, ккзДНК, а также по продукции НВсАg и НВsАg. Влияние факторов АРОВЕС/АID на ккзДНК анализировали с помощью методов 3D-PCR и высокопроизводительного секвенирования. Безопасность подхода оценивали с помощью оценки экспрессии факторов повреждения генома методом микрочип, секвенирования генома инфицированных клеток, методами иммуноцитохимии и оценки параметров ДНК-комет.

Результаты. Созданный подход по CRISPR-активации вызывает увеличение транскрипции факторов АРОВЕС/АID в 3–4500 раз в зависимости от гена и используемой линии клеток. Активация АРОВЕС/АID подавляет транскрипцию вируса на 90–95%, снижает уровни ДНК и ккзДНК на 60–80%. Оставшиеся матрицы ккзДНК содержат частые мутации G->A и C->T, типичные для действия факторов АРОВЕС/АID. CRISPR-активация АРОВЕС/АID полностью блокирует продукцию НВсАg и снижает секрецию НВsАg в среднем в два раза. Выраженное увеличение параметров ДНК-комет и окрашивание на маркеры повреждения ДНК при активации UNG и АРОВЕС3G, а также результаты транскриптомного анализа при активации АID (увеличение уровней проапоптотического фактора TP73) выявили токсическое действие на линиях клеток человека. Активация АРОВЕС3А и АРОВЕС3В была безопасной для клеток человека.

Выводы. Активация АРОВЕС3А и АРОВЕС3В с помощью системы CRISPR эффективно подавляет репликацию ВГВ и разрушает ккзДНК ВГВ, не оказывая токсического действия на клетки человека. Использование систем CRISPR-активации АРОВЕС3А и АРОВЕС3В является перспективным подходом для терапии хронической инфекции и создания противовирусных препаратов нового поколения.

11 | Случай выявления мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С к препаратам прямого противовирусного действия

Валутите Д.Э.¹, Останкова Ю.В.¹, Семенов А.В.¹, Борисов А.Г.²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

² ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, г. Красноярск

Актуальность. Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) стало причиной грандиозного прорыва в лечении хронического гепатита С. Благодаря этим противовирусным препаратам значительно сократилась продолжительность лечения и вирусологический ответ достиг порядка 98%. Однако терапия данной группой препаратов обусловила появление у пациентов рецидивов заболевания, связанных с возникновением мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С к ПППД.

Цель исследования: выявить мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациента с возникновением рецидива на фоне лечения ПППД.

Задачи: амплификация целевых регионов генома вируса гепатита С NS3, NS5a, NS5b; получение нуклеотидной последовательности (секвенирование по Сенгеру) целевых регионов; анализ полученных нуклеотидных последовательностей на предмет мутаций, обуславливающих резистентность к терапии.

Материал и методы. В работе использован образец крови от пациента с хроническим гепатитом С. Данный пациент находится на лечении с 01.11.2018. Согласно Единым европейским рекомендациям, проведена терапия софосбувиром 400 мг + даклатавир 60 мг (1 таб.) один раз в сутки во время еды в одно и то же время. Через месяц после назначенной терапии РНК ВГС не обнаружена, АЛТ – 18 МЕ/л, общий билирубин – 14,2 мкмоль/л. Через три месяца при скрининговом обследовании обнаружено увеличение вирусной нагрузки до $1,1 \times 10^6$ и подъем АЛТ до 50 МЕ/л. В лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции НИИЭМ им. Пастера был определен генотип 1b вируса, получены нуклеотидные последовательности трех целевых регионов NS3, NS5a, NS5b удовлетворительного качества и проведен анализ данных последовательностей на предмет мутаций резистентности.

Результаты. В результате анализа регионов NS3, NS5a, NS5b была выявлена замена аминокислоты тирозин на аминокислоту гистидин в положении 93 в регионе NS5a, что является причиной снижения чувствительности вируса к препарату даклатавир.

Выводы. Несмотря на достижение значительных успехов в терапии хронического вирусного гепатита С, продолжают нарастать случаи рецидивов у пациентов на терапии ПППД. Это связано с возникновением нуклеотидных замен в определенных регионах (NS3, NS5a, NS5b), что ведет к снижению чувствительности вируса в отношении препарата. Для детектирования данных мутаций в настоящее время не существует отечественных наборов, но ведутся их разработки. Возможность обнаружения определенных нуклеотидных замен позволит выяснить причину возникновения рецидива хронического гепатита С на фоне лечения ПППД и подобрать альтернативную схему лечения.

12 | Рефлекс-тестирование на core-антиген вируса гепатита С увеличивает эффективность диагностических мероприятий

Claudio Galli¹, Paul Juelicher²

¹ Отдел по научным и медицинским вопросам, Abbott Diagnostics, Рим, Италия

² Исследования в области экономики и эффектов здравоохранения, Abbott Diagnostics, Висбаден, Германия

Актуальность. Инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) является главной причиной развития хронических заболеваний печени в мире, и Россия входит в число стран с наибольшим количеством случаев инфицирования ВГС и высоким экономическим



бременем. Современные руководства по скринингу на наличие ВГС рекомендуют тест на антитела к ВГС (анти-ВГС) с последующим анализом на РНК ВГС (при наличии анти-ВГС) с целью подтверждения вирусемической стадии инфекции. Скрининг на ВГС в России является многоэтапным процессом, который включает в себя несколько посещений и тестирований, что ограничивает приверженность и снижает эффективность скрининга.

Цель исследования. Доступность иммунохимического теста на core-антиген гепатита С (HCVcAg) побудила нас включить этот тест в различные алгоритмы скрининга, оценить их экономическую эффективность по сравнению с текущей практикой в России для поиска более эффективных альтернатив.

Материал и методы. С помощью аналитической модели была проанализирована гипотетическая популяция из 100 тыс. взрослых россиян с предполагаемым показателем распространенности анти-ВГС, равным 4,1% (95% ДИ 3,5–4,6%), и количеством случаев вирусемии среди них от 40 до 81%. Затраты на лабораторные исследования рассчитывали в соответствии с опубликованными ставками тарифов медицинской помощи в восьми регионах России в 2017 г., а средний тариф на антиген HCVcAg оценивался в 50% от среднего размера возмещения по исследованиям на РНК ВГС. Также в модель были включены расходы на посещение врача и дополнительные диагностические процедуры. Были оценены четыре стратегии скрининга. 1. Скрининг на анти-ВГС с последующим анализом на РНК ВГС при выявлении антител (текущая практика). 2. Скрининг на анти-ВГС с последующим тестом на HCVcAg, а затем – исследование на ВГС-РНК при отсутствии HCVcAg. 3. Скрининг на анти-ВГС с последующим тестом на HCVcAg при выявлении антител. 4. Скрининг только на HCVcAg. По каждой стратегии мы рассмотрели набор критериев (направление, приверженность, тестирование, постановка диагноза), которые необходимы для обеспечения эффективности скрининга. Ключевым показателем эффективности было количество случаев диагностированных инфекций. Расчеты проводили исходя из готовности системы здравоохранения покрывать расходы в размере 2000 руб. за каждое подтверждение вирусемической стадии инфекции. Модель была протестирована с помощью детерминированного и стохастического анализов чувствительности.

Результаты. Снижение приверженности к прохождению всех этапов скрининга по стратегии 1 уменьшило уровень выявления активных инфекций с 79,0 до 40,6%, в то время как для стратегий 2, 3 и 4 инфекций было выявлено на 69, 67 и 104% больше. При стратегии 1 средние затраты на одну выявленную инфекцию снизились с 89 599 руб. на 41%, для стратегии 2 – до 53 072 руб., для стратегии 3 – до 53 004 руб. и для стратегии 4 – до 59 633 руб. Стратегия 3 оказалась наиболее рентабельной при вероятности выявления инфекции 97% и инкрементном соотношении эффектив-

ности затрат (по сравнению с текущей практикой) -1373 руб. (95% ДИ от -5011 руб. до -2033 руб.). При готовности платить до 91 000 руб. (3738 долл. США) стратегия 4 оказалась экономически неэффективной. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов.

Выводы. Для стратегии скрининга с включением HCVsAg при положительном тесте на анти-ВГС отмечается повышение частоты выявления инфицированных и оптимизация затрат. Таким образом, внедрение альтернативных алгоритмов позволяет повысить шансы выявления инфицированных пациентов, являясь одновременно экономически эффективным по сравнению с существующей практикой в России.

13 | Контроль качества лабораторных исследований в ИФА-диагностике вирусных гепатитов

Голубева И.Ф.

НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

Вирусные гепатиты ежегодно уносят жизни 1,4 млн человек – больше, чем ВИЧ-инфекция и малярия, а также являются одними из основных причин развития цирроза и рака печени*.

В РФ в последние годы растет количество инфицированных несколькими вирусами одновременно. Производители постоянно увеличивают чувствительность и специфичность тест-систем для лабораторной диагностики вирусных гепатитов, поэтому правильное проведение всех этапов анализа требует все более строгого соблюдения. Обязательным условием надежной аналитической работы клинико-диагностических лабораторий является контроль качества проводимых диагностических исследований. Для обеспечения качества лабораторных исследований применяется внешний и внутрилабораторный контроль качества (КК). Внешний КК направлен на выявление систематических ошибок лабораторных методов и обеспечение единства измерений по всей стране, внутрилабораторный КК предназначен для поддержания стабильности аналитической системы, выявления и устранения недопустимых и систематических погрешностей в каждой конкретной лаборатории. Воспроизводимость и правильность являются основными показателями качества результата лабораторного исследования, определяющими общую погрешность (точность) результата измерения – разность между результатом измерения определяемого показателя и истинным значением измеряемой величины.

* Из материалов 69-го заседания Всемирной ассамблеи здравоохранения, ВОЗ, 2016 г.



Имеется определенная степень ненадежности в каждом лабораторном исследовании. Источниками погрешностей, выявляемых системой внутрилабораторного контроля качества, могут быть как внутренние (лабораторные), так и внешние факторы. Внутрилабораторный контроль качества (ВЛК) лабораторных исследований проводится с использованием контрольных материалов. Под внутрилабораторным контролем качества понимают проверку результатов измерений каждого анализа в каждой аналитической серии, осуществляемую ежедневно непосредственно в лаборатории. Цель внутрилабораторного контроля – выявление и устранение недопустимых отклонений от стандартного выполнения теста в лаборатории, то есть выявление и устранение недопустимых аналитических ошибок. Препарат для ВЛК представляет собой лиофильно высушенный образец сыворотки, содержащий определяемый маркер. Контрольные материалы должны исследоваться так же, как обычные пробы пациентов, то есть в тех же сериях и в тех же условиях. Контрольные материалы промышленного производства выпускаются как с исследованными (установленными, аттестованными), так и неисследованными значениями контролируемых параметров. Результаты исследования компонентов в контрольной сыворотке сравниваются с установленными значениями, указанными в инструкции (паспорте) производителя (контроль правильности).

В НПО «Диагностические системы» выпускается ряд контрольных материалов: отраслевые стандартные образцы, образцы для ВЛК. Неоспоримым преимуществом контрольных материалов, выпускаемых НПО «Диагностические системы», является то, что все они проходят стадию лиофильного высушивания и выпускаются в сухом виде. В настоящее время общепризнано, что без внутрилабораторного контроля качества невозможно гарантировать постоянное качество результатов исследования.

14 Испытания кандидатной вакцины против вирусного гепатита Е на игрунковых обезьянах (*Callithrix jacchus*)

Гордейчук И.В.¹, Гуляев С.А.¹, Баюрова Е.О.¹, Кондрашова А.С.¹, Потемкин И.А.^{2,3}, Карлсен А.А.^{2,3}, Исаева О.В.^{2,3}, Ляшенко А.А.¹, Сорокин А.А.¹, Чумаков А.М.¹, Исагулянц М.Г.¹, Кюрегян К.К.^{2,3}, Михайлов М.И.^{2,3}

¹ Федеральный научный центр исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, г. Москва

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

Актуальность. Инфекция, вызываемая вирусом гепатита (ВГЕ), является серьезной проблемой мирового здравоохранения. Генотипы (ГТ) ВГЕ 1 и 2 вызывают крупные эпидемии в эндемичных регионах, при этом единственным резервуаром вируса являются инфицированные люди. ГТ 3 и 4 ВГЕ могут вызывать инфекцию как у людей, так и у некоторых видов животных и обнаруживаются в большинстве аутохтонных случаев гепатита Е в развитых странах. Первая вакцина против ВГЕ (Hecolin®) была произведена в 2011 г., однако к настоящему времени она получила разрешение на применение только на территории Китая.

Цель исследования: получение высокоочищенного капсидного белка ОРС2 ВГЕ (БОРС2) в системе экспрессии *E. coli*, оценка его способности защищать приматов в эксперименте с иммунизацией и вирусным челленджем и последующий двухлетний мониторинг напряженности гуморального ответа.

Материал и методы. Первые 109 кодонов последовательности гена ОРС2 ГТ 4 ВГЕ были заменены на олиго-His-Tag для очистки белка. Остальная часть последовательности была оптимизирована для эффективной экспрессии белка в клетках бактерий и кодировала аминокислоты 110–660 БОРС2. Полученный фрагмент БОРС2 очищали методом металл-аффинной хроматографии на колонке с Ni-NTA агарозой в неденатурирующих условиях. Экспрессия и очистка были подтверждены SDS-PAGE и вестерн-блоттингом с антителами против БОРС2 ВГЕ. Для оценки протективности кандидатной вакцины четырем обыкновенным мармозетам (*Callithrix jacchus*) трижды (недели 0–3–7) вводили внутримышечно 20 мкг БОРС2 с гидроокисью алюминия в качестве адъюванта. Бустерную дозу вакцины с тем же составом вводили на 18-й неделе. Двум контрольным животным вводили адъювант. На 27-й неделе животным внутривенно вводили ВГЕ ГТ 1 или 3 (по два животных для каждого генотипа, 10⁶ копий РНК ВГЕ на животное). РНК ВГЕ в фекалиях всех животных контролировали ежедневно



в течение 9 недель после заражения. Сыворотку крови мармозет исследовали на наличие РНК ВГЕ методом ОТ-ПЦР и антител к ВГЕ один раз в неделю в течение первых 6 недель после заражения, а также на 124-й неделе для оценки стойкости поствакцинального иммунитета. Уровни антител против ВГЕ оценивали методом серийных двукратных разведений в ИФА с видоспецифическими вторичными антителами.

Результаты. Все вакцинированные мармозеты выработали специфические антитела к БОРС2 ВГЕ к 3-й неделе после иммунизации. У всех вакцинированных животных в течение 9 недель после экспериментального заражения ВГЕ ГТ 1 и 3 РНК ВГЕ не выявлялась ни в сыворотке крови, ни в фекалиях. У обоих животных из контрольной группы развилась ВГЕ-инфекция с выделением вируса в фекалиях. Уровень антител у всех животных на 124-й неделе после заражения соответствовал таковому на 6-й неделе.

Выводы. Иммунизация кандидатной рекомбинантной вакциной на основе БОРС2 ВГЕ обеспечила полную защиту от гетерологического вирусного челленджа на приматах, при этом уровень антител к ВГЕ к оставался стабильным в течение двухлетнего периода наблюдения. Разработка вакцинного белка поддержана грантом Министерства образования и науки РФ, ID проекта RFMEFI60414X0064. Испытания вакцинного белка у приматов поддержаны грантами РНФ 15-15-30039 и Тематического партнерства Шведского института 09272/2013.

15 Гепатит: противовирусная терапия хронического гепатита С у больных гемофилией

Джаллоу А.¹, Богомолов П.О.¹, Буеверов А.О.^{1,2}, Воронкова Н.В.¹, Люсина Е.О.¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Актуальность. Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) у пациентов с гемофилией в большинстве случаев происходило в результате проведения множественных гемотрансфузий (ранее единственный доступный метод терапии). Антитела к вирусу гепатита С выявляются почти у 70% больных гемофилией. Поздние осложнения хронической HCV-инфекции – более частая причина смерти этих пациентов, чем кровотечения.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) у больных с наследственной патологией свертываемости крови.

Материал и методы. На базе гепатологического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского была проведена ПВТ 43 с ХГС и гемофилией. Генотип 1b выявлен у 39 больных с патологией свертываемости крови (гемофилией А, В и болезнью Виллебранда), генотип 3 – у 2 и генотип 1a – у 1. Средний возраст пациентов на момент начала ПВТ – 38 лет; мужчин 41, женщин 2. Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции и других заболеваний печени. По данным ультразвуковой фиброэластографии у 82,5% пациентов выявлен фиброз от нулевой до 3-й стадии по METAVIR, у 4 – цирроз печени. Никто из пациентов ПВТ ранее не получал. Длительность инфицирования HCV – от 9 до 15 лет. В группе 1 (n = 5) проводилась ПВТ лямбда-интерфероном (λ -IFN), даклатасвиром (DCV) и рибавирином (RBV), рассчитанным по массе тела. У 2 пациентов этой группы был генотип HCV 1, у 2 – генотип 3 и у 1 – генотип 1b. В группе 2 (n = 38) проводилась ПВТ омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром (OBV/PTV/r+DAS). У всех пациентов этой группы был генотип HCV 1b. Длительность ПВТ во всех группах – 12 недель.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у всех 5 пациентов группы 1 и у 96,2% в группе 2. У 1 пациента развилась мутация RAS:Y93H, ассоциированная с резистентностью к ПВТ. Наиболее значимым побочным эффектом была усталость, которая отмечалась у 3 из 5 (60%) пациентов группы 1 и у 4 из 38 (10,5%) группы 2. В группе 1 отмечались лейкопения и повышение АСТ и ГГТ. За все время наблюдения не было отмечено ни одного эпизода серьезного кровотечения. Коррекции заместительной терапии факторами крови/концентра- тами в процессе ПВТ не требовалось.

Выводы. Лечение хронической HCV-инфекции у пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови эффективно и безопасно. Предпочтительно проведение ПВТ препаратами прямого действия.

16 | Опыт применения препаратов с прямым противовирусным действием у пациентов с HCV-инфекцией

Донгак С.О.¹, Сарыглар А.А.¹, Ильченко Л.Ю.^{2,3}

¹ Инфекционная больница, г. Кызыл, Республика Тыва

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность оригинальных препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД) и их аналогов у пациентов с HCV-инфекцией.



Материал и методы. В наблюдательное исследование (январь 2016 г. – июль 2019 г.) включено 180 пациентов, инфицированных HCV (70 мужчин и 110 женщин) в возрасте 20–74 лет (ME – 50 лет). Хронический гепатит С (ХГС) установлен у 154 пациентов, цирроз печени (ЦП) – у 26 (класс А по Чайлду – Пью – 10 человек, класс А–В по Чайлду – Пью – 16 человек). Обследование больных включало клинико-лабораторные, инструментальные, серологические и молекулярно-биологические методы, УЗИ органов брюшной полости и фиброэластометрию. У пациентов с HCV-инфекцией преобладал генотип 1b (n = 127; 70,6%), генотип 2 определялся у 10 (5,6%), генотип 3 – у 43 (23,8%) человек. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала противовирусной терапии (ПВТ) не превышал 4 норм от верхней границы. У 108 (70,1%) пациентов выраженность фиброза соответствовала F0–F2, у 72 (29,1%) – F3–F4. Оригинальные ПППД (Викейра Пак) получали 30 больных с HCV-инфекцией (первая группа), остальные 150 человек (вторая группа) – аналоги ППДД (софосбувир + даклатасвир – 120, софосбувир + ледипасвир – 30). Опыт неэффективной ранее проведенной ПВТ имели 12 пациентов. Длительность лечения ПППД составила 8–24 недели в зависимости от стадии заболевания и схемы терапии. Все данные оценивались в динамике ПВТ на 4, 12, 24 и 48-й неделях. Завершили ПВТ 162/180 пациентов (90%). Протокол обследования и лечения утвержден локальным этическим комитетом больницы. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании, анализ и публикацию данных.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ (УВО24) достигнут у 161 (99,4%) пациента, который сохранялся в течение 24–122 недель, из них 147 – с ХГС и 14 – с ЦП. Отмечена нормализация активности АЛТ. У 3/14 (23,4%) установлено снижение выраженности фиброза (с F4 до F3). В одном случае больной 26 лет с ХГС (1b HCV, F1), получавший оригинальный препарат с ППД (схема Викейра Пак без рибавирина) в течение 12 недель, не ответил на ПВТ. В анамнезе у пациента диагностирован синдром Жильбера. Среди пациентов обеих групп отмечались нежелательные явления легкой степени тяжести: слабость, тошнота, головная боль, которые не требовали коррекции или отмены ПВТ. У больных с наличием коморбидной патологии (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония) также не были зафиксированы какие-либо межлекарственные взаимодействия.

Выводы. У всех пациентов, моноинфицированных HCV, включая хронические заболевания печени с наличием выраженного фиброза (F3–F4), с опытом неудачной предшествующей ПВТ, а также с коморбидной патологией оригинальные ПППД и их аналоги продемонстрировали хорошую переносимость, безопасность и высокую эффективность. Наблюдение за пациентами продолжено.

17 Отдаленные результаты терапии омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром пациентов с субкомпенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С

Дубровина Д.А.¹, Богомолов П.О.¹, Буеверов А.О.^{1,2}, Бакирова В.Э.¹, Люсина Е.О.¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Актуальность. В процессе проведения клинических исследований доказана эффективность и безопасность комбинации противовирусной терапии омбитасвиром, паритапревиром, ритонавиром, дасабувиром у больных с компенсированным циррозом печени HCV-этиологии с 1b генотипом. Однако в 2016 г. после получения результатов из реальной клинической практики были внесены изменения в инструкцию к препарату об ограничении использования данной схемы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты безынтерфероновой противовирусной терапии омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены результаты пациентов, получавших безынтерфероновую терапию омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, дасабувиром в течение 12 недель с сентября 2015 г., до внесения изменений в инструкцию к препарату. Всего терапию получили 202 пациента, среди которых с субкомпенсированным циррозом – 66 больных. В анализ включены данные 66 пациентов (26 мужчин и 40 женщин) с субкомпенсированным циррозом HCV-этиологии (генотип 1b). Средний возраст больных составил $56,4 \pm 10,0$ лет. На момент начала терапии у 21 (31,8%) пациента сумма баллов по шкале Чайлда – Пью составила 9, у 11 (16,7%) человек – 8 баллов, у 34 (51,5%) – 7 баллов.

Результаты. Среди 66 пациентов, получавших противовирусную терапию, на момент окончания ПВТ HCV РНК стала отрицательной у 66 больных (100%). У шестерых терапия была прервана в связи с серьезными нежелательными явлениями. Досрочное прекращение терапии было обусловлено прогрессированием симптомов печеночной недостаточности, что привело к летальному исходу у 3 пациентов (3 – развитие печеночной энцефалопатии, 1 – печеночная кома, 1 – бактериальный эндокардит, 1 – желудочно-кишечное кровотечение). При оценке результатов терапии через 24 недели после окончания терапии (60/66 пациентов завершили полный курс лечения): УВО24 достигнут у 62 (94%), у 3 пациентов наступил летальный исход после досрочного пре-



рывания терапии и 1 летальный исход в период наблюдения через 14 недель после окончания ПВТ (гепатоцеллюлярный рак – ГЦР). Рецидивы HCV-инфекции не зарегистрированы. Для наблюдения через 4 года доступны результаты 43 пациентов, среди которых зарегистрировано развитие ГЦР у 8/43 (18%). Оценка степени компенсации функции печени через 4 года после окончания ПВТ показала уменьшение на 2–3 балла по шкале Чайлда – Пью у 15 пациентов, на 3–4 балла – у 18 пациентов.

Выводы. ПВТ омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, дасабувиром у пациентов с субкомпенсированным ЦП HCV-этиологии оказалась высокоэффективной не только у тех, кто получил полный курс лечения, но и у досрочно прекративших терапию. Несмотря на достижение УВО24, результаты наблюдения демонстрируют высокую частоту развития ГЦР у пациентов с субкомпенсированным HCV-циррозом.

18 Гепатит Е в Республике Беларусь

Жаворонок С.В.¹, Давыдов В.В.¹, Михайлов М.И.^{2,3}, Арабей А.А.¹, Кашкур Ю.В.¹, Кюрегян К.К.², Малинникова Е.Ю.^{2,3}, Марчук С.И.¹, Зновец Т.В.¹, Алаторцева Г.И.², Гасич Е.Л.⁴, Яговдик-Тележная Е.Н.¹, Шумский Ю.И.⁶, Анисько Л.А.⁵, Рогачева Т.А.⁵, Гутмане В.Р.⁵, Доценко М.Л.¹, Карпов И.А.¹, Красочко П.А.⁷, Борисовец Д.С.⁸

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

³ Научно-исследовательский центр Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Москва

⁴ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь

⁵ Городская клиническая инфекционная больница, г. Минск, Республика Беларусь

⁶ Белорусское общество охотников и рыболовов, г. Минск, Республика Беларусь

⁷ Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, г. Витебск, Республика Беларусь

⁸ Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. За последнее десятилетие представления о ГЕ полностью изменились. ГЕ широко распространен и в странах с высоким уровнем развития здравоохранения и представляет собой зоонозную инфекцию, основным резервуаром которой являются свиньи. Аутохтонные случаи заражения вирусом ГЕ (ВГЕ) зарегистрированы почти во всех европейских странах, в Северной Америке, Австралии, Китае и Японии. Новая парадигма в понимании аутохтонного ГЕ предписывает данному возбудителю главную роль как самой распространенной причине острого вирусного гепатита, в том числе и в России.

Материал и методы. В качестве объекта исследования были использованы сыворотки крови 278 здоровых жителей РБ, 82 доноров крови, 1207 иностранных граждан, временно пребывающих на территории Республики Беларусь (РБ), 15 охотников, 306 пациентов с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекцией), 258 пациентов с хронической вирусной патологией печени, 1047 домашних свиней, 100 диких кабанов, 28 оленей и 88 кроликов из различных регионов Беларуси. В сыворотке крови определяли наличие антител против ВГЕ методом иммуноферментного анализа. Для обнаружения РНК ВГЕ был проведен ПЦР-анализ биологического материала. Нуклеотидную последовательность ВГЕ определяли на автоматическом секвенаторе 3500 Genetic Analyzer. Анализ нуклеотидных последовательностей ВГЕ выполняли с помощью программного обеспечения MEGA 10.1.0. Полученные результаты обработаны с использованием методов вариационной статистики.

Выводы. Серопревалентность анти-ВГЕ существенно зависит от географического района, изучаемой группы людей, а также от метода, используемого для выявления антител. Беларусь не является эндемичной по ГЕ. Уровень серопревалентности анти-ВГЕ в изученной группе практически здорового населения РБ коррелирует с аналогичным показателем большинства регионов Европы. Спорадическая заболеваемость ГЕ, регистрируемая системой эпидемиологического надзора, вероятно, не отражает реальной картины развития эпидемического процесса ГЕ в РБ. Наличие стертых, субклинических форм ВГЕ-инфекции, отсутствие настороженности врачей в отношении данной нозологии, а также недостаточный уровень развития системы диагностики ГЕ не позволяют диагностировать все случаи заболевания, что косвенно подтверждается достаточно большим числом людей, имеющих антитела против ВГЕ, составляющим 9,71% (95% ДИ 6,4–14,13).

Значительная распространенность ВГЕ в РБ объясняется зоонозным характером эпидемического процесса, вызванного 3-м генотипом ВГЕ, циркулирующим на территории республики. Многочисленные популяции диких и домашних свиней, обитающих в Беларуси, являются главным резервуаром ВГЕ. Кулинарные традиции населения, включающие употребление не прошедшего термической обработки мяса и печени этих животных, обуславливают преобладание пищевого пути в реализации фекально-орального механизма передачи ГЕ в РБ.

Развитие миграционных процессов в РБ обуславливает вероятность завоза с территории гиперэндемичных по ГЕ регионов на территорию республики 1-го генотипа ВГЕ, имеющего высокий потенциал эпидемического характера распространения ВГЕ-инфекции.

Высокая смертность от ГЕ у отдельных групп пациентов, а также значительный риск заражения ВГЕ лиц, контактирующих с источником инфекции, обуславливает выделение групп риска, к которым относятся пациенты с иммуносупрессией, больные



хроническим гепатитом и циррозом печени, беременные, а также люди отдельных профессий, связанных с животноводством, ветеринарией, медициной и научными исследованиями в области вирусологии.

19 Клиническое значение мутаций резистентности вируса гепатита С к препаратам прямого противовирусного действия

Жаворонок С.В.¹, Гутмане В.Р.², Солдатенко О.В.², Барьяш Т.М.², Мицура В.М.³, Гасич Е.Л.⁴, Бунас А.С.⁴, Кичатова В.С.⁵, Михайлов М.И.⁵

¹ *Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь*

² *Городская клиническая инфекционная больница, г. Минск, Республика Беларусь*

³ *Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь*

⁴ *Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь*

⁵ *Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва*

Препараты прямого противовирусного действия (ППВД) в сравнении с интерферонами обладают высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. На достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) влияет наличие вариантов ВГС, резистентных (ВГСР) к препаратам ППВД. Частота возникновения ВГСР, связанных с резистентностью к ингибиторам NS5A-протеазы, у пациентов с 1-м генотипом ВГС составляет от 0,3 до 2,8%. Прогностически важными являются ВГСР, связанные с резистентностью к ингибиторам NS5A-протеазы: L31 и Y93. Клинически значимых ВГСР, связанных с резистентностью к ингибиторам NS5B-полимеразы, не выявлено. Наиболее часто выявляемые ВГСР Y93H обнаруживаются у 3,8–14,1% штаммов генотипа 1b ВГС, который вызывает устойчивость ко всем одобренным к применению ингибиторам NS5A, что может вызвать определенные трудности при подборе адекватных схем ПВТ.

Препаратами софосбувир в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром (с рибавирином или без него) были пролечены 350 пациентов с хроническим гепатитом С, включая 128 ранее неудачно пролеченных интерферонами и рибавирином, а также имеющих прогностически неблагоприятные однонуклеотидные полиморфизмы 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена интерлейкина 28В. У 87 пациентов был диагностирован цирроз печени. 12 пациентов после неудачного лечения ППВД, из которых у 4 выявлены ВГСР L31M, у 5 – Y93H, у 1 – обе мутации одновременно, были пролечены повторно. Все 350 (100%) пациентов, которые придерживались рекомендаций EASL 2016,

2017 и AASLD 2017, достигли УВО через 12 недель после окончания терапии в течение 12–24 недель.

Приведены данные успешного повторного лечения 10 пациентов с рецидивами ХГС после 12 недель, у которых были выявлены аминокислотные замены в позициях Y93H и L31M NS5A (резистентность к ингибиторам NS5A) комбинацией софосбувира, даклатасвира и рибавирина пролонгированной схемой до 24 недель.

20 | Серопревалентность иностранных граждан из регионов, эндемичных по вирусному гепатиту E, временно пребывающих в Республике Беларусь

Жаворонок С.В., Давыдов В.В., Арабей А.А., Кашкур Ю.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Гепатит E (ГЕ), вызванный вирусами 1-го и 2-го генотипов, имеет эпидемический характер распространения фекально-оральным путем. Это характерно для стран с жарким климатом, не имеющих развитой инфраструктуры, в период гуманитарных катастроф, вызванных природными или социально-экономическими потрясениями, и связано с употреблением загрязненной воды или контаминированной пищи. Путешествия как фактор риска заражения ГЕ не утрачивают своей актуальности и в настоящее время. В ретроспективном исследовании ГЕ в Англии и Уэльсе в период 2008–2017 гг. показано, что 349 пациентов из 7324 подтвержденных случаев заболевания в течение 9 недель, предшествующих заболеванию, выезжали за пределы Европы, в том числе 246 из них – в гиперэндемичные регионы Азии. В данном исследовании у 298 пациентов из 1962 генотипированных случаев выявлен 1-й генотип вируса ГЕ (ВГЕ). В другом исследовании, проведенном в 2012–2016 гг. в Италии, из 163 подтвержденных случаев ГЕ, имеющих полный анамнез, 42 пациента сообщили о поездках в Южную Азию в течение 6 недель до появления симптомов (в основном в Индию, Бангладеш и Пакистан). Это было более характерно для пациентов, не имеющих итальянского гражданства ($n = 34/49$). Все эти случаи заболевания были вызваны 1-м генотипом ВГЕ.

Цель исследования: изучить механизмы передачи ВГЕ и выявить возможные пути заражения людей, проживающих в неэндемичном по ГЕ регионе.

Материал и методы. В качестве объекта исследования были использованы сыворотки крови 1207 иностранных граждан из 41 страны, временно пребывающих на территории Республики Беларусь (средний возраст – $23 \pm 5,4$ года).



В сыворотке крови определяли наличие антител против ВГЕ классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческих ИФА-диагностических наборов производства НПО «Диагностические системы» и «Вектор-Бест» (РФ).

Результаты и обсуждение. Географическое расположение Республики Беларусь (РБ) в центре Европейского континента, усиление миграционных процессов, вызванных трудовой миграцией и потоками беженцев, а также приездом граждан иностранных государств на учебу в РБ, обуславливают необходимость изучения возможности завоза ВГЕ 1-го и 2-го генотипа на территорию Беларуси. При обследовании сывороток 1207 иностранных граждан, временно пребывающих на территории РБ, у 65 иностранцев, что составляет 5,39% (95% ДИ 4,16–6,86), были обнаружены анти-ВГЕ IgG. У 11 из них, что составляет 0,91% (95% ДИ 0,45–1,63), были выявлены также анти-ВГЕ IgM и симптомы острого вирусного гепатита, протекающего в стертой безжелтушной форме. Наибольшая частота выявления анти-ВГЕ IgG была отмечена у иностранцев, прибывших из Индии и Туркменистана, что позволяет сделать предположение о том, что в сложившейся структуре миграционного контингента граждане из этих гиперэндемичных стран представляют наиболее вероятно группу риска, обуславливающую возможность завоза ВГЕ 1-го генотипа на территорию республики.

Выводы. Развитие миграционных процессов в РБ обуславливает вероятность завоза с территории гиперэндемичных по ГЕ регионов на территорию республики 1-го генотипа ВГЕ, имеющего высокий потенциал эпидемического характера распространения ВГЕ-инфекции.

21 | Антивакцинальное лобби – борьба без правил

Зелова О.В., Султанов И.С.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

Актуальность. Вакцинация является наиважнейшим инструментом борьбы с инфекционной заболеваемостью. Этому тезису есть множество доказательств, в первую очередь эпидемиологических. Благодаря программам вакцинопрофилактики мы забыли про оспу, случаи полиомиелита стали единичными, а дифтерию помнят разве что врачи-инфекционисты с тридцатилетним стажем. Для большинства населения нашей страны слово «эпидемия» ассоциируется исключительно с гриппом или со вспышкой ветрянки в детском саду. Только специалисты – инфекционисты и эпидемиологи – понимают: стоит только дать шанс, и инфекции вернуться.

Домыслы. *Домысел первый:* вакцинация может спровоцировать аутизм. В 1988 г. английский доктор Андроу Вейкфилд (Andrew Wakefield) опубликовал работу в журнале The Lancet, где предположил, что вакцина против кори, паротита и краснухи (Диавакс или MMR в западных странах) может спровоцировать аутизм. Буквально через год доля вакцинированных среди двухлетних детей в Англии упала ниже 80%. Прошло более 15 лет, прежде чем журналист Брайн Дин (Brain Deen) обнаружил так называемый конфликт интересов в 2004 г. Оказалось, что сам Вейкфилд подал патентную заявку на свою собственную вакцину против упомянутых заболеваний. Никакой связи между возникновением аутизма у детей и вакциной Диавакс (MMR) на большой выборке не обнаружено. *Домысел второй:* ртуть в вакцинах действует как нейротоксин. В 2005 г. журналы Rolling Stone и Salon опубликовали историю уважаемого в американских кругах адвоката Роберта Кеннеди младшего (Robert F. Kennedy Jr.). Он утверждал, что правительство скрывает факты негативного воздействия на мозг и ЦНС препарата тиомерсала (thiomersal). В частности, Кеннеди в своем рассказе некорректно указал уровни содержания ртути. Ведь от этого напрямую зависит токсичность препарата. Неоспоримых доказательств вредности ртути-содержащих «консервантов» для вакцин в тех концентрациях, в которых они используются, попросту нет. *Домысел третий:* «растягивание» календаря прививок может быть более безопасным для детей. Согласно данным CDC, иммунная система ребенка должна ежедневно справляться с тысячами инородных антигенов, тогда как рекомендованный в 2014 г. график вакцинации «заставляет» ребенка вырабатывать иммунный ответ только к ~300 специфическим антигенам в течение двух лет. Стоит придерживаться установленного графика вакцинации, который уже опробован на многомиллионной выборке населения Земли.

Заключение. В настоящее время на территории РФ действует обновленный Национальный календарь профилактических прививок, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Теперь перечень инфекций, против которых вакцинируются дети раннего возраста, расширен за счет прививки против пневмококковой инфекции. Таким образом, в настоящее время Национальный календарь профилактических прививок РФ предусматривает проведение вакцинации против 12 управляемых инфекций (гепатита В, туберкулеза, дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекции).



22 | **Россия без гепатита С: экономический потенциал элиминации ХГС и влияние на среднюю продолжительность жизни**

Знойко О.О.

*Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
г. Москва*

Необходимость глобальной стратегии ВОЗ по элиминации гепатита С как проблемы общественного здоровья обоснована тяжелым бременем этого заболевания для здоровья населения, социально-экономическими потерями в связи с преждевременной смертью трудоспособных пациентов от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также внепеченочных проявлений гепатита С, и появившимися возможностями излечения от гепатита С препаратами прямого действия, внедренными в практику здравоохранения. В РФ наибольшее число пациентов – это молодые и среднего возраста люди, социально активные, работающие на благо страны и приносящие доход в казну в виде налогов. В отсутствие широкого охвата больных противовирусной терапией в ближайшие 10 лет можно прогнозировать увеличение социально-экономического бремени гепатита С за счет инвалидизации и смерти значительной части пациентов в связи с неблагоприятными исходами заболевания, поскольку в среднем возрасте заболевание прогрессирует более быстрыми темпами и вероятность развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы возрастает. Безусловно, это скажется на средней продолжительности жизни россиян, с учетом того что количество инфицированных вирусом гепатита С в РФ составляет не менее 2 млн человек. Другой аспект – внепеченочные проявления гепатита С – также нельзя недооценивать. У больных гепатитом С выше смертность от всех причин, в том числе от внепеченочного рака, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Широкий охват лечением больных гепатитом С имеет серьезный экономический потенциал в аспекте снижения потерь ВВП, поскольку у большого числа людей это позволит сохранить значительное количество лет трудоспособной и качественной жизни, а также в целом увеличит показатель средней продолжительности жизни в стране.

23 | **Подходы к диагностике анемии воспаления при хроническом гепатите В у детей**

Икрамова Н.А., Иноятова Ф.И., Сабитова В.И.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан*

Актуальность. Проблема хронического гепатита В (ХГВ) у детей остается сложной задачей педиатрии. Нередко встречаются прогрессирующие формы заболевания,

которые приводят к летальным исходам. Существенное влияние на течение ХГВ оказывает анемия воспаления (АВ), с высокой частотой встречаемости (94,6%).

Цель исследования: изучить информативность общего анализа крови и выявить особенности изменений уровня активной формы гепсидина-25 в течении АВ у детей, больных ХГВ.

Материал и методы. Обследовано 140 детей, больных ХГВ, с давностью заболевания $4,7 \pm 0,2$ года, в возрасте 4–18 лет, из них 60,7% детей с рефрактерной анемией (РА) и 39,3% – с нерепрактерной (нРА). В диагностике АВ использовался «Алгоритм дифференциальной диагностики АВ у детей, больных ХГВ» (Иноятова Ф.И., 2013). Диагноз ХГВ основывался на данных анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования. Верификацию HBV проводили методами ИФА и ПЦР. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Mindray модели BC-5800. Методом ИФА определяли гепсидин-25 с использованием наборов Vaschem Group. Группа контроля – 30 практически здоровых детей.

Результаты. Рефрактерное течение АВ по сравнению с нРА протекало тяжелее, пролонгируя период клинического обострения ХГВ с развитием длительной гиперферментемии и вирусной активности (до $4,7 \pm 0,2$ месяца), о чем свидетельствовало превалирование выраженных (78,2%) и прогрессирующих (49,1%) форм заболевания. В то же время независимо от вариантов течения АВ у детей, больных ХГВ, было выявлено снижение средних значений RBC и Hb ($p < 0,001$). Вместе с тем у детей с нРА в 82% случаев отмечалась микроцитарная гипохромная анемия (MCV – $74,42 \pm 0,47$ fL; MCH – $27,09 \pm 0,31$ pg, $p < 0,001$). Гетерогенный анизоцитоз встречался у 62% детей (RDW – $16,05 \pm 0,32\%$, $p < 0,05$). В группе детей с РА в 65,9% случаев выявлялась нормоцитарная анемия (MCV – $83,10 \pm 0,43$ fL). По параметру MCH у 32,9% встречалась гипохромия (MCH – $25,5 \pm 0,31$ pg) и у 67,1% – нормохромия (MCH – $30,4 \pm 0,05$ pg, $p < 0,01$). Гетерогенный анизоцитоз встречался у 23% детей. Полученные неоднозначные результаты побудили нас к дальнейшему выяснению механизмов развития АВ при ХГВ у детей. В частности, изучение параметров гепсидина-25 выявило, что для подавляющего большинства (91,7%) детей на фоне РА было характерно снижение средних значений до $28,68 \pm 0,6$ ng/m ($p < 0,001$). В то же время в группе нРА у 81,9% детей средние значения были высокими ($56,37 \pm 1,6$ ng/ml, при контроле $39,4 \pm 1,7$ ng/ml). Анализ уровня гепсидина-25 в зависимости от давности заболевания показал, что повышенный уровень до $62,90 \pm 4,8$ ng/ml в начальных периодах заболевания принимал тенденцию к снижению по мере увеличения давности заболевания до $16,47 \pm 0,6$ ng/ml.

Выводы. При ХГВ у детей особенностями клинического проявления АВ является микроцитарная гипохромная анемия, которая по мере нарастания давности заболевания претерпевает изменения метаболизма железа до состояния нормоцитарной



нормохромной анемии. Повышение синтеза гепсидина-25 в случаях нРА рассматривается как допустимый процесс в виде ответа на воспалительный стимул, в случаях РА, особенно в поздних периодах заболевания, свидетельствует о нарушении его синтеза в гепатоцитах. Данный факт необходимо учитывать в диагностике и тактике ведения детей с АВ.

24 | Современная терапия гепатита D

Ильченко Л.Ю.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Москва*

Актуальность. Среди вирусных поражений печени гепатит дельта (ГD) характеризуется наиболее тяжелым и неблагоприятным течением, с частым исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн лиц, инфицированных вирусом ГD (ВГD), что составляет 5–10% от всех пациентов с гепатитом В (ГВ). Отдельные территории Российской Федерации (РФ) относятся к числу регионов с высокой распространенностью ВГD-инфекции. Репликация ВГD возможна лишь в присутствии вируса ГВ (ВГВ), в связи с чем основной целью терапии ГD в клинических исследованиях является достижение устойчивого вирусологического ответа со стойким отсутствием РНК ВГD впоследствии и элиминация/сероконверсия HBsAg. Однако полное выздоровление при хроническом гепатите В (ХГВ) или при ХГВ с D-антигеном связано с исчезновением из клеток печени ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), обеспечивающей персистенцию ВГВ. На сегодня в лечении хронической ВГD-инфекции интерферон альфа (ИФН-α) остается единственным официально одобренным противовирусным препаратом, эффективность которого при монотерапии невысока и в среднем составляет 23–25%.

Цель исследования: представить новые подходы к терапии ГD. Последние годы активно ведется разработка новых препаратов для лечения ХГВ и ХГD. Они проходят вторую и третью фазы клинических исследований. По механизмам своего действия эти препараты выделены в несколько групп: ингибитор входа вируса в клетку, модулятор сборки капсулы (капсидный ингибитор); микро-РНК; антисмысловой олигонуклеотид, интерферон лямбда, ингибитор фарнезилтрансферазы и др. Все эти препараты воздействуют на различные этапы жизненного цикла вируса, в том числе на исчезновение из клетки кзкДНК, что означает полное выздоровление. В то же время персистенция интегрированных в геном пациента вирусных последовательностей, а также молекулярное повреждение инфицированных гепатоцитов могут стать существенной проблемой для профилактики ГЦК, вызванной ВГВ и/или ВГD, что

потребуется синтеза препаратов, способных к ремоделированию иммунного ответа, элиминации пролиферирующих гепатоцитов, их редифференцировки и устранению толерантности к опухолевым клеткам. В ближайшее время в РФ предполагается зарегистрировать ингибитор проникновения ВГВ в гепатоцит, продемонстрировавший во второй фазе клинических исследований, проведенных в нашей стране, положительное влияние на уровень виремии ВГД. Вместе с тем в терапии ХГД представляется более эффективной опция в виде комбинации ингибитора клеточного рецептора проникновения ВГВ (человеческого натрийтаурохолат-котранспортного полипептида – hNTCP), ИФН- α и/или аналога нуклеоз(т)идов.

Выводы. Наличие кзкДНК остается основным фактором, препятствующим полному излечению от ХГВ/ХГВ+D. Необходимо продолжать исследования по разработке и клиническому изучению новых таргетных противовирусных препаратов. Однако единственным способом предотвращения возможного инфицирования ВГД на сегодняшний день по-прежнему остается вакцинация против ГВ.

25 | **Диагностическая значимость маркерного профиля HBV на фоне синдрома перегрузки железом у детей, больных хроническим гепатитом В**

Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан*

Актуальность. Нередко прогрессирование хронического гепатита В (ХГВ) обусловлено негативным влиянием сопутствующей патологии, в числе которых одно из первых мест занимает анемия воспаления. По данным нашего отдела, у детей, больных ХГВ, частота рефрактерной анемии составила 60,7% случаев, в основе патогенеза которой лежало развитие синдрома перегрузки железом (СПЖ). Согласно доступной литературе, проблема сочетанного течения ХГВ и СПЖ у детей ранее не изучалась.

Цель исследования: изучить диагностическую значимость маркерного профиля HBV и гемосидерин в моче в зависимости от течения СПЖ у детей, больных ХГВ.

Материал и методы. Обследовано 185 детей, больных ХГВ, в возрасте 7–18 лет с СПЖ, мальчиков 76,8%, девочек 23,2%. Диагноз ХГВ устанавливался на основании общепринятых лабораторных, клинических и инструментальных исследований. Верификация и оценка вирусологической активности HBV проводились методами ИФА и ПЦР с применением тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). При помощи реакции на берлинскую лазурь определяли гемосидерин (ГС) в моче. Вычислялся коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле $sTfR/\log$ ферритина. При распределении детей на группы



учитывались разработанные критерии оценки степени СПЖ у детей с ХГВ: 84 (45,4%) с КНТ > 0,5 – легкая степень СПЖ (третья группа), 67 (36,2%) детей с КНТ 0,2–0,5 – средне-тяжелая степень СПЖ (вторая группа) и 34 (18,4%) ребенка с КНТ < 0,2 – тяжелая степень СПЖ (первая группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей.

Результаты. Анализ маркерного профиля ХГВ у детей характеризовался обнаружением HBsAg у всех больных вне зависимости от степени СПЖ. При этом HBsAb у больных с КНТ < 0,2 не выявлялись, тогда как у детей с КНТ 0,2–0,5 и с КНТ > 0,5 встречались в 2,9 и 7,1% случаев ($p > 0,05$). Выявление маркера высокой инфицированности – HBeAg – превалировало у больных с КНТ < 0,2 (91,1% против 86,5% детей с КНТ > 0,5 и 57,1% больных с КНТ > 0,5, $p < 0,01$). Антитела к HBeAg не определялись у детей с КНТ < 0,2 и КНТ 0,2–0,5, только у больных с КНТ > 0,5 выявлялись в 2,3% случаев ($p > 0,05$). Детекции суммарных антител к ядерному антигену (HBcorAb) также не отличались статистической разницей и определялись у большинства больных всех трех групп (85,3% с КНТ < 0,2, 86,6% с КНТ 0,2–0,5 и 87,1% с КНТ > 0,5, $p > 0,05$). Наряду с этим маркер активной репликации HBV-DNA более чем в 1,2 раза обнаруживался среди детей с КНТ < 0,2 (91,2% против 86,5% и 75,% детей с КНТ от 0,2 до 0,5 и КНТ > 0,5, $p < 0,05$). В нашем исследовании наличие ГС в моче было обнаружено в 92,8% случаев. В их числе были больные только с тяжелой степенью СПЖ, что позволило рассматривать этот маркер одним из критериев прогрессирования заболевания.

Выводы. Таким образом, дети, больные ХГВ, с СПЖ находились в репликативной фазе вирусной активности, выраженность которой прямо пропорционально коррелирует со степенью СПЖ (чем ниже уровень КНТ, тем выше степень СПЖ), и с увеличением гемосидероза нарастает вирусная агрессия, что трактуется как неблагоприятный фактор в плане прогноза заболевания.

26 | Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D в биологических средах и сухой капле крови

Исаева О.В.^{1,2}, Ильченко Л.Ю.^{2,3}, Сарыглар А.А.⁴, Кюрегян К.К.^{1,2}, Михайлов М.И.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

⁴ Инфекционная больница, г. Кызыл, Республика Тыва

Актуальность. Известно, что практически во всех биологических средах организма выявляются маркеры инфицирования вирусом гепатитов. Кроме этого проводится

определение данных маркеров в образцах сухой капли крови (СКК). Простота и относительная легкость получения, транспортировки и хранения дают основание рассматривать этот материал как один из альтернативных для серологических исследований в условиях ограниченных ресурсов.

Цель исследования: оценить частоту выявления основных маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и дельта (D) в сыворотке крови и слюне, а также в сыворотке крови и СКК как возможного варианта для серологических исследований.

Материал и методы. В 2016–2018 гг. собрано 332 образца сыворотки крови, 115 образцов слюны и 210 образцов СКК от больных хроническим гепатитом В и D (ХГВ+D), состоящих на учете в консультативном кабинете инфекционной больницы Республики Тыва. Образцы слюны хранились при температуре -70 °С, а образцы СКК – при комнатной температуре. Исследованы парные образцы сыворотки крови и СКК, сыворотки и слюны от каждого пациента методом ИФА: HBsAg, анти-HBcore, анти-HBcD, согласно протоколам производителя. Выявление достоверности различий средних значений анализируемых показателей проводилось с использованием t-критерия Стьюдента (различия оценивались как достоверные при вероятности 95%).

Результаты. В образцах сыворотки крови HBsAg выявлен у 318/332 (94,1%) больных, в образцах слюны – у 110/115 (95,6%), в образцах СКК – у 199/210 (94,8%). Различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Анти-HBcore определили в 237 (99,2%) образцах сыворотки крови из 239, в то время как в образцах слюны и СКК этот маркер выявили только в 9,6% ($n = 11$) и 15,4% ($n = 18$) соответственно (различия достоверны, $p < 0,05$). Анти-HBcD в сыворотке крови присутствовали в 186 (77,8%) из 239 образцов, собранных от пациентов в 2017–2018 гг. В образцах слюны и СКК анти-HBcD не был выявлен ни в одном случае. По-видимому, такая разница в выявлении антител к HBcAg и анти-HBcD обусловлена тем, что белок core более сильный иммуноген, приводящий к выработке анти-HBcore в высокой концентрации. В организме эти антитела остаются пожизненно после перенесенной инфекции. Вероятно, концентрация анти-HBcD значительно ниже, что объясняет их отсутствие в слюне и СКК у больных ХГВ+D.

Выводы. Образцы биологических сред организма (слюна), а также сухая капля крови могут служить альтернативным материалом для выявления HBsAg не только при скрининге, но и в лабораторных исследованиях. В то же время определение анти-HBcD не представляется возможным в связи с получением ложноотрицательных результатов. Однако ввиду высокой вероятности суперинфицирования вирусом ГД больных с ХГВ (особенно на эндемичных территориях) при выявлении HBsAg в альтернативных средах следует определять маркеры инфицирования HBcD в сыворотке крови. Обнаружение серологических маркеров методом ИФА в образцах биологических сред и СКК может быть рекомендовано для применения в клинической и лабораторной практике.



27 Клинически значимые полиморфизмы в геноме вируса гепатита С

Кичатова В.С., Соболева Н.В., Карлсен А.А., Исаева О.В., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

Введение. Феномен генетической изменчивости вируса гепатита С (ВГС), связанный с накоплением в процессе вирусной репликации нуклеотидных замен, имеет большое клиническое значение в первую очередь с точки зрения ответа на противовирусную терапию и прогрессирования заболевания печени. Так, аминокислотные (aa) полиморфизмы R70Q/H в белке core ВГС-1b ассоциированы с низким уровнем достижения устойчивого вирусологического ответа при лечении препаратами интерферона и высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). При лечении ВГС препаратами прямого противовирусного действия (ППД) особую значимость продемонстрировали мутации, ассоциированные с лекарственной резистентностью к ингибиторам NS5a (RAS NS5a). В настоящее время существует экономическая потребность в оптимизации лечения за счет выбора более дешевого, но эффективного препарата или сокращения продолжительности лечения. Знания особенностей молекулярной эпидемиологии ВГС, полученные при изучении отечественных изолятов данного вируса, способны внести свой вклад в выбор оптимальной схемы лечения.

Цель исследования: определить распространенность и спектр клинически значимых полиморфизмов в белках core и NS5a среди штаммов ВГС, циркулирующих на территории РФ.

Материал и методы. В исследование полиморфизма R70Q/H было включено 189 амплифицированных aa-последовательностей core ВГС-1b ($n = 140$ получены из сывороток крови пациентов, собранных в различных регионах РФ (2008–2014 гг.), $n = 49$ были взяты из GenBank). При анализе RAS NS5a использовались амплифицированные aa-последовательности NS5a ВГС субтипов 1a ($n = 19$), 1b ($n = 93$) и 3a ($n = 90$), полученные из сывороток крови пациентов Московского региона в 2008–2014 гг.

Результаты. 31,2% (59 из 189) инфицированных ВГС-1b лиц в РФ имеют мутантный вариант вируса по 70 аминокислотной позиции белка core, а значит, являются носителями потенциально устойчивого к интерферону штамма вируса и обладают повышенным риском развития ГЦК. 32,2% (65 из 202) отечественных изолятов ВГС содержат RAS NS5a, однако практически все единичные мутации не превышают показателей распространенности, наблюдающихся в других регионах мира (ВГС-1b: L28M – 1,1%, R30Q – 7,5%, L31M – 5,4%, P58S – 4,4% и Y93H – 5,4%; ВГС-3a: A30S – 31,0%, A30K – 5,7% и Y93H – 2,2%). Исключение составила RAS M28V ВГС-1a,

обнаруженная в 57,9% aa-последовательностей, в то время как другие RAS в суб-типе 1a выявлены не были.

Выводы. Полученные данные позволяют предполагать целесообразность введения предварительного тестирования на наличие полиморфизма R70Q/H core при планировании лечения пациентов, инфицированных ВГС-1b, препаратами интерферона и RAS M28V NS5a при назначении ингибиторов NS5a пациентам, инфицированным ВГС-1a, в РФ. В будущем при полном переходе на безынтерфероновые схемы лечения значимость анализа R70Q/H может сохраниться для выявления лиц с повышенным риском развития ГЦК, нуждающихся в безотлагательном начале лечения. Полученные данные по распространенности RAS NS5a являются «нулевой точкой», поскольку получены до внедрения в широкую практику ППД при лечении ХГС и необходимы для последующего мониторинга возможного распространения RAS на фоне широкого применения ингибиторов NS5a.

28 | Проблемы медицинской помощи при вирусных гепатитах. Пациентский взгляд

Коваленко Н.

Председатель правления МОО «Вместе против гепатита», г. Москва

Огромная работа по скринингу обесценивается потерями пациентов на каждом этапе каскада оказания медицинской помощи. Анализ данных Всероссийского регистра больных вирусными гепатитами показывает, что ПЦР – анализ, на основании которого можно ставить диагноз «хронический вирусный гепатит», сделан всего 35% пациентов, занесенных в регистр, генотип определен у 23%, а все необходимые для назначения терапии анализы сделаны всего у 14% – то есть к назначению терапии готовы всего 3% выявленных пациентов. И это не чисто российская проблема. Аналогичную ситуацию фиксируют в США, где лечение гепатита С успешно заканчивают всего 9% выявленных пациентов.

Почему так происходит и что можно сделать, чтобы исправить ситуацию?

Проблема организации медицинской помощи при хронических вирусных гепатитах шире сферы ответственности не только инфекционной службы, но и Министерства здравоохранения. Каскад медицинской помощи включает в себя: информирование, профилактику, выявление, учет, диагностику, лекарственное обеспечение, сопровождение пациента во время лечения, наблюдение после лечения, снятие с учета, сопровождение после лечения.

Исследование ВЦИОМ, проведенное в 2018 г., показало крайне низкую информированность россиян о вирусных гепатитах. В этом причина большой разницы между оценочными данными по распространению гепатитов и количеством пациентов с анти-



HCV. Обычных людей сложно привлечь даже на акции по бесплатному тестированию. Большая часть населения считает себя застрахованной от заражения гепатитами, так как не совершает действий, традиционно ассоциируемых с распространением хронических вирусных гепатитов.

По данным опроса посетителей сайта www.protivgepatita.ru, лишь 39% больных хроническим вирусным гепатитом подозревали о возможном заражении и либо обратились с жалобами к специалисту, либо прошли скрининг самостоятельно. 61% пациентов не предполагали, что больны, и узнали о своем заболевании совершенно случайно: во время подготовки к операции, беременности или при попытке стать донором. Только 26% пациентов о подозрении на гепатит сообщил специалист, 74% диагноз поставил либо врач неинфекционной специализации, либо средний медицинский персонал, либо они просто получили результаты анализов.

Всего 21% пациентов ответили, что при получении результатов анализов им была предоставлена какая-то консультация; из них 14% (3% от общего числа участников опроса) остались удовлетворены консультацией, 24% (5% от общего числа) информации было недостаточно, а 62% (13%) сказали, что информация была недостоверной. Такая большая доля ответов о недостоверной информации может быть связана с тем, что 56% участников опроса о своем диагнозе узнали за 5 и более лет до проведения опроса и на момент ответа на вопросы информация, предоставленная более 5 лет назад, объективно устарела.

Между тем анализ обращений на федеральную горячую телефонную линию «Победим гепатит вместе» и сайт www.protivgepatita.ru показывает, что значительное количество пациентов не получает необходимой информации о возможностях получения медицинской помощи при хронических вирусных гепатитах. Многие годами «наблюдаются» у различных специалистов в поликлинике по месту жительства, за собственные деньги покупают гепатопротекторы и пребывают в уверенности, что гепатит С не лечится. Часто пациенты не знают о существовании специализированного ЛПУ, на базе которого осуществляется лечение гепатитов, и не видят смысла становиться на учет.

Сложности с анализами, необходимыми для подбора схемы и определения очередности лечения, являются еще одним фактором, сокращающим количество пациентов, успешно дошедших до терапии. Несмотря на то что во время лечения все анализы бесплатные, для определения необходимости предоставления терапии пациент должен сдать комплекс из как минимум восьми анализов и двух инструментальных исследований. Из них только два анализа и одно инструментальное исследование можно сделать бесплатно по всей России. Более того, из-за отсутствия материально-технической базы в некоторых регионах до сих пор невозможно сделать даже ПЦР и генотипирование.

В коммерческих лабораториях полный комплекс анализов и инструментальных исследований, необходимых для назначения терапии, обходится от 8000 (в регионах) до 20 000 (в Москве) руб. При средней зарплате по стране в 40 000 руб. это становится запретительным фактором.

Отсутствие у системы здравоохранения ресурсов и возможности оперативно реагировать на вопросы, возникающие у пациента во время лечения, также существенно снижает количество пациентов, закончивших лечение успешно. Конечно, бессмысленно требовать от врача, принимающего 20–30 пациентов в день, еще и отвечать на вопросы десятков пациентов, проходящих в этот момент терапию. Между тем отсутствие информации о межлекарственной совместимости, правилах приема терапии, действиях при пропусках и задержках с приемом препаратов, способах борьбы с отдельными нежелательными явлениями приводит к тому, что пациенты прерывают терапию или заканчивают ее с негативным результатом.

Цель лечения любого пациента – улучшение качества его жизни, устранение негативных исходов и продление сроков активной жизни. Эффективность программ лечения вирусных гепатитов невозможно оценить без наблюдения пациентов по окончании лечения. Однако у пациента просто отсутствуют стимулы приходить к врачу после получения долгожданного УВО12. К тому же наблюдение требует анализов, которые пациенту приходится делать опять-таки за свой счет.

Однако, судя по обращениям на горячую линию, даже у успешно вылечившегося пациента при подготовке к операциям, во время беременности могут возникнуть серьезные проблемы, связанные с тем, что в рамках системы непрерывного медицинского образования врачам неинфекционных специальностей нет необходимости обновлять знания о вирусных гепатитах. В своей практике они продолжают руководствоваться устаревшими знаниями, полученными во время обучения 20–30 лет назад.

Выводы. Для успешной борьбы с вирусными гепатитами в России требуется задействовать ресурсы различных структур и ведомств, а также расширить объем услуг, оказываемых в рамках системы обязательного медицинского страхования; ввести в ежегодную диспансеризацию обязательный скрининг на гепатиты для пациентов 1964–1980 годов рождения; включить в ОМС анализы, подтверждающие наличие инфекции (ПЦР или HCVcoreAg); необходимо разработать дополнительную КСГ, покрывающую анализы, необходимые для подбора и оценки очередности предоставления терапии. Кроме того, необходимы механизмы эффективного сопровождения пациентов во время лечения и оценки эффективности терапии, а также включение вирусных гепатитов в число обязательных тем непрерывного медицинского образования врачей неинфекционных специальностей и среднего медицинского персонала.



29 Быстрая и полная элиминация вируса гепатита В из инфицированных клеток с помощью рибонуклеопротеиновых комплексов нуклеаз CRISPR/CAS9

Костюшева А.П.¹, Брезгин С.А.^{1,2}, Костюшев Д.С.¹, Чуланов В.П.^{1,3}

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,

г. Москва

²ГЦН «Институт иммунологии ФМБА России», г. Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Актуальность. Системы сайт-специфических нуклеаз CRISPR/Cas9 эффективно разрушают кольцевую ковалентно замкнутую ДНК (ккзДНК) вируса гепатита В (ВГВ), которая является причиной персистенции инфекции. Ранее в наших исследованиях было показано, что система сайт-специфических нуклеаз CRISPR/Cas9 от организма *Streptococcus thermophilus* (StCas9) является наиболее эффективной и безопасной для использования у человека. Одной из ключевых проблем, препятствующих внедрению CRISPR/Cas9 в клиническую практику, является доставка CRISPR/Cas9 в инфицированные клетки. Выявлено, что доставка CRISPR/Cas9 в виде комплексов белка и РНК (рибонуклеопротеиновых комплексов, RNP) обеспечивает быстрое редактирование мишени с минимальными рисками внецелевого действия.

Цель исследования: разработать подход для разрушения ккзДНК ВГВ StCas9 RNP.

Материал и методы. В работе использовали систему RNP StCas9 в виде комплексов StCas9 белка с ранее описанными РНК-проводниками St3, St4 и St10, которые обеспечивают разрушение ВГВ практически любого генотипа. Исследования проводили на трех линиях клеток, экспрессирующих ВГВ, и на модели гидродинамической инъекции мышей BALB/C. Клеточные линии трансфицировали системами StCas9 RNP с помощью нуклеофекции. Комплексы StCas9 RNP упаковывали в липосомы и инъецировали мышам в хвостовую вену через 6 часов после гидродинамической инъекции плазмиды ВГВ. Противовирусную активность CRISPR/Cas9 *in vivo* и *in vitro* анализировали в динамике с помощью ПЦР в реальном времени (ДНК ВГВ, РНК ВГВ, ккзДНК), иммуноцитохимического окрашивания (StCas9, HBsAg) и количественного анализа HBsAg. Нуклеолитическое действие StCas9 подтверждали с помощью высокопроизводительного секвенирования ккзДНК ВГВ.

Результаты. Белок StCas9 в целевых клетках детектировали с помощью анти-StCas9 антител вплоть до 24 часов после доставки. РНК ВГВ не детектировалась на третьи сутки после трансфекции RNP StCas9 с любым РНК-проводником (St3, St4, St10). При измерении уровней ДНК ВГВ и ккзДНК ВГВ наиболее выраженной противовирусной активностью обладали RNP StCas9 с РНК-проводником St10. На третьи-четвертые

сутки после трансфекции StCas9 с РНК-проводниками St3 и St4 снижали уровни ДНК ВГВ и ккзДНК ВГВ в среднем на 70 и 90% соответственно. StCas9 с РНК-проводником St10 вызывал снижение обоих параметров более чем на 99%. Параллельно происходило исчезновение НВсАg и снижение уровней НВsАg. Высокопроизводительное секвенирование подтвердило, что ккзДНК ВГВ подвергалась нуклеолитическому разрезанию с образованием частых делеций в целевых регионах остаточных матриц ккзДНК ВГВ. В экспериментах *in vivo* удалось продемонстрировать снижение уровня вирусной нагрузки на 75–80% через двое суток после введения RNP.

Выводы. Система StCas9 с любым из ранее созданных РНК-проводников (St3, St4, St10) приводит к быстрой и эффективной элиминации вируса гепатита В (полное исчезновение вирусных РНК, разрушение до 99% всех ДНК и ккзДНК ВГВ) в инфицированных клетках. Использование StCas9 RNP совместно с эффективными методами доставки *in vivo* в перспективе может обеспечить полное выздоровление пациентов с хронической инфекцией.

30 Мутации иммунологического бегства вируса гепатита В

Кюрегян К.К.^{1,2}, Исаева О.В.^{1,2}, Карлсен А.А.^{1,2}, Кожанова Т.В.³, Клушкина В.В.³, Слепцова С.С.⁴, Игнатъева М.Е.⁵, Михайлов М.И.^{1,2}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

³ Федеральный научный центр исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, г. Москва

⁴ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск

⁵ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), г. Якутск

Актуальность. Мутации иммунологического бегства в поверхностном белке вируса гепатита В (ВГВ) позволяют вирусу ускользать от вызванного вакциной иммунного ответа, что может давать таким мутантным формам селективное преимущество при массовой вакцинации против гепатита В. Поэтому надзор за такими мутациями имеет важное значение для оценки потенциальных рисков для эффективности иммунизации.

Целью исследования являлась оценка распространенности мутаций ВГВ, связанных с иммунологическим бегством и лекарственной резистентностью, через 10 и 20 лет после начала массовой вакцинации против гепатита В.

Материал и методы. Анализировали 122 последовательности ВГВ, кодирующих перекрывающиеся участки генов S и P (713 нт), выделенных от не получавших проти-



вовирусную терапию пациентов с ХГВ из Якутии, в том числе 27 последовательностей, выделенных в 2008 г., и 95 последовательностей, выделенных в 2018 г. Генотип ВГВ определяли, сравнивая нуклеотидные последовательности с референсными последовательностями генотипов А–Н «дикого» типа ВГВ. Наличие мутаций в а-детерминанте HBsAg и мутаций лекарственной резистентности в домене обратной транскриптазы полимеразы ВГВ определяли для предсказанных аминокислотных последовательностей.

Результаты. Были выявлены последовательности ВГВ генотипов А, С и D, их соотношение составило 51,9, 3,7 и 44,4% соответственно среди образцов, собранных в 2008 г., и 36,8, 5,3 и 57,9% соответственно среди образцов, собранных в 2018 г. Все последовательности генотипов А и С имели предсказанный серотип ad, а все последовательности генотипа D – серотип ау. Не было отмечено увеличения доли последовательностей, несущих мутации иммунологического бегства, в 2018 г. по сравнению с 2008 г. (21,1% (20/95) против 25,9% (7/27), $p = 0,518$). Все мутантные варианты HBsAg, выделенные в 2008 г., имели по одной аминокислотной замене, тогда как 4 из 20 вариантов HBsAg, выявленных в 2018 г., несли по две замены в а-детерминанте. Мутации иммунологического бегства достоверно чаще встречались среди последовательностей серотипа ау (генотип D) по сравнению с серотипом ad (генотипы А и D): 26,9% (18/67) против 14,6% (8/55), $p < 0,05$. Все образцы сыворотки, содержавшие ВГВ с мутациями в а-детерминанте HBsAg, были положительными в серологических тестах для выявления HBsAg.

Выводы. Массовая вакцинация против гепатита В, проводимая на протяжении 20 лет, не привела к росту доли штаммов ВГВ, несущих мутации иммунологического бегства. Серотип ВГВ ау может быть связан с более высокой частотой мутаций иммунологического бегства в HBsAg по сравнению с серотипом ad.

31 | Эпидемиология гепатита Е в России

Кюреган К.К.^{1,2}, Карлсен А.А.^{1,2}, Потемкин И.А.^{1,2}, Исаева О.В.^{1,2}, Солонин С.А.³, Догадов Д.И.⁴, Корзя Л.И.⁴, Поляков А.Д.⁵, Малинникова Е.Ю.^{1,2}, Михайлов М.И.^{1,2}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

⁴ Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, г. Адлер

⁵ Сколковский территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по г. Москве

Актуальность. В настоящее время накоплен массив последовательностей вируса гепатита Е (ВГЕ), выделенных от человека и животных на территории РФ, требующий углубленного анализа для понимания эпидемиологии этой инфекции.

Цель исследования: изучить генетическое разнообразие ВГЕ в РФ, установить взаимосвязь между вариантами вируса, выделенными от разных видов хозяев.

Материал и методы. Филогенетический анализ проводили для 204 российских последовательностей ВГЕ генотипа 3 (ВГЕ-3): 15 – от больных ГЕ, 171 – от домашних свиней, 2 – из образцов сточных вод свиноферм и 16 – от кроликов; а также 10 последовательностей ВГЕ генотипа 4 (ВГЕ-4): 9 – от импортированных из Вьетнама яванских макаков и 1 – от пациента с ГЕ.

Результаты. Подавляющее число российских последовательностей принадлежит к подгруппе II ВГЕ-3, к которой относится большинство европейских штаммов ВГЕ. Российские штаммы ВГЕ-3 образуют региональные кластеры, являющиеся результатом заноса вируса из Европы и Азии. Последовательности ВГЕ-3, выделенные в одном и том же регионе от людей и от свиней, группируются вместе, что подтверждает зоонозную природу инфекции. Мониторинг ВГЕ на одной свиноферме продемонстрировал устойчивую циркуляцию одного варианта ВГЕ-3 в течение 5 лет. Последовательности ВГЕ-3, выявленные в сточных водах свиноферм, оказались идентичными последовательностям, выделенным от животных на этих же фермах, и близкими к геноизолятам ВГЕ-3 от заболевших людей в том же регионе РФ. Гетерогенность и возраст группы последовательностей ВГЕ-4, впервые выделенных от обезьян, свидетельствуют о том, что инфекция не является результатом однократного заражения, а отражает циркуляцию вируса среди этих животных.

Выводы. Современные штаммы ВГЕ-3, выявляемые на территории РФ, являются результатом неоднократных заносов из Европы и Азии и последующей длительной циркуляции среди поголовья свиней. Результаты анализа указывают на регулярную передачу вируса от свиней человеку. Впервые установлено, что приматы могут выступать в качестве естественного резервуара ВГЕ-4.

32 | Противовирусное лечение хронической ВГС-инфекции у пациентов с циррозом печени

Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В мире более 70 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). Примерно у 80% пациентов после первичного инфицирования ВГС в дальнейшем развивается хроническая форма заболевания, что приводит к прогрессирующему поражению печеночной ткани, фиброзированию и развитию цирроза печени. В течение 20 лет естественного течения хронической ВГС-инфекции цирроз печени развивается у 20–30% пациентов. Ежегодно более 500 тыс. смертей в мире обуславливаются данным заболеванием и его осложнениями.



Цель исследования: изучить результаты противовирусного лечения схемами «софосбувир/ледипасвир ± рибавирин» и «софосбувир + даклатасвир ± рибавирин» у пациентов с циррозом печени в исходе хронической ВГС-инфекции.

Задачи: 1) установить базовые характеристики пациентов в исследовании; 2) проанализировать частоту достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после завершения противовирусного лечения в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени.

Материал и методы. В исследование включено 492 пациента с хронической ВГС-инфекцией. Схема «софосбувир/ледипасвир ± рибавирин» назначалась только пациентам с 1-м генотипом ВГС, схема «софосбувир + даклатасвир ± рибавирин» – пациентам с любым генотипом. Положительным результатом противовирусного лечения считалось отсутствие РНК ВГС в крови через 12 недель после завершения противовирусного лечения – устойчивый вирусологический ответ (УВО12). Количественные величины представлены в виде Me (Q25; Q75), качественные – частотами и процентами в группах. Таблицы сопряженности исследовались с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (двустороннее). Статистический анализ выполнен в R 3.5.2.

Результаты. Медиана возраста – 54 (41; 63) года. Женщин – 316/492 (64,2%), мужчин – 176/492 (35,8%). Пациентов с циррозом печени (F4) – 175/492 (35,6%), со стадией фиброза печени F3 – 104/492 (21,1%), со стадиями фиброза F2 и менее – 213/492 (43,3%) пациентов. Пациентов с генотипом 1 ВГС – 393/492 (79,9%), с генотипом 2 – 23/492 (4,7%), с генотипом 3 – 76/492 (15,4%). Общая частота достижения УВО12 вне зависимости от схемы лечения и стадии фиброза печени составила 98,4% (484/492). Среди пациентов, получавших софосбувир/ледипасвир ± рибавирин ($n = 316$), частота УВО12 составила 98,3% (114/116) при наличии цирроза (F4) и 99,0% (198/200) при отсутствии цирроза печени. Среди пациентов, получавших софосбувир + даклатасвир ± рибавирин ($n = 176$), частота УВО12 составила 98,3% (58/59) при наличии цирроза (F4) и 97,4% (114/117) при отсутствии цирроза печени. Статистически значимые различия в частотах УВО12 в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени не выявлены как для схемы «софосбувир/ледипасвир ± рибавирин» ($p = 0,629$), так и «софосбувир + даклатасвир ± рибавирин» ($p = 1$).

Выводы. Противовирусное лечение хронической ВГС-инфекции схемами «софосбувир/ледипасвир ± рибавирин» и «софосбувир + даклатасвир ± рибавирин» характеризуется высокой эффективностью во всех исследуемых группах, которая в данном исследовании составила более 97%. Цирроз печени не являлся негативным предиктором достижения УВО12: при лечении любой из приведенных схем у пациентов с циррозом печени частота достижения УВО12 составляла 98,3%.

33 | Выявление серологических маркеров вируса гепатита E среди населения Вьетнама

Личная Е.В.¹, Pham Thi Ha Giang², Nguyen Tran Tuan³, Bui Thi Thanh Nga², Bui Thi Lan Anh², Vo Viet Cuong², Дмитриев А.В.^{4,5}, Калинина О.В.^{1,6}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

² Joint Russian-Vietnamese Tropical Science and Technology Center, Hanoi, Vietnam

³ Ha Giang CDC, Ha Giang, Vietnam

⁴ Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

Актуальность. По оценкам ВОЗ, ежегодно около 20 млн человек заражаются вирусным гепатитом E (ГЕ). Данная инфекция имеет повсеместное распространение, однако выделяют районы с более высокой (страны Восточной и Южной Азии, Африки, Латинской Америки) и низкой (промышленно развитые страны) эндемичностью. ГЕ представляет высокие риски для беременных женщин, особенно во втором и третьем триместре, с возможной летальностью до 20–25%. Серологический мониторинг за ВГЕ-инфекцией среди различных групп населения будет способствовать внедрению целевых профилактических мероприятий.

Цель исследования: изучить распространенность серологических маркеров к вирусу ГЕ среди жителей высокогорной провинции Hà Giang Вьетнама.

Материал и методы. Исследованы образцы крови, полученные от 520 условно здоровых сельских жителей (мужчин – 151, женщин – 369) в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст – $43,9 \pm 1,18$ года), проживавших в семи небольших коммунах провинции Hà Giang, расположенной в горах северной части Вьетнама на границе с Китаем и являющейся одной из малонаселенных провинций страны с характерным этническим составом населения. В нашем исследовании большая часть обследованных принадлежала к этническим группам Tay (58,7%) и Hmong (18,7%). Национальные меньшинства также были представлены: Giay (5,2%), Dao (5%), Kinh (5%), Nung (3,5%) и другие менее 1%. В зависимости от профессиональной деятельности жители были разделены на четыре группы: фермеры, учителя, медицинские работники и прочие (домохозяйки, полицейские и др.). Антитела класса IgG ВГЕ (анти-ВГЕ) определяли методом ИФА с использованием тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород, Россия). Границы доверительного интервала (95% ДИ) рассчитывали по методу Уилсона (Wilson).

Результаты. В целом наличие специфических анти-ВГЕ выявлено у 58,9% (95% ДИ 54,6–63,0) обследованных. Встречаемость анти-ВГЕ в возрастных группах 20–29 лет –



52,4% (95% ДИ 41,8–62,9), 30–39 лет – 60,0% (95% ДИ 51,1–68,3), 40–49 лет – 61,3% (95% ДИ 52,0–69,8), 50 лет и старше – 61,2% (95% ДИ 54,3–67,8). Следует отметить активное вовлечение в эпидемический процесс молодежи 18–19 лет – 25,0% (95% ДИ 8,9–53,2). Наличие анти-ВГЕ выявлено у 59,2% (95% ДИ 54,8–63,5) работников фермерских хозяйств, у 52,63% (95% ДИ 31,71–72,67) учителей, у 50,0% (95% ДИ 21,5–78,5) медработников, у 60,0% (95% ДИ 31,3–83,18) представителей других специальностей.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности ГЕ среди сельских жителей провинции Hà Giang с вовлечением в эпидемический процесс населения всех возрастных групп, что может быть обусловлено особенностями уклада жизни. Работа демонстрирует необходимость продолжения исследования и требует расширения количества наблюдений.

34 | Анализ Т-клеток памяти у пациентов с хроническим гепатитом С и криоглобулинемией в зависимости от стадии фиброза печени

Лукашик С.П.¹, Нижегородова Д.Б.^{2,3}, Иванчик Г.И.², Игнатович Т.В.², Карпов И.А.¹, Зафранская М.М.^{3,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь,

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

³ Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова

Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность хронического гепатита С (ХВГС) обусловлена широким распространением, перестройкой в цирроз (ВГС-ЦП) и рак печени, формированием смешанной криоглобулинемии (КГЕ) и васкулита. Многочисленными исследованиями доказано, что ключевую роль в патогенезе и исходе заболевания играют антиген-специфические CD4+ и CD8+ Т-клетки.

Цель исследования: провести анализ состава Т-клеток памяти у пациентов с ХВГС, криоглобулинемией и васкулитом на разных стадиях фиброза печени.

Материал и методы. В исследование включено 18 пациентов (4 мужчин и 14 женщин, средний возраст – 52,0 (42,2–57,7) года) с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ: с ХВГС – 13 пациентов, с ВГС-ЦП – 5 пациентов. У 9 пациентов наблюдались клинические признаки КГЕ васкулита (КГЕВ). Группу сравнения составили 23 здоровых донора (11 мужчин и 12 женщин, средний возраст – 37,0 (32,2–48,5) лет). Диагноз устанавливался на основании клинико-anamnestических данных, наличия в крови антител и РНК ВГС, криоглобулинов. Стадия фиброза определялась методом эластографии.

Выполнялось иммунологическое исследование (метод проточной цитофлуориметрии). Основные популяции Т-клеток памяти определяли как: CD3+CCR7+CD45RO+ – Т-клетки центральной памяти (СМ), CD3+CCR7-CD45RO+ – Т-клетки эффекторной памяти (ЕМ), CD3+CCR7-CD45RO- – терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (ТЕМРА). Наивные Т-клетки памяти экспрессировали фенотип CD3+CCR7+CD45RO-. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты. Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие корреляционной связи между количеством клеток памяти и фиброзом печени (R_s от -0,1 до 0,25, r от 0,15 до 0,8 соответственно) у пациентов с ХВГС. При сравнении процентного состава Т-клеток в зависимости от стадии фиброза были получены следующие результаты: наивные CD3+ Т-клетки памяти составили 21,85 (12,70–35,80) и 31,10 (26,68–36,86)%, $p = 0,84$; СМ CD3+ Т-клетки – 6,20 (5,50–9,90) и 14,90 (3,26–15,50)%, $p = 0,70$; ЕМ CD3+ Т-клетки – 19,80 (17,10–32,50) и 12,92 (12,10–39,10)%, $p = 0,56$; ТЕМРА Т-клетки – 42,10 (31,90–51,00) и 32,02 (22,00–32,80)%, $p = 0,38$ соответственно.

Выводы. Полученные результаты согласуются с многочисленными данными, показывающими, что развитию хронического воспаления и фиброза при хроническом гепатите С способствует продукция провоспалительных цитокинов антиген-специфическими Т-клетками, инфильтрирующими печень, а не прямой цитопатический эффект последних.

35 | Характеристика субпопуляционного состава Т-клеток памяти у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, протекающей с криоглобулинемией и васкулитом

Лукашик С.П.¹, Нижегородова Д.Б.^{2,3}, Иванчик Г.И.², Игнатович Т.В.², Карпов И.А.¹, Зафранская М.М.^{3,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

³ Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), обусловлена широким распространением и неблагоприятными исходами. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию (КГЕ) и васкулит, что делает проблему одной из важных в клинической медицине.



Цель исследования: оценить субпопуляционный состав Т-клеток памяти у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, протекающей с КГЕ и васкулитом.

Материал и методы. В исследование включено 18 пациентов (4 мужчин и 14 женщин, средний возраст – 52,0 (42,2–57,7) года) с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ: с хроническим гепатитом С – 13 пациентов, с циррозом печени – 5 пациентов. У 9 пациентов наблюдались клинические признаки КГЕ васкулита (КГЕВ). Группу сравнения составили 23 здоровых донора (11 мужчин и 12 женщин, средний возраст – 37,0 (32,2–48,5) лет). Диагноз устанавливался на основании клинико-anamnestических данных, определения в крови антител к ВГС и РНК ВГС. Стадия фиброза определялась результатами эластографии. Выполнялось иммунологическое исследование (метод проточной цитофлуориметрии), определялись криоглобулины. Материалом явились образцы цельной венозной крови. Основные популяции Т-клеток памяти определяли как: CD3+CCR7+CD45RO+ – Т-клетки центральной памяти (СМ), CD3+CCR7-CD45RO+ – Т-клетки эффекторной памяти (ЕМ), CD3+CCR7-CD45RO- – терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (TEMRA). Наивные Т-клетки памяти экспрессировали фенотип CD3+CCR7+CD45RO-. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты. Проведенный анализ субпопуляционного состава Т-клеток памяти у пациентов с хронической ВГС-инфекцией продемонстрировал тенденцию к увеличению количества TEMRA CD3+ Т-клеток у пациентов с КГЕВ (50,3 (32,8–57,1)%) по сравнению с пациентами без КГЕВ (31,9 (22,0–35,7)%, $p = 0,07$) и статистически значимое увеличение TEMRA CD8+ лимфоцитов с одновременным выраженным снижением количества наивных CD8+ Т-клеток.

Выводы. В результате проведенного исследования выявлены изменения в соотношении субпопуляционного состава CD8+ клеток памяти у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, что может свидетельствовать о несостоятельности антиген-специфического ответа CD8+ Т-клеток, приводить к сохранению репликационной активности вируса в В-лимфоцитах и формированию КГЕ и КГЕВ.

36 Сравнительный анализ лабораторных методов в диагностике вирусных гепатитов В и С

Луханина Е.М.

Медицинский колледж Медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород

Актуальность. По данным ВОЗ, смертность от вирусных гепатитов (ВГ) сопоставима со смертностью от туберкулеза, малярии и ВИЧ. Социальную значимость приобрели вирусные гепатиты В, С, D. По данным ВОЗ, в мире насчитываются более 300 млн носи-

телей вируса гепатита В (ВГВ) и более 500 млн носителей вируса гепатита С (ВГС). По своим медицинским и социально-экономическим характеристикам ВГ входят в десятку наиболее распространенных инфекционных болезней населения современной России.

Цель исследования: выявить особенности лабораторной диагностики вирусных гепатитов.

Задачи исследования: 1) проанализировать особенности лабораторной диагностики вирусных гепатитов; 2) провести лабораторные исследования, сделать выводы.

Объект исследования: пациенты, обследованные на наличие маркеров вирусных гепатитов.

Предмет исследования: данные лабораторных исследований.

Методы исследования: 1) научно-теоретический анализ; 2) статистический; 3) лабораторно-диагностический. Исследование проводилось в клиничко-диагностической лаборатории ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода». Было обследовано методом ИФА 1709 человек на наличие маркеров ВГВ и ВГС. Исследование проводилось на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит». Из 1709 обследованных 920 мужчин и 789 женщин. Возрастной состав: от 18 до 60 лет – 1352 человека, от 60 лет и старше – 357 человек.

Результаты. У 23 человек (1,3%) был обнаружен HBsAg-положительный маркер ВГВ, у 76 человек (4,4%) были обнаружены антитела к ВГС – АНТИ-НСV. Полученные результаты не противоречат среднестатистическим данным. Согласно статистике, при скрининговом обследовании пациентов положительные результаты ВГС наблюдаются в 4–4,5 раза чаще, чем положительные результаты ВГВ, что объясняется массовой вакцинацией населения против гепатита В. Для подтверждения положительных результатов вирусных гепатитов В и С использовались наборы реактивов ИФА: HBsAg-подтверждающий тест и АНТИ-НСV-СПЕКТР-GM. Всем пациентам с положительным результатом HBsAg был проведен подтверждающий тест. У всех 23 человек подтвердился положительный результат. Также всем пациентам с положительным результатом гепатита С был проведен подтверждающий тест АНТИ-НСV-СПЕКТР-GM. У всех 76 человек также подтвердился положительный результат. Кроме ИФА-обследования некоторым пациентам был проведен экспресс-анализ на вирусные гепатиты В и С («Вектор-Бест»). Всего было обследовано 212 пациентов. Среди них положительных результатов гепатита В – 1 (0,5%), положительных результатов гепатита С – 14 (6,6%). При проведении подтверждающих тестов были получены следующие результаты: подтвердился положительный результат гепатита В в 100% случаев, гепатита С – в 91% случаев.

Выводы. Наиболее информативными и достоверными методами при диагностике вирусных гепатитов являются иммунологические методы. При проведении исследований экспресс-методами велика доля ложноположительных результатов ВГС (2,2%) и ложноотрицательных результатов ВГВ (0,8%).



37 Заболеваемость гепатитом D в Республике Дагестан

Магомедова С.А., Арбулиева Е.А., Тагирова З.Г.

Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала

saniyat-magomedova@yandex.ru

Хронический гепатит D (ХГД), несмотря на то что в большинстве регионов России встречается редко (менее 10% от всех больных ХГВ), является одним из самых тяжелых в связи с неблагоприятным течением и исходами инфекционного процесса и низкой эффективностью существующей противовирусной терапии.

Целью нашего исследования был анализ заболеваемости хроническим гепатитом В с дельта-агентом в Республике Дагестан (РД).

Материал и методы. Проанализированы истории болезни больных гепатитом D, госпитализированных в Республиканский центр инфекционных болезней за 2017–2019 гг., а также использованы данные из форм Государственной статистической отчетности за анализируемый период.

Результаты. На диспансерном учете по поводу ХВГВ по РД на 01.01.2019 состоит 2291 пациент, в том числе 66 детей. Из них доля больных ХВГВ, инфицированных вирусом гепатита дельта, составила 5,3% (121 пациент), в том числе двое детей (1,7%). В 2017 г. было зарегистрировано 166 новых случаев хронического гепатита В, в 2018 г. – 166 случаев. Из 166 заболевших прививочного возраста были 158 человек, из них привиты против гепатита В 39 (24,7%). Эпидрасследованием установлен предполагаемый путь заражения ХВГВ: в 53 (31,9%) случаях – парентеральный путь передачи, в 3 (1,8%) – контактно-бытовой, в 4 (2,4%) – вертикальный, в 3 (1,8%) – половой; в 103 (62%) случаях путь передачи не установлен.

В отдельных районах республики (Кайтагский, Дербентский и Хасавюртовский) процент коинфицирования В и D достигает 10–15%, что позволяет отнести их к районам с умеренной эндемичностью. Анализ 120 историй болезни больных хроническим гепатитом В с дельта-инфекцией показал, что гепатит регистрируется в основном у мужчин трудоспособного возраста. Наибольший процент приходится на возраст от 25 до 45 лет. По нашим данным, стадия цирроза печени была установлена у 53% больных. В настоящее время в незамедлительной трансплантации печени нуждаются 10 больных. Наличие семейных очагов, в которых количество членов, инфицированных вирусом гепатита D, составляет от 2 до 4 человек, тоже представляет интерес в связи с тем, что течение болезни протекает по-разному – от бессимптомного носительства до развития цирроза печени.

Таким образом, заболеваемость хроническим гепатитом В с дельта-агентом в РД достаточно высокая и, по-видимому, будет увеличиваться из-за активно проводи-

мой работы по его выявлению. Пациенты в ближайшее время будут обследованы по алгоритму согласно приказу о маршрутизации. Заболеваемость также растет из-за отказов от вакцинации против гепатита В. Таким образом, проблемы, существующие на сегодняшний день, связаны не только с медицинской, но и социальной сферой.

38 | Процедура отстранения от донорства и выбраковки компонентов крови в случае положительных результатов на маркеры вирусных гепатитов В и С

Мальшева Д.С., Голосова С.А., Чететкин А.В.

Центр крови Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

Актуальность. Трансфузия компонентов крови является неотъемлемым элементом высокотехнологичной специализированной медицинской помощи пациентам. Особое внимание в обеспечении инфекционной безопасности и качества компонентов крови уделяется отбору доноров, при этом его важным аспектом является сохранение донорского ресурса и недопущение неправомерного отстранения от донорства.

Цель исследования: разработать процедуру отстранения от донорства и выбраковки компонентов крови в случае положительных результатов на наличие возбудителей гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ).

Материал и методы. Проведен анализ результатов лабораторного исследования доноров на маркеры вирусов гепатита С и гепатита В в Центре крови ФМБА России за 2013–2015 гг. Для диагностики поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование образцов крови на наличие нуклеиновых кислот гепатитов В и С проводилось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и транскрипционно-опосредованной амплификации (РМА) в режиме реального времени в мультиплексном формате (NAT-тестирование).

Результаты. За указанный период времени на маркеры ГТИ было исследовано 104 949 образцов донорской крови. Проведен анализ встречаемости положительных результатов исследований ИФА в первичной постановке, при повторном скрининге и в подтверждающем тесте. Выработана тактика повторного обследования донора не ранее чем через 6 месяцев в случае отрицательного результата ИФА в подтверждающем тесте. При анализе результатов повторного обследования была вновь выявлена повышенная реактивность в ИФА: анти-ВГС – у 55% доноров, HBsAg – 47%. При этом стоит отметить, что из 73 образцов, подвергнутых повторному обследованию, все были отрицательны в подтверждающем тесте. Также во всех случаях повторного тестирования при ПЦР- и РМА-исследованиях нуклеиновые кислоты возбудителей ГТИ



не обнаружены. Данные повторного тестирования доноров позволяют расценивать характер повышения реактивности в первичном скрининге как неспецифический.

Выводы. На основании проведенного исследования в практику учреждения был введен алгоритм отстранения от донорства и выбраковки заготовленной продукции в зависимости от результатов повторного исследования и подтверждающего теста. Данный алгоритм реализован в автоматизированной информационной системе трансфузиологии в настройках для Центра крови. В случае отрицательных результатов подтверждающего теста и NAT-тестирования рекомендовано проводить повторное обследование донора не ранее чем через 6 месяцев для решения вопроса о дальнейшем допуске к сдаче крови и ее компонентов.

39 | **Эпидемиологические и популяционно-генетические показатели распространения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, среди населения Азербайджанской Республики**

Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Джамаладинов М.М., Гулиева А.А.

Национальный центр онкологии, Республиканская противочумная станция, Азербайджанский медицинский университет, Центр общественного здравоохранения, г. Баку, Азербайджан

В 2017 г. было проведено серологическое обследование на маркеры инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) крови более 270 тыс. условно здоровых жителей восьми крупных городов Азербайджана в возрасте 18–60 лет. Оказалось, что поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) и антитела к ВГС (anti-HCV) выявились в среднем с частотой 1,09 и 2,01% соответственно. Намереваясь охарактеризовать циркулирующие в стране популяции ВГВ и ВГС, мы приводим результаты проведенного нами дополнительного серологического и молекулярного исследований, содержащих ВГВ или/и ВГС образцов крови, полученных у лиц, обратившихся в Комиссию Минздрава Азербайджана с целью безвозмездного выделения им противовирусных препаратов. Так, было исследовано 2895 сывороток, содержащих HBsAg, и 7441 сыворотка, в которой были выявлены anti-HCV, – всего 10 336 сывороток. Оба маркера были выявлены в 170 (1,6%) сыворотках. Во всех HBsAg-позитивных сыворотках была выявлена ДНК ВГВ: при ее генотипировании выяснилось, что ВГВ принадлежал к генотипу D в 2701 (93,3%) сыворотке и к генотипу A – в 194 (6,7%). При этом в 2342 (80,9%) сыворотках был выявлен «дикий» вариант (полноценный в отношении способности экспрессировать все три антигена ВГВ), в 405 (14,0%) сыворотках ВГВ принадлежал к HBeAg-негативному варианту, а в 148 (5,1%) сыворотках – к HBeAg-негативному варианту. И наконец, в 121 (4,2%) сыворотке наряду с HBsAg были выявлены и ан-

титела к вирусу гепатита D. Из всех содержащих anti-HCV сывороток вирусная РНК была обнаружена лишь в 5274 (70,9%) сыворотках. Данный факт мы связали с тем, что 2167 (29,5%) сывороток принадлежали реконвалесцентам гепатита С, в крови которых уже произошла спонтанная элиминация ВГС. Далее мы определили генотипы ВГС в исследованных изолятах. Так, ВГС относился к генотипу 1 в 3886 (69,9%) сыворотках, к генотипу 2 – в 474 (9,0%) и к генотипу 3 – в 1114 (21,1%) сыворотках.

40 | Эволюция и распространение вируса гепатита В у коренного населения Сибири: подходы к реконструкции

Мануйлов В.А.

*Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи,
г. Москва*

Актуальность. Высокая вариабельность ДНК-генома вируса гепатита В (ВГВ) позволяет выделить как минимум 10 генотипов и не менее 34 субгенотипов этого возбудителя. Это дает возможность картировать встречаемость различных типов патогена в географических и этнических группах населения, изучая долговременные пути распространения ВГВ и предсказывая развитие эпидемиологической ситуации.

Цель исследования: определить генетическое разнообразие ВГВ в малочисленных группах коренного населения Сибири (алтайцы, казахи, тувинцы, ханты, коми, долганы, нганасаны, буряты, якуты, чукчи и др.) в сравнении с городским населением России.

Материал и методы. Для этого при помощи филогенетических методов исследовали 345 оригинальных последовательностей ДНК ВГВ, полученных от представителей коренного населения, и 200 – от городских жителей.

Результаты (все описываемые различия являются статистически значимыми). 1. Объединенные группы городского и коренного населения существенно отличаются: в первой преобладает субгенотип ВГВ D2 (48%), во второй – D3 (33%). Из числа минорных субгенотипов у городского населения выражена доля A2 (17%), у коренного – C2 (13%). 2. Отдельные группы коренного населения, даже проживающие в географически близких областях, отличаются по встречаемости субгенотипов ВГВ, что говорит об их эпидемиологической разобщенности. Так, у алтайцев и казахов Республики Алтай преобладают разные субгенотипы – D3 (76%) и D1 (89%) соответственно; у тувинцев – D1 (100%); у хантов и коми ЯНАО – D2 (54%); у долган и нганасан Таймыра – D1 (68%) с выраженной долей C2 (19%); у бурят – D3 (40%); у якутов – D2 (48%) и A2 (29%); у чукчей – D3 (51%) и C2 (27%). 3. Показана гомология сибирских последовательностей ДНК ВГВ субгенотипа A2 с восточноевропейскими



изолятами; D1 – с изолятами из Монголии, Ирана и Турции; D2 – с российскими (городскими) изолятами. 4. Ветвь сибирского субгенотипа D3 является в значительной мере изолированной и включает лишь единичные изоляты из Монголии, Индии и Ирана (что скорее говорит о встречном заносе предковых изолятов из Сибири в эти страны). Субгенотип C2 в Сибири также образует обособленную кладу, не включающую изоляты из Юго-Восточной Азии – основной эндемичной зоны для генотипа С. При этом изоляты субгенотипа C2, полученные на Чукотке и на Таймыре, являются близкородственными, что не исключает существование миграционных потоков между этими отдаленными регионами.

Выводы. Поскольку инфекция ВГВ в историческом смысле является для территории современной России завозной и с учетом того, что существующее этническое разнообразие Сибири сформировалось в результате многочисленных миграционных волн (следует упомянуть как минимум крупные миграции древнемонголоидных, уральских (угорских) и тюркоязычных племен, а также русского населения, происходившие в разное время), можно предположить, что и выявленное генетическое разнообразие ВГВ является результатом миграционных процессов. Так, субгенотип D1, вероятно, был привнесен в Сибирь относительно недавно тюркоязычными племенами, а D2 и A2 – русскими поселенцами. Субгенотипы же D3 и C2, очевидно, циркулируют в Сибири настолько давно, что успели обособиться в отдельные клады, и, возможно, их носителями были древние монголоидные и угорские жители этой территории. Полученные данные важны для понимания механизмов глобальной эволюции ВГВ.

41 | Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы

Михайлов М.И.

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

Проблема вирусных гепатитов близка к решению. Принятая ВОЗ в 2016 г. «Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг.» поставила задачу и определила пути ее решения – эффективное использование вакцин против гепатитов А (ГА) и В (ГВ); внедрение современных методов лабораторной диагностики и высокоэффективных методов терапии; широкое внедрение достижений в профилактике и лечении вирусных гепатитов и др. Разработка такой программы стала возможной благодаря полученным новым фундаментальным знаниям о природе вирусных гепатитов, что позволяет решить эту амбициозную задачу. Однако, на наш взгляд, целесообразно прислушаться к высказыванию Бернарда Шоу на обеде в честь

Альберта Эйнштейна (Лондон, 28 октября 1930 г.): «Наука не способна решить одну задачу, не поставив при этом еще десять».

Несомненно, реализация программы по контролю за вирусными гепатитами в России, основанная на современных научных знаниях и реалиях эпидемического процесса, позволит решить задачу по контролю над этим заболеванием. Однако на этом пути возникают новые проблемы.

В сообщении рассматриваются некоторые актуальные проблемы в совокупности с собственными данными. К этим проблемам могут быть отнесены: возможность широкого распространения вируса гепатита А среди отдельных групп населения (вспышка ГА в США 2017–2018 гг.); межвидовой переход ВГЕ от животных к человеку; проблемы, возникшие при реализации программ массовой вакцинации против ГВ (вакцинный аудит); история и особенности циркуляции вируса гепатита D на различных территориях; распространение мутантных форм вируса гепатита С, обладающих лекарственной резистентностью к препаратам прямого действия (безынтерфероновая терапия).

Получение новых знаний по вышеперечисленным проблемам необходимо для успешной реализации программ по контролю за вирусными гепатитами.

42 | Иммунотропные эффекты двух различных программ антивирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом В

Нагиева Н.М., Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Алиева Р.А.

Центральная больница нефтяников, Национальный центр онкологии, НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. Эйвазова, г. Баку, Азербайджан

Актуальность. Терапевтическое действие препаратов альфа-интерферонов (ИФН) при хроническом гепатите В (ХГВ) трактуется как результат кумуляции их прямого противовирусного действия и иммуностимулирующей активности. Однако реальная значимость последней в реализации терапевтической активности препаратов ИФН еще объективно не оценена, так как они оказывают на иммунную систему ряд плейотропных эффектов, часть из которых не может считаться стимуляционными.

Цель исследования: сравнить у больных ХГВ характер влияния рекомбинантного ИФН (Роферон-А) и пегилированного ИФН (Пегасис) на показатели иммунограммы.

Материал и методы. Было проведено иммунологическое исследование образцов крови 40 больных ХГВ, из которых половина получила инъекции Роферона-А по 6 млн МЕ трижды в неделю, а другая половина еженедельно получала инъекции Пегасиса в дозе 180 мкг. Исследование проведено с помощью лазерного проточного цитометра



BD FACS Canto II, определявшего в крови процентное содержание иммуноцитов: CD3 (пул Т-лимфоцитов); CD4 (Т-хелперы); CD8 (Т-супрессоры); CD19 (В-лимфоциты) и CD16/56 (NK-лимфоциты). Исследование проводилось дважды – до начала лечения и спустя месяц после его начала.

Результаты и обсуждение. Оба препарата оказали определенное иммуотропное влияние, и через месяц после терапии у большинства пациентов в иммунограммах было отмечено умеренное повышение содержания CD4 и особенно CD16/56 и некоторое снижение CD19. Интересно, что эти изменения были более заметными у больных, которые получали Роферон-А, нежели у больных, которым вводили Пегасис. Это означало, что пегилированный препарат ИФН, обладая более выраженным противовирусным действием, оказывал менее выраженное иммуотропное действие. Возможно, что пегилирование ИФН повышает противовирусную активность модифицированных молекул ИФН и одновременно снижает их иммуотропную активность.

Выводы. Приведенные выше результаты показали, что изменения в иммунограмме больных ХГВ, получивших лечение по программе, включавшей пегилированный препарат ИФН, оказались менее выраженными, нежели у больных, получивших лечение по программе, которая включала рекомбинантный препарат ИФН.

43 | Определение распространенности маркеров вирусного гепатита Е среди доноров в выбранных регионах России

Обрядина А.П.

НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

Актуальность. В последние годы отмечено увеличение интереса трансфузиологов европейских стран к проблеме передачи вируса гепатита Е (ВГЕ, HEV) при переливании крови и ее компонентов. По оценкам ВОЗ, ГЕ в 2015 г. стал причиной приблизительно 44 тыс. смертей (3,3% смертности от вирусного гепатита). Эта проблема является актуальной и для нашей страны. За последние годы опубликованы отдельные исследования о распространенности маркеров ГЕ-инфекции в некоторых регионах страны. Однако имеющиеся данные не отражают интенсивность циркуляции ВГЕ в донорской популяции по России в целом, что требует проведения более широкомасштабных исследований в отношении данной инфекции.

Цель исследования: оценить распространенность ГЕ-инфекции на территории России.

Материал и методы. Проведено масштабное серологическое исследование 5937 образцов сывороток крови от первичных и кадровых доноров в возрасте от 18 до 67 лет, собранных методом случайной выборки из десяти регионов РФ в 2018–2019 гг. Все

обследованные лица были аттестованы на месте забора крови методом ИФА на маркеры классических гематрансмиссивных инфекций: антиген р24 вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) и антитела к вирусу иммунодефицита человека типов 1 и 2, поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, антитела к бледной трепонеме. Лабораторное исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M», предназначенных для специфического выявления антител против ВГЕ (анти-ВГЕ) в сыворотке и плазме.

Результаты. Установлено, что более 60% обследованных доноров являлись мужчинами. Возрастная структура характеризовалась преобладанием молодых лиц, относящихся к возрастным группам 20–29 и 30–39 лет. В среднем по Российской Федерации антитела к ВГЕ класса G обнаружены в 3,7% обследованных образцов, в то время как антитела класса M встречались в 1,5 раза реже. Вместе с тем частота обнаружения анти-ВГЕ IgM и IgG среди донорской популяции была неоднородной и варьировала в зависимости от региона проведения исследования. Показано, что среди всех анти-ВГЕ-позитивных лиц преобладали кадровые доноры.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об активности эпидемического процесса ГЕ среди донорской популяции в РФ и определяют возможность трансфузионной передачи вируса, представляя несомненный интерес для отечественной службы крови. Лабораторное исследование донорской крови на любой патоген является особенно важным, когда существуют конкретные группы реципиентов, подверженные гематрансфузионному риску заражения данной инфекцией. В настоящее время подверженными риску инфицирования ВГЕ считаются реципиенты продуктов крови, трансплантации органов и гемопоэтических стволовых клеток и другие пациенты с иммуносупрессией. У данной группы реципиентов ГЕ-инфекция протекает тяжелее и более чем у 60% инфицированных приводит к развитию хронического гепатита.

44 | Особенности медсестринского ухода за больными вирусными гепатитами

Павленко Н.И.

Севастопольский медицинский колледж им. Жени Дерюгиной, г. Севастополь

Актуальность. Снижение инфекционной заболеваемости является важнейшей частью охраны здоровья населения, в свою очередь составляющей один из основных приоритетов государственной политики. Известно, что качественный медсестринский уход за пациентами с вирусными гепатитами играет большую роль в процессе скорейшего выздоровления пациентов и дальнейшей реабилитации.



Цель исследования: оценить особенности и роль медицинской сестры при уходе за больными вирусными гепатитами.

Материал и методы. В ходе исследования на базе инфекционного отделения была произведена курация 10 пациентов с диагнозом «вирусный гепатит». Проведено медсестринское обследование пациентов, выявлены нарушенные потребности и соответствующие проблемы; сформулированы медсестринские диагнозы; составлены планы медсестринских вмешательств (независимых и зависимых); проведен медсестринский процесс.

Результаты. Выявлены основные настоящие и потенциальные проблемы пациентов с вирусными гепатитами. Настоящие проблемы: физиологические – боль в правом подреберье, тошнота, потеря аппетита, зуд кожи, слабость, быстрая утомляемость; психологические – опасение за здоровье близких; неверие в положительный исход лечения; дефицит знаний о сущности заболевания, проявлениях, правилах самоухода, мерах профилактики; социальные – боязнь разглашения диагноза; боязнь потерять работу из-за поставленного диагноза. Потенциальные проблемы пациента: риск хронизации вирусного гепатита, риск истощения вследствие отказа от еды, риск отказа от лечения; депрессия.

Выводы. Медицинская сестра вносит большой вклад в помощь пациентам, что отражено в высокой результативности разработанных сестринских планов. Медицинской сестре следует помнить о важности грамотной сестринской помощи больным вирусными гепатитами, поскольку именно сестринская помощь во многом определяет успешность лечения и исход заболевания. Кроме того, в помощи и консультации медицинской сестры нуждаются и родственники больных с вирусными гепатитами. Безусловно, медицинская сестра обязана участвовать в санитарно-просветительской работе среди населения, информируя и восполняя пробелы в знаниях о таких распространенных заболеваниях, как вирусные гепатиты. Именно поэтому медицинская сестра должна обнаруживать исчерпывающие знания о данном заболевании, быть способной понятно доносить их до пациентов, их родственников и населения в целом.

45 | Гепатит E в Белгородской области

Поляков А.Д.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

Актуальность. Сегодня накоплен значительный объем знаний о гепатите E (ГЕ). Сложилось научно обоснованное понимание, что при ГЕ существуют два принципиально разных эпидпроцесса, которые характерны для регионов с жарким (гиперэндемичных) и умеренным (эндемичных и неэндемичных) климатом. На гиперэндемичных

территориях циркулируют 1-й и 2-й генотипы вируса ГЕ (ВГЕ), где его основным источником являются больные люди. В отличие от этого на эндемичных и неэндемичных территориях циркулирует вирус 3-го и 4-го генотипов. Причем источником их циркуляции наряду с больными людьми служат животные (прежде всего поросята в возрасте от 60 до 150 дней).

Основной механизм передачи ВГЕ – фекально-оральный, который может реализоваться водным путем (вызывая крупные водные вспышки на гиперэндемичных территориях); алиментарным путем – через пищевые контаминированные вирусом продукты (например, при употреблении сырой печени, мясных и морских продуктов без должной термической обработки, например корсиканской свиной сырокопченой колбасы, мидий). Существует предположение, что одним из возможных путей такой передачи может служить попадание вируса во внешнюю среду со свиноферм (например, со сточными водами) с последующим заражением людей. Длительное время считали, что ВГЕ 3-го или 4-го генотипа не может быть причиной возникновения вспышек. Однако на сегодняшний день зарегистрировано несколько вспышек ГЕ и в целом отмечается рост заболеваемости ВГЕ в индустриально развитых странах Европейского континента и в Австралии.

В Российской Федерации также наблюдается рост числа заболевших. Следует отметить, что с момента ввода официальной регистрации заболеваний, вызванных ВГЕ (2013 г.), в 2013–2014 гг. наибольшее количество больных (49) регистрировали в Белгородской области, что было связано с резким ростом заболеваемости ГЕ в этом регионе начиная с 2011 г. (88 случаев). В период с 2010 по 2018 г. среди населения Белгородской области было зарегистрировано 234 случая острого гепатита Е. Эти показатели являются самыми высокими в Российской Федерации. Белгородская область по результатам регистрации заболеваемости ГЕ и повышенной частоты обнаружения анти-ВГЕ является первым российским анклавом по ГЕ.

Насущная необходимость в защите населения Белгородской области от возможного инфицирования ВГЕ определяет актуальность работы.

Цель исследования: разработать комплекс противоэпидемических, гигиенических и ветеринарно-санитарных мероприятий, направленных на профилактику инфицирования гепатитом Е и снижение заболеваемости населения Белгородской области.

Материал и методы. Использовались сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2010–2018 гг. (форма государственной статистической отчетности № 1). Оценку динамики заболеваемости (в 2010–2018 гг.) гепатитом Е проводили по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области. Для социально-эпидемиологического анализа гепатита Е использовались карты эпидемиологического расследо-



вания, карты стационарного больного. Собранные образцы сывороток крови (всего 2482) от взрослого населения Белгородской области были исследованы на наличие анти-ВГЕ (классов IgG и IgM) методом иммуноферментного анализа (ИФА) по общепринятым методикам с использованием коммерческих диагностических тест-систем (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород).

Проведен отбор проб свиной печени ($n = 170$) на рынках Белгородской области; сточных вод от свиноферм в четырех районах (10 проб) и удобрений на их основе, полученных после ферментативной очистки на биогазовой установке «Лучки» (две пробы). Полученные образцы были исследованы на наличие РНК ВГЕ. Выявление РНК ВГЕ проводили в ОТ-ПЦР с вырожденными праймерами к консервативному участку открытой рамки, считывая 2 (ОРС2) ВГЕ. РНК ВГЕ выделяли методом экстракции фенол-хлороформом при помощи коммерческих наборов для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы крови ООО НПФ «ЛИТЕХ» и методом сорбции нуклеиновых кислот на мембране – QIAampViral RNA MiniKit (QIAGEN) в соответствии с инструкцией производителя. РНК/ДНК экстрагировали из образцов фекалий 244 поросят, собранных на фермах, расположенных в отдельных районах Белгородской области. Анти-ВГЕ и РНК ВГЕ определяли в лаборатории вирусных гепатитов Института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Результаты. Исследование фекалий, собранных от поросят на четырех фермах, показало наличие РНК-вируса гепатита Е на всех фермах. Сравнительный анализ результатов обнаружения РНК ВГЕ у поросят и частоты выявления анти-ВГЕ у жителей каждого конкретного района с уровнем регистрации числа больных ГЕ не выявил прямой зависимости. В Ивнянском районе, где расположена свиноферма с максимальным количеством выявленной РНК ВГЕ среди животных (49,5%), у населения не было зарегистрировано случаев острого ГЕ. Уровень выявления анти-ВГЕ составил 14,7%. В то время как в Белгородском районе за аналогичный период времени показатели обнаружения РНК ВГЕ у поросят и количество зарегистрированных случаев ГЕ у людей соответственно составили 7,3% и 65 случаев.

Высокий процент гомологичности (95–99%) последовательностей РНК вируса, выявленный при изучении изолятов от больных людей и поросят, свидетельствует об их близости, что подтверждает положение о резервуаре вируса гепатита Е у животных (свиней) и возможность его распространения среди людей.

Ранее было установлено, что в образцах печени свиней в возрасте забоя может быть выявлено наличие РНК ВГЕ. Кроме того, в сырокопченой колбасе, выпускаемой во Франции и Испании, был зарегистрирован позитивный результат. Было доказано, что употребление контаминированного продукта может привести к заражению гепатитом Е. Исходя из этого утверждения, мы провели исследование 170 образцов печени свиней, поступающих на реализацию в торговую сеть из различных районов

области. И ни в одной из них не обнаружили позитивного результата, что, возможно, связано с возрастом забоя свиней: элиминация вируса происходит до периода забоя. На основании этого можно предположить, что в Белгородской области алиментарный путь передачи человеку вируса гепатита Е от животных не имеет существенного значения. Однако обнаружение РНК ВГЕ в сточной воде одного из свиноводческих хозяйств свидетельствует о попадании вируса в окружающую среду, что может быть важным в понимании распространения гепатита Е в нашем регионе.

Выводы. Анализ заболеваемости ГЕ и определение частоты обнаружения анти-ВГЕ среди жителей Белгородской области, а также наличие высокого уровня циркуляции ВГЕ среди поголовья животных на свиноводческих фермах, расположенных на территории области, позволяет утверждать, что Белгородская область является эндемичной по гепатиту Е. Заражение ГЕ может происходить не только при употреблении в пищу термически не обработанных печени или мяса, но и при нарушениях технологии приготовления пищи. Зачастую равномерного теплового воздействия на весь кусок мяса не происходит, что может привести к сохранению ВГЕ, способного вызвать заболевание.

ГЕ обнаруживают непосредственно в мясных продуктах, изготовленных из инфицированного сырья. Отчеты из многих европейских стран, Америки, Африки и Азии отражают обнаружение гепатита Е в печени копытных животных, мясе и мясопродуктах, в основном в колбасах с печенью и без нее. Частота обнаружения колебалась от 3 до 38% всех испытанных образцов. Очевидно, что продукты питания, зараженные ВГЕ, являются основным источником ВГЕ для передачи человеку. С целью предотвращения передачи инфекции пищевыми продуктами необходимо обеспечить надлежащую технологическую обработку пищевых продуктов, инактивировать вирус. Эти меры могут включать соответствующую санитарную обработку продуктов перед употреблением в пищу, с одной стороны, и запрещение использования навоза и стоков от зараженных ВГЕ животных в поле, с другой стороны. В качестве альтернативы навоз также может быть инактивирован. Эти шаги, в дополнение к термической обработке воды, также уменьшат риск передачи ВГЕ через питьевую воду.

Более эффективный, но труднодостижимый способ предотвращения передачи ВГЕ от поросят людям – элиминация ВГЕ при производстве свинины.

Существует несколько способов достижения этого. Во-первых, путем отбора и разведения ВГЕ-негативных животных. Во-вторых, путем раннего отъема от свиноматки. Кесарево сечение, лишение молозива, перенос эмбрионов и, наконец, вакцинация или лечение противовирусными препаратами. Так как ВГЕ может передаваться с молоком и молозивом, раннее отнятие от груди может уменьшить передачу инфекции. Однако необходимо учитывать, что ВГЕ может передаваться через



плаценту. В этом случае перенос эмбриона может быть единственным способом предотвратить передачу.

Эффективные вакцины всегда являются лучшей защитой от вирусной инфекции. Поэтому вакцинация поросят позволит решить эту проблему. Важно отметить, что из-за чрезвычайно высокого товарооборота свинины в европейских странах вопрос элиминации ВГЕ в производстве свинины должен быть решен международным усилием. Основными мерами профилактики ВГЕ являются санитарно-гигиенические и ветеринарно-санитарные мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи возбудителя от животного человеку, и разработка вакцин с последующим применением их для создания коллективного иммунитета.

46 | **Клинический случай цирроза печени сочетанной этиологии: хронический вирусный гепатит G и неалкогольная жировая болезнь печени**

Притулина Ю.Г., Агапова Е.Г.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж

Актуальность. Вирус гепатита G в настоящее время является малоизученным, открытым относительно недавно. Остаются открытыми вопросы об оказании прямого гепатотоксического действия вируса, возможности инициировать аутоиммунные процессы, вопрос о том, где же происходит репликация вируса. Существуют данные о том, что вирус может персистировать в организме в течение длительного времени и в сочетании с другими вирусными гепатитами вызывать цирроз печени. В то же время, исходя из анализа литературных источников, представлено мало убедительных данных об эффективности противовирусных препаратов, особенностях течения заболевания у пациентов с сочетанием гепатита G и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Анализ клинических случаев персистенции гепатита G может быть использован для дальнейшего изучения данной нозологии.

Клинический случай. Пациентка М., 45 лет, выявлена при периодическом медицинском осмотре: отмечалось снижение тромбоцитов в общем анализе крови (минимальные значения $31 \times 10^9/\text{л}$). Предъявляла жалобы на повышенную утомляемость. Постоянное повышение трансаминаз, ГТТ до 1,5–2 раз от нормы. В анамнезе экстирпация матки, яичников по поводу цистаденомы крупных размеров, фиброзная мастопатия, эрозивный гастрит, хронический панкреатит. Гормонзаместительную терапию не получала, алкоголь не употребляет. ИМТ – 38–40. Консультирована гематологом, выставлен диагноз: тромбоцитопения без геморрагического синдрома на фоне патологии печени (цирроз неуточненный?). При обследовании инфекционистом выявлено ПЦР

РНК HGV положительно, исследованием на аппарате «Фиброскан» методом непрямой эластометрии определена эластичность печени, которая соответствует 65,2 КПа, соответствует стадии фиброза F4 по METAVIR. Исследование на маркеры гепатитов В, С, D, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, исследование печеночного аутоиммунного профиля показали отрицательные результаты. Был установлен диагноз: «Цирроз печени сочетанной этиологии: хронический вирусный гепатит G (РНК GBV положительно) и НАЖП, синдром портальной гипертензии. Аутоиммунная тромбоцитопения. Эрозивный гастрит. Хронический панкреатит. Ожирение 1–2-й степени. Нарушение углеводного обмена». Пациентке рекомендовано снижение массы тела до целевых показателей, пиоглитазон, урсодезоксихолевая кислота, витамины, глицирризиновая кислота, мочегонные, лактулоза, пентоксифиллин. Противовирусная терапия не проводилась в связи с выраженной тромбоцитопенией. Несмотря на проводимую терапию, снижения веса добиться не удалось. В течение четырех лет динамического наблюдения РНК вирусного гепатита G обнаружена (при повторном ежегодном исследовании).

Выводы. Сочетание хронического гепатита G и неалкогольной жировой болезни печени может являться причиной быстрого прогрессирования фиброза печени. Наличие выраженной тромбоцитопении свидетельствует о том, что вирус гепатита G может выступать триггером аутоиммунных процессов. При обследовании пациентов с гепатитами неясной этиологии важно проводить обследование на гепатит G.

47 | Моделирование инфекции вируса гепатита В в культуре клеток как инструмент испытаний новых противовирусных препаратов

Ряховский А.А.

НИИ «ХимРар», г. Химки

Актуальность. Вирусный гепатит В (ВГВ) остается одной из ведущих проблем медицины. Инфекционность ВГВ в 100 раз больше, чем ВИЧ. И несмотря на вакцинацию, 240–360 млн человек в мире заражены ХГВ. А смертность населения, вызванная ХГВ и сопутствующими заболеваниями (включая ГЦК и цирроз печени), оценивается в 800–900 тыс. человек в год. Важнейшей проблемой ХГВ является отсутствие терапевтических подходов для его полного излечения. Поэтому актуальна разработка новых агентов, действующих на различных этапах жизненного цикла ВГВ: от блокирования интернализации вирусных частиц в гепатоциты при распространении инфекции от клетки к клетке до нарушения функции белков вируса, участвующих в репликации и сборке вирусных частиц.



Цель исследования: разработать экспериментальную *in vitro* модель инфекции ВГВ, которую возможно использовать для скрининга на противовирусную активность библиотеки химических соединений.

Модель и методы. Для выполнения этой задачи необходимо использование простой, но релевантной модели инфекции ВГВ, в частности использование перевиваемой клеточной культуры, имитирующей функции печени, восприимчивой к ВГВ и способной после заражения поддерживать полный цикл репликации ВГВ. В качестве подходящей культуры выбрали линию гепатомы человека HepG2, для способности к инфицированию ВГВ стабильно трансфицированную геном НТСП. В качестве источника вирусных частиц выбрали линию гепатомы человека HepAD38, несущую стабильно интегрированный геном вируса ВГВ и секретирующую вирусные частицы в культуральную среду. В качестве маркера развития инфекции ВГВ выбрали иммуноферментный анализ концентрации НВеАг в культуральной среде, так как НВеАг не вносится с препаратом ВГВ и секретируется только при успешном развитии инфекции в культуре клеток. В ходе разработки модели инфекции ВГВ вначале подтвердили наличие репликации ВГВ в клетках HepG2/НТСП, зараженных препаратом ВГВ, выделенным из супернатанта HepAD38, и возможность детектировать НВеАг. Далее подобрали оптимальные условия инфицирования для проведения скрининга, а именно:

- показали прямую дозовую зависимость концентрации НВеАг в супернатанте от количества внесенного препарата ВГВ и от времени развития инфекции и выбрали минимально приемлемое количество препарата ВГВ и время;
- выбрали оптимальное количество вносимых в лунки клеток;
- показали возможность заражения клеток HepG2/НТСП препаратом ВГВ сразу после переноса в планшеты клеточной суспензии без ожидания прикрепления клеток, что позволяет сократить время скрининга без потери в эффективности развития инфекции;
- показали, что увеличение концентрации ДМСО до 2% при инфицировании не только не снижает выживаемость клеток, но и значительно увеличивает эффективность инфекции, поэтому эту концентрацию выбрали для добавления исходно растворяемых в ДМСО веществ. После подбора условий провели валидацию метода с множеством повторов контролей наличия и отсутствия развития инфекции ВГВ с имитацией добавления химических соединений. Величина z-фактора $(1-3 \times (\text{сумма } \sigma \text{ контролей}) / (\text{разница контролей}))$ составила 0,71 при требованиях к используемым в скрининге методам $> 0,4$.

Результаты. Таким образом, протестированы и выбраны оптимальные параметры и проведена валидация, показавшая пригодность разработанной экспериментальной *in vitro* модели инфекции ВГВ для скринирования библиотеки потенциальных ингибиторов развития инфекции ВГВ.

Проект выполняется в рамках гранта в форме субсидии Минобрнауки России по Соглашению от 26.09.2017 №14.579.21.0154, уникальный идентификатор проекта: RFMEFI57917X0154

48 Парентеральные вирусные гепатиты у коренного взрослого населения Республики Тыва

Сарыглар А.А.¹, Донгак С.О.¹, Исаева О.В.^{2,3}, Ильченко Л.Ю.^{2,4}, Михайлов М.И.^{2,3}

¹ Инфекционная больница, г. Кызыл, Республика Тыва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Актуальность. В настоящее время сохраняется актуальность проблемы вирусных гепатитов в связи с их широким распространением среди взрослого населения, развитием хронической инфекции с возможным исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Доступность противовирусной терапии (ПВТ) ограничена из-за ее высокой стоимости.

Цель исследования: проанализировать структуру парентеральных вирусных гепатитов у коренного взрослого населения Республики Тыва (РТ) и выделить когорту пациентов, нуждающихся в ПВТ.

Материал и методы. В 2018 г. в Консультативном кабинете (КК) состояло на учете 3087 человек с незначительным преобладанием женщин в возрасте 18–83 лет, 69% из них – лица не старше 50 лет, 33,7% пациентов КК – сельские жители. В одном случае был диагностирован острый гепатит В, успешно разрешившийся. Все пациенты обследованы с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов, включая серологические и молекулярно-биологические, УЗИ органов брюшной полости и фиброэластометрию.

Результаты. Среди пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) преобладали лица с вирусными гепатитами – 2787 (90,3%), ЦП установлен у 299 (8,7%) человек. Впервые хронический гепатит (ХГ) и ЦП выявили в 231/2787 (8,3%) и 33/299 (11%) случаях соответственно, что однозначно обусловлено низкой обращаемостью коренного населения за медицинской помощью. Основным этиологическим агентом ХЗП явился HBV (49%). HCV-инфекция установлена у 26,1% пациентов, HBV + HDV – у 23,8%, HBV + HCV – у 0,7% и HBV + HDV + HCV – у 0,2%. Для клинической картины ЦП у коренного взрослого населения характерны: длительное латентное течение, невысокий уровень цитолитических ферментов при активной репликации вирусов гепатитов, развитие портальной гипертензии, повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и быстрое прогрессирование печеночной энцефалопатии. ГЦК выявлена в 3,3% случаев. Летальность составила 5,9%, основной причиной которой явилась полиорганная недостаточность и ГЦК. Среди 53 беременных женщин



с наличием маркеров инфицирования впервые диагностирован ХГ в 16 (30,2%) случаях. Из них: у 12 женщин – ХГВ, у 3 – ХГ В+D и у 1 – ХГС. ПБТ с применением препаратов с прямым противовирусным действием проводилась лишь 4,3% ($n = 132$) пациентов. Из них ПБТ получали 80 человек с HCV-инфекцией, 16 – с HBV и 36 – с HBV + HDV. Все пролеченные с ХГС достигли УВО. У пациентов с коинфекцией HBV + HDV отмечено снижение репликативной активности HBV до неопределяемого уровня, репликация HDV сохранялась. Среди больных ЦП 184/299 (61,5%) нуждаются в трансплантации.

Выводы. Республика Тыва – эндемичный регион по распространенности гепатитов В и D. Высокая частота впервые установленного ХГ у беременных требует проведения вакцинного аудита среди женщин детородного возраста. ПБТ остается существенным экономическим бременем для здравоохранения. Целесообразно создание национальной программы по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи у коренного взрослого населения. Преобладание пациентов с декомпенсированным ЦП диктует необходимость организации отделения портальной гипертензии и центра органной трансплантации.

49 | **Защита новорожденных детей от гепатита В – первое поле битвы за вакцинацию**

Селина Д.Б., Игнатъева М.Е., Зяблова М.О., Сиволенко Е.Е., Султанов И.С., Михайлов М.И.

Медицинский институт Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород

Актуальность. Эффективность иммунопрофилактики признается на глобальном уровне. Благодаря вакцинации ежегодно во всем мире удается контролировать распространение инфекционных болезней. Однако, несмотря на принимаемые профилактические меры, фиксируется высокий уровень смертности в результате инфицирования вирусом гепатита В, в том числе у новорожденных.

Цель исследования: определить данные, характеризующие уровень своевременного охвата вакцинацией против гепатита В детей первого года жизни (первой, второй и третьей дозами) в различных регионах Российской Федерации. В соответствии с целью нами были поставлены следующие задачи: выявить фактические сроки вакцинации и количество привитых детей в первый год жизни первой, второй и третьей дозами; определить причины несвоевременного введения первой дозы новорожденным.

Материал и методы. Согласно логике исследования, для решения поставленных задач использовались статистические методы. Экспериментальной базой исследования были выбраны два региона, в которых запрашивалась информация о сроках вакцинации не менее 1000 детей в возрасте 1 года, проживающих на 10 административных

территориях (по 100 детей в каждой); 4 из них – в областном центре; 4 – в районных центрах и 2 – в сельской местности. В первом регионе нами были изучены данные о 2182, во втором – о 1000 новорожденных в возрасте до года.

Результаты. Установлено, что в срок до 24 часов жизни первую дозу получили соответственно 99 и 89% детей; вторую дозу (до полутора месяцев жизни) – 65 и 55%; третью (до года) – 92 и 91%. В первом регионе изучена работа 16 лечебно-профилактических учреждений и установлены факты равномерного и высокого охвата трехкратной вакцинацией в декретированные сроки. Во втором регионе при анализе восьми ЛПУ показатели охвата детей вакцинацией были несколько ниже, и в одной из центральных районных больниц показатели получились особенно низкими: первую дозу в течение 24 часов получали лишь 66% новорожденных, вторую – 16% и третью – 81%. Анализ данных по двум регионам выявил 83 случая отказа матерей от вакцинации в роддомах (2,6% от общего числа новорожденных) и 39 случаев отказа из-за медотводов (1,2% новорожденных), самыми распространенными из которых являлись недоношенность, неонатальная желтуха, гемолитическая болезнь. Кроме того, было установлено, что третью дозу не получили 8,3% детей, а 0,4% вообще не были привиты из-за отказа матерей.

Выводы. Фактическая информация о сроках, условиях вакцинопрофилактики в изученных регионах позволяет сделать вывод о том, что элиминация вируса гепатита В может основываться, во-первых, на максимальном охвате новорожденных детей вакцинацией в декретированные сроки; во-вторых, на внедрении государственной системы контроля соблюдения сроков вакцинации (вакцинный аудит); в-третьих, на повышении качества разъяснительной работы по уменьшению количества отказов от вакцинации среди родителей. Эти меры, на наш взгляд, позволят значительно минимизировать случаи инфицирования вирусом и сократить смертность среди новорожденных. Выполненная работа не претендует на полное исследование всех аспектов проблемы, выявляя необходимость продолжения исследования, например, зависимости количества привитых детей от места проживания – в областных, районных центрах и сельской местности.

50 | Анализ генотипического профиля ВГС в группе пациентов с хроническим гепатитом в Южном Вьетнаме (г. Хошимин, СРВ)

Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Семенов А.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Проблема хронической инфекции вирусного гепатита С (ХВГС), являясь общемировой, особенно остро стоит в отдельных регионах, в частности



в странах Юго-Восточной Азии. Ввиду малосимптомного течения заболевания ХВГС остается одной из главных причин смертности среди пациентов с хроническим поражением печени. Кроме того, высокая генетическая гетерогенность и изменчивость осложняют эпидемиологический контроль за вирусом гепатита С (ВГС).

Цель исследования: дать молекулярно-генетическую характеристику ВГС в группе пациентов с хроническим гепатитом из Южного Вьетнама (г. Хошимин).

Задачи: 1) оценить распространенность серологических маркеров ВГС в исследуемой группе; 2) определить частоту встречаемости молекулярно-биологических маркеров ВГС (РНК ВГС) в исследуемой группе; 3) охарактеризовать генотипическую структуру ВГС в исследуемой группе.

Материал и методы. Образцы плазмы крови 268 пациентов с предварительным диагнозом «хронический гепатит» обследовались на присутствие серологических (анти-ВГС) и молекулярно-биологических (РНК ВГС) маркеров. Для генотипирования ВГС была проведена амплификация с последующим секвенированием фрагмента региона NS5B с применением перекрывающихся пар праймеров, сконструированных согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту H77 (AF009606).

Результаты. С использованием иммунологических методов была показана распространенность антител к ВГС, соответствующая 29,1% ($n = 78$). Далее с применением молекулярно-биологических методов удалось подтвердить 85,9% анти-ВГС IgG-позитивных случаев ($n = 67$), что суммарно составляет 25% от исследуемой группы. В дальнейший анализ были вовлечены 48,4% полученных изолятов ($n = 31$). Результаты филогенетического анализа продемонстрировали принадлежность изолятов к двум генотипам – генотипу 1 (74,2%) и генотипу 6 (25,8%). Внутри генотипов были идентифицированы субгенотипы, с учетом чего геноварианты в группе представлены в следующем соотношении: 1a – 6,45%, 1b – 67,7%, 6a – 25,8%.

Выводы. Среди обследованных лиц с хроническим гепатитом были выявлены наиболее распространенный во всем мире генотип 1 и эндемичный для стран Юго-Восточной Азии относительно трудно идентифицируемый и малоизученный генотип 6. Показаны высокие частоты встречаемости серологических и молекулярно-биологических маркеров ВГС в обследованной группе, что свидетельствует о необходимости мониторинга с использованием современных методов для контроля эпидемиологической обстановки и выбора подходящей стратегии лечения. Масштабное исследование генотипов ВГС в Южном Вьетнаме позволит оценить пути распространения и время эволюционного разделения изолятов вируса.

51 | Распространенность геновариантов ВГВ среди пациентов с хроническим гепатитом (г. Хошимин, СРВ)

Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Семенов А.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

Актуальность. В мире насчитывается более 250 млн пациентов с хронической инфекцией вирусного гепатита В (ХВГВ). Подавляющее большинство ХВГВ в мире вызваны пятью из девяти генотипов (С, D, E, А и В). При этом их территориальное распределение неравномерно. В свою очередь клинические последствия инфекции ХГВ разнятся в зависимости от генотипа вируса. Необходимость выявления генотипов обусловлена их значительной ролью для контроля эпидемиологической обстановки и выбора подходящей стратегии лечения.

Цель исследования: дать молекулярно-генетическую характеристику вируса гепатита В (ВГВ) в группе пациентов с хроническим гепатитом из Южного Вьетнама (г. Хошимин).

Задачи: 1) оценить встречаемость серологических маркеров ВГВ; 2) проанализировать распространенность молекулярно-биологических маркеров ВГВ; 3) охарактеризовать генотипическую структуру ВГВ.

Материал и методы. В плазме крови 268 пациентов с ХГ выявляли серологические (HBsAg, анти-HBs IgG, анти-HBcor IgG) и молекулярно-биологические (ДНК ВГВ) маркеры. Детекцию ВГВ при низкой вирусной нагрузке проводили с использованием разработанной в Санкт-Петербургском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера методики, основанной на двухэтапной ПЦР. Для генотипирования ВГВ секвенировали область вирусного генома Pre-S1/Pre-S2/S.

Результаты. Распространенность серологических маркеров ВГВ составила: HBsAg – 67,5%, анти-HBs IgG – 69,0%, анти-HBcor IgG – 72,0%. Все HBsAg-позитивные случаи были подтверждены выявлением ДНК ВГВ. Методом выявления ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке ДНК ВГВ была обнаружена у 12 HBsAg-негативных пациентов, в частности у негативного по всем серологическим маркерам ВГВ пациента, и у 8 пациентов с предварительным диагнозом «хронический вирусный гепатит С». Последний факт представляется существенным, поскольку ввиду особенностей клинического течения коинфекции ВГВ/ВГС могут возникать трудности в идентификации возбудителей инфекционного процесса, а следовательно, и в подборе эффективного лечения. Таким образом, молекулярно-биологические маркеры ВГВ были выявлены у 193 (72,0%) пациентов из группы. Секвенирование нуклеотидных последовательностей проведено для 57 из 193 изолятов, в том числе 12 HBsAg-негативных и 45 HBsAg-позитивных, которые были отнесены к наиболее характерным для стран Юго-Восточной Азии генотипам



ВГВ В (80,7%) и С (19,3%). Нуклеотидные последовательности были классифицированы как: В4 – 68,4%, В2 – 12,3%, С1 – 19,3%. Показан высокий процент нуклеотидной идентичности субгенотипов у HBsAg-негативных и HBsAg-позитивных пациентов в группе.

Выводы. В исследованной группе пациентов HBsAg был выявлен в 67,5%, ДНК ВГВ – в 72,0% случаев. В рамках исследуемой группы продемонстрировано преобладание ВГВ генотипа В (80,7%) по сравнению с генотипом С (19,3%), а также выявлено филогенетическое сходство геновариантов ВГВ у HBsAg-позитивных и HBsAg-негативных пациентов. Учитывая высокую распространенность ВГВ в Южном Вьетнаме, представляется необходимым скринирование населения не только серологическими, но и молекулярно-биологическими методами как для своевременного выявления вируса, так и для корректной оценки эпидемиологического процесса в регионе.

52 | Серологические и молекулярно-биологические маркеры парентеральных гепатитов в группе пациентов с хроническим гепатитом в Южном Вьетнаме (г. Хошимин, СРВ)

Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Семенов А.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Вирусы гепатита В и С (ВГВ и ВГС), обладая высокой степенью генетической гетерогенности, успешно персистируют в популяции в форме хронической инфекции. Общность путей и механизмов передачи делает вероятность коинфекции ВГВ/ВГС достаточно существенной. От моноинфекции ее отличает особенно тяжелое клиническое течение заболевания, которому свойственны некоторые иммунологические особенности, приводящие к серьезным последствиям для пациента. Как в случае коинфекции, так и при хронической инфекции ВГВ вирусная нагрузка ВГВ может снижаться, что делает ДНК ВГВ не обнаружимой с использованием стандартных методик, также возможна элиминация некоторых/всех серологических маркеров ВГВ, обуславливающая невозможность диагностики с использованием иммунологических методов.

Цель исследования: оценить распространенность серологических и молекулярно-биологических маркеров парентеральных гепатитов в группе пациентов с хроническим гепатитом (г. Хошимин, СРВ). В соответствии с целью были поставлены следующие задачи: 1) определить частоту встречаемости серологических маркеров ВГВ и ВГС в исследуемой группе пациентов; 2) определить частоту встречаемости молекулярно-биологических маркеров ВГВ и ВГС в исследуемой группе пациентов.

Материал и методы. В исследование были включены образцы плазмы/сыворотки крови 268 пациентов с предварительным диагнозом «хронический гепатит», которые

были обследованы на присутствие серологических (анти-ВГС IgG, HBsAg, анти-HBs IgG, анти-HBcor IgG) и молекулярно-биологических маркеров (РНК ВГС, ДНК ВГВ). Дополнительно для всех образцов использовали разработанную в Санкт-Петербургском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера методику, позволяющую выявлять ДНК ВГВ в биологическом материале при низкой вирусной нагрузке.

Результаты. Обследованная группа имела следующую половозрастную структуру: 150 мужчин (55,9%) и 118 женщин (44,1%) в возрасте от 18 до 65 лет. Частота встречаемости HBsAg среди обследованных лиц с хроническим гепатитом составила 67,5%, анти-HBs IgG – 69,0%, анти-HBcor IgG – 72,0%, антитела к ВГС – 27,9%. При этом в 3 случаях (1,1%) одновременно детектировано присутствие HBsAg и антител к ВГС. В 2,2% случаев анализируемые серологические маркеры выявлены не были. Далее все образцы были обследованы на наличие ДНК ВГВ. В результате удалось подтвердить все HBsAg-позитивные случаи. С применением метода, позволяющего выявлять ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке, удалось показать присутствие ДНК ВГВ в крови 12 HBsAg-негативных лиц, в том числе 1 негативного по всем серологическим маркерам ВГВ и ВГС пациента, и 8 РНК ВГС-позитивных лиц. Распространенность РНК ВГС в обследуемой группе составила 25,0%, что соответствует 85,3% анти-ВГС IgG-позитивным пациентам, включая пациентов с сочетанием маркеров HBsAg и анти-ВГС IgG.

Выводы. Комплексное использование молекулярных, вирусологических, демографических и эпидемиологических методов и информации для наблюдения за инфекциями будет способствовать пониманию текущей эпидемиологической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам в Южном Вьетнаме.

53 | Отношение к вакцинопрофилактике в НИУ «БелГУ»

Сиволенко Е.Е., Билера В.Г., Иванова А.Н., Пашенко Н.В., Стромиллова А.А., Чернышов Н.А., Халаимова О.А., Михайлов А.А., Малинникова Е.Ю.

Медицинский институт Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород

Актуальность. Проблема вакцинопрофилактики актуальна во всем мире, так как, несмотря на ее эффективность, отмечается снижение доверия общества к программам вакцинации, что приводит к уменьшению охвата иммунизацией.

Цель исследования: изучить отношение студентов и преподавателей НИУ «БелГУ» к необходимости проведения вакцинации.

Материал и методы. Была разработана анкета, содержащая 25 вопросов, и проведено анонимное анкетирование путем случайной выборки 782 человек в период с 10 октября по 11 ноября 2018 г.



Результаты. Исследование показало положительное отношение к вакцинации у 81,3% респондентов и доверие медицинским работникам, осуществляющим вакцинацию, – 79,9% в НИУ «БелГУ». В то же время только 34,5% не согласны с теми, кто отказывается вакцинировать себя и своих детей, и лишь 7,9% считают, что информации о вакцинах достаточно. 47,8% респондентов знают, что существует вакцина от гриппа, но только 21,3% привились в этом году. Также анкетирование показало, что с возрастом увеличивается сознательность граждан и знаний о вакцинации приобретает больше.

Выводы. Информированность населения о важности, пользе и безопасности вакцинопрофилактики является наиважнейшей составляющей повышения приверженности населения к иммунопрофилактике. Необходимо использовать все средства получения достоверной информации для населения РФ (интернет, СМИ и т.д.). Для врачей всех специальностей необходимо разработать модули по вакцинопрофилактике и внедрить их в систему непрерывного профессионального образования.

54 Молекулярно-генетический анализ изолятов вируса гепатита дельта, циркулирующих в Республике Саха (Якутия)

Слепцова С.С.¹, Исаева О.В.^{2,3}, Карлсен А.А.^{2,3}, Кюреган К.К.^{2,3}, Игнатъева М.Е.^{1,4},
Дьяконова А.И.¹, Стручкова Т.Ф.¹, Михайлов М.И.^{2,3}

¹ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, г. Москва

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

⁴ Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), г. Якутск

Актуальность. Республика Саха (Якутия) (РС(Я)) является одной из неблагополучных территорий Российской Федерации по пораженности парентеральными вирусными гепатитами В, С и D. Наиболее агрессивной формой гепатита считается HDV-инфекция, частота обнаружения антител к HDV в разных районах Якутии колеблется от 17,2 до 31,7% среди HBV-позитивных.

Цель исследования: определить генетическое разнообразие изолятов ВГД, циркулирующих на территории РС (Я).

Материал и методы. Среди больных хроническим гепатитом D (ХГД) (n = 80) из Якутии мужчин было 44 (55%), женщин – 36 (45%) в возрасте от 25 до 75 лет, средний возраст составил $44,6 \pm 6$ лет. Из всех обследованных 91,2% – лица коренной национальности (73 человека). В 67,5% случаев хронического гепатита D заболевание диагностировано в цирротической стадии, при этом цирроз печени (ЦП) с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) выявлен у 11,2%, рак печени без признаков цирроза печени диагностирован в 5% случаев, средний возраст лиц с циррозом печени составил $44,3 \pm 1,4$ года.

При исследовании образцов сывороток крови 80 больных хроническим гепатитом В и D для 69 из них выделена РНК ВГD (2019). Для каждого изолята ВГD амплифицировали и секвенировали фрагмент гена R0 (400 нт). Для генотипов использовалась классификация ICTV 2018 г. для вируса ГD. Все полученные последовательности вместе с группой сравнения из GenBank и ICTV выравнивали с помощью программы Mega 7.0. Филогенетическое дерево было построено с использованием программы PhyML 3.0.

Результаты. Одновременная репликация РНК HDV и ДНК HBV обнаружена у 51 больного (63,7%), моно-репликация РНК HDV – у 27 человек (33,7%), и у 2 (2,5%) не обнаружены геномы вирусов гепатитов В и D.

Из образцов, положительных по РНК-HDV, удалось генотипировать 65 изолятов. Из них 36 изолятов ВГD относятся к генотипу I и образуют несколько кластеров, группируясь с последовательностями из РФ, Турции, Китая и Монголии. 29 образцов относятся к генотипу II вируса гепатита D.

Среди больных ХГD с I генотипом микст-репликация HBV и HDV была у 25 (71,4%), с генотипом II – у 22 человек (73,3%). Средний возраст больных первой группы составил $42 \pm 12,4$ года, второй – $41,2 \pm 8,9$ года. По этническому признаку в обеих группах преобладали лица коренной национальности, среди больных ХГD с I генотипом коренные жители составили 88,5% (31 человек), среди больных со II генотипом – 96,6% (29 человек). При последующем динамическом наблюдении формирование ЦП наблюдалось при генотипе I в 37,1% случаев, при II генотипе – у 34,7% больных.

Выводы. В Якутии генотип I HDV выявлен у 55,4% лиц с хроническим гепатитом D, генотип II – в 44,6% случаев. Определение генотипов вируса гепатита D в совокупности с другими методами обследования дает возможность прогнозировать характер клинического течения заболевания, а также позволит проводить персонализированные мероприятия для профилактики цирроза и рака печени у данной категории больных.

55 | Возраст пациентов, коморбидная патология и хронический вирусный гепатит С

Ткаченко Л.И., Ртищева Л.В., Духов М.Б., Аксенов А.Г., Арутюнян К.А.

Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь

Актуальность. По оценкам экспертов ВОЗ, гепатит С остается важной проблемой общественного здравоохранения, затрагивая примерно 71 млн человек. Без инвестиций в борьбу с заболеванием и специальных мер к 2030 г. от различных видов гепатита могут погибнуть 4,5 млн человек, так как у 10–20% инфицированных есть риск развития цирроза печени, а у 5% – гепатоцеллюлярной карциномы. Проблема осложняется еще и тем, что как в мире, так и в России увеличивается количество пожилых пациентов.



Так, количество пожилых людей в РФ на 2018 г. составляет 24,6% от общей численности населения страны. У лиц в возрасте 65 лет и старше хронический гепатит С протекает тяжелее, чем у молодых пациентов, с более быстрым прогрессированием фиброза, что связано как с особенностями течения заболевания в старшем возрасте, так и с формированием коморбидной патологии. В возрасте до 19 лет коморбидные заболевания встречаются лишь в 10% случаев, к 80 годам этот показатель достигает 80%.

Цель исследования: выявить влияние возраста на метаболические параметры, прогрессирование фиброза у больных ХГС и формирование коморбидной патологии.

Материал и методы. В исследование включено 297 больных ХГС с 1-м и 3-м генотипом в возрасте от 18 до 75 лет. Из них было 158 мужчин (53,2%) и 139 женщин (46,8%). Доминировали пациенты с 1-м генотипом вируса (62,8%). В зависимости от возраста больные рандомизированы на три группы согласно критериям ВОЗ: молодые (18–44 года) – 121; среднего возраста (45–59 лет) – 69 и пожилого возраста (60–74 года) – 107 человек.

Результаты. Возрастные группы пациентов не различались по генотипу вируса, гендерному признаку и вирусной нагрузке. С увеличением возраста отмечено достоверное увеличение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (систолической формой), ишемической болезнью сердца (ИБС), инсулинорезистентностью, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и метаболическим синдромом (МС) ($p < 0,001$) по каждому показателю. У 31% молодых пациентов выявлено абдоминальное ожирение с достоверным увеличением показателей в старших возрастных группах ($p < 0,01$). В группе молодых пациентов наблюдали одно-два сопутствующих заболевания, а у больных ≥ 60 лет – более 5. У больных ХГС молодого и среднего возраста заболевания сердечно-сосудистой системы выявляли у 33,3 и 36,3% соответственно, причем только при наличии цирроза печени, а у пожилых пациентов – 75,8%. У пожилых людей активность АЛТ и АСТ не превышала 3 норм, при нормальных показателях ГГТ и ЩФ. В то же время с увеличением возраста отмечено достоверное увеличение некровоспалительной активности по индексу Knodell и индекса фиброза по шкале METAVIR, а также показателя СРБ как отражения вялотекущего воспаления. При анализе темпов развития цирроза печени в зависимости от возраста инфицирования выявлено, что при заражении в возрасте до 30 лет длительность болезни составляла $23,5 \pm 3,6$ года, от 30 до 44 лет – $19,9 \pm 4,7$ года, старше 45 лет – $11,0 \pm 2,7$ года ($p < 0,001$).

Выводы. С увеличением возраста больных ХГС отмечено увеличение не только числа коморбидной патологии – ИБС, АГ, МС, СД 2, но и некровоспалительной активности по данным ИГА и индекса фиброза. Заражение в старшем возрасте способствует более быстрому развитию цирроза печени, при этом активность аминотрансфераз у пожилых пациентов не соответствует некровоспалительной активности и продвинутой стадии фиброза, то есть фактически не является абсолютным критерием активности процесса.

56 | Изучение возможности применения стратегии двухэтапного серологического тестирования, рекомендованной ВОЗ, для диагностики гепатита С в России

Туманова О.Ю., Плясунова И.В., Ястребова О.Н.

АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск

Актуальность. Самым доступным и экономически целесообразным методом диагностики гепатита С (ГС) в настоящее время является иммуноферментный анализ (ИФА). Несмотря на высокую чувствительность и специфичность современных иммуноферментных наборов реагентов (ИФНР), с помощью любого теста может быть получен как ложноположительный (ЛПР), так и ложноотрицательный результат. Интерпретация результатов определения анти-ВГС в образцах с невысокой оптической плотностью в ИФА и низкими значениями коэффициента позитивности (КП) в настоящее время является одной из наиболее значимых и нерешенных проблем. В Руководстве ВОЗ по тестированию на гепатиты В и С рекомендовано применять стратегию одно- или двухэтапного серологического исследования анти-ВГС. Одноэтапное тестирование используют в условиях высокой распространенности ГС. Стратегия двухэтапного серологического тестирования и последовательный анализ с помощью двух различных диагностических наборов с одинаковой чувствительностью оказываются экономически более эффективными при низкой встречаемости заболевания. Использование данного подхода для стран со средней распространенностью, к которым относится РФ, требует дополнительного изучения.

Цель исследования: оценка возможности снижения ЛПР определения анти-ВГС при применении стратегии двухэтапного тестирования с использованием ИФНР отечественных производителей.

Материал и методы. 785 образцов сыворотки крови, полученных от пациентов ГБУЗ НСО НРБ № 1, тестировали на наличие антител к ВГС в шести ИФНР отечественных производителей. Для повторно положительных образцов проводили подтверждающие исследования методами ИФА/иммуноблоттинга и ПЦР в соответствии с нормативными документами РФ.

Результаты. При исследовании 785 сывороток крови количество образцов с наличием анти-ВГС варьировало от 31 (3,9%) до 42 (5,4%) в зависимости от используемого набора реагентов. Во всех шести ИФНР повторно положительными были 29 (3,7%) образцов, отрицательными – 732 (93,2%) сыворотки. Совпадение результатов исследования составило 96,9%; противоречивые данные были получены для 24 образцов (3,1%). В подтверждающем исследовании все 29 образцов были верифицированы как положительные.



Вирусная РНК обнаружена в 21 образце (72,4%) этой группы. Для преобладающего числа положительных образцов из группы с противоречивыми данными исследования КП были ниже 5. Каждому из тестов были присущи свои ЛПР, которые не подтверждались другими наборами; количество таких образцов варьировало от 1 до 11. Только 4 образца из 24 данной группы были интерпретированы как положительные в двух и более тестах. Таким образом, можно сделать вывод, что если последовательно использовать любые два скрининговых ИФНР, то большинство (83%) ЛПР, полученных с помощью первого набора, не подтверждаются вторым тестом. Вирусная РНК не определялась ни в одном из образцов группы с противоречивыми данными исследования.

Выводы. Применение предложенной ВОЗ стратегии двухэтапного серологического тестирования для диагностики ГС в условиях средней распространенности инфекции позволяет значительно снизить количество необоснованно выдаваемых положительных результатов, особенно если речь идет об образцах сыворотки крови пациентов с невысокой оптической плотностью в ИФА и низкими значениями КП.

57 | Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови в отношении гепатита В

Туполева Т.А.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. Москва

Актуальность. В Российской Федерации обследование доноров крови регламентировано приказом Минздрава России № 364, согласно которому обязательным является проведение исследования на наличие из маркеров вируса гепатита В (ВГВ) только поверхностного антигена вируса (HBsAg). При латентной форме хронического вирусного гепатита В геном вируса находится в гепатоцитах, в плазме крови он содержится в очень низкой концентрации, а HBsAg не выявляется, что не позволяет осуществлять полную выбраковку инфицированных компонентов донорской крови, если исследование ограничено регламентированными маркерами. Антитела к ядерному антигену ВГВ (анти-НВс) могут быть единственным свидетельством латентной формы ВГВ-инфекции.

Цель исследования: показать необходимость дополнительного обследования доноров крови и ее компонентов на наличие анти-НВс и ДНК ВГВ для повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови в отношении гепатита В.

Материал и методы. В исследование были включены 26 113 образцов крови доноров, пришедших на донацию в период с 21 марта 2014 г. по 20 апреля 2016 г. Реципиенты крови (пациенты НМИЦ гематологии) с августа 2013 г. по май 2019 г. подвергались мониторингу на наличие HBsAg, ДНК ВГВ. Использовали наборы реагентов производства фирмы Bio-Rad, ЗАО «Вектор-Бест», Abbott и приборы ARCHITECT i2000 RS

и автоматический анализатор Evolis. Скрининговое исследование серонегативных образцов крови доноров на наличие молекулярных вирусных маркеров проводилось в пулах из шести проб. Были использованы автоматические анализаторы Cobas AmpliPrep и Cobas Taqman; мультиплексный дискриминационный тест Cobas Taqscreen MPX Test, Version 2.0.

Результаты. Анти-НВс были обнаружены в 621 из 26 113 образцов (2,4%). В 15 образцах были также обнаружены НВsAg, в 4 – антитела к *Treponema pallidum*, в 3 – антитела к вирусу гепатита С и в 1 – антитела к вирусу иммунодефицита человека. Таким образом, среди всех 621 положительных образцов анти-НВс 598 были положительными только на анти-НВс. Среди серонегативных образцов один образец был положительным на ДНК ВГВ. У донора, в образце крови которого была обнаружена ДНК ВГВ, впоследствии проявились симптомы острого вирусного гепатита. Все компоненты крови, содержащие вирусные маркеры, были забракованы. В период с августа 2013 г. по октябрь 2014 г. (15 месяцев наблюдения) у 5 реципиентов крови были выявлены лабораторные признаки первичной ВГВ-инфекции. Результаты эпидемиологического исследования не исключили трансфузионного пути заражения в 1 случае. С октября 2014 г. (через 6 месяцев после введения рутинного скрининга на анти-НВс) на 1 июня 2019 г. первичная ВГВ-инфекция обнаружена только у одного пациента. Эпидемиологическое расследование этого случая не подтвердило трансфузионный путь инфицирования.

Выводы. Рутинный скрининг на наличие анти-НВс обеспечивает дополнительное обнаружение доноров с латентной формой ВГВ-инфекции и в комплексе с тестированием на ДНК ВГВ практически полностью предотвращает возможное переливание инфицированных компонентов крови. Эффективность данного протокола лабораторного обследования доноров крови подтверждается отсутствием у реципиентов новых случаев заражения вирусом гепатита В.

58 | **HBV/HDV-инфекция в регионе Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА): необходимость внедрения мер воздействия с целью элиминации инфекции**

Фаворов М.О.¹, Михайлов М.И.², Мусабаев Э.И.³

¹ ДиаПреп Систем, Атланта, США

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва

³ Институт вирусологии ИМЗ Узбекистана, Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. Гепатит дельта (HDV) – это заболевание печени, которое может протекать остро или хронически, вызывается вирусом ГД при наличии инфекции гепатита В (HBV). HDV является наиболее тяжелой формой вирусных гепатитов.



Поражение печени при HDV быстро прогрессирует, в течение 3–5 лет может развиваться цирроз печени, причем у 50% больных признаки декомпенсации появляются уже через три года. Гепатоцеллюлярная карцинома диагностируется у 5–10% HDV больных, пересадка печени становится необходимой у 20%, и 5–10% погибают в период 2–10 лет (чаще в течение 3–5 лет) после начала болезни.

Материал и методы. Рассмотрены доступные данные по HBV/HDV в регионе ВЕЦА. Использованы официальная отчетность, публикации, данные ВОЗ и другие доступные источники. Были проанализированы регуляторные документы по тестированию, лечению и профилактике.

Результаты. Гепатит HDV встречается во всех странах региона. В странах Восточной Европы отмечена редкая, спорадическая регистрация случаев HDV; однако в восточной части региона (Центральная Азия, Восточная Сибирь) HDV составляет от 30 до 60% больных хроническими заболеваниями печени. Румынию, Молдову, Туркменистан, Узбекистан, Таджикистан, южные области Казахстана, Якутию и Тыву можно отнести к высокоэндемичным по HDV. Территории, которые относятся к средней HDV-эндемичности (более 10% хронических поражений печени), включают регион Кавказа, южные регионы РФ и восточные области Украины. Центральная Россия имеет до 5% HDV. Польша, Балтийские страны, Белоруссия, Западные области РФ и Украины имеют очень низкую распространенность HDV (< 2%). Мы предполагаем, что в странах ВЕЦА около 3 млн человек инфицированы HBV. Примерно 250 тыс. из них инфицированы HDV. Среди групп риска ВИЧ до 10% имеют HBsAg и 20% из них – HDV.

По крайней мере две трети HBV-инфицированных не знают о своем статусе и могут оставаться источниками инфекции до появления симптомов и обращения для тестирования. Среди HBsAg-положительных лиц в регионе anti-HDV встречается примерно у 30% на эндемичных территориях. В возрастных группах старше 40 лет anti-HDV обнаруживается до 70%. HDV генотип 1 является доминантным в регионе ВЕЦА, схожие последовательности HDV RNA обнаружены в изолятах Турции и Монголии. В последние 20 лет HBsAg- и HDV-инфекции сократились в десятки раз среди вакцинированного населения. Однако вакцинированы в основном группы населения от новорожденного возраста до 20–25 лет, при этом взрослые, включая группы риска, остаются незащищенными от В- и D-инфекции. Значительная часть населения, остающаяся восприимчивой к HBV и HDV, вызывает особую озабоченность на эндемичных территориях, учитывая сохраняющийся риск нозокомиальной передачи инфекции.

Выводы. Вирусные гепатиты В и D являются существенной проблемой в ряде стран региона ВЕЦА. На эндемичных территориях до четверти миллиона людей имеют суперинфекцию HDV, что для ~100 тыс. из них является прямой угрозой жизни. Внедрение современных принципов терапии, специфической диагностики по месту осмотра

пациента, профилактика нозокомиальной инфекции должны быть первоочередной задачей в борьбе с HBV/HDV инфекциями.

Усиление программ иммунизации против гепатита В, включая старшие возрастные группы, является насущной необходимостью профилактики гепатита В и D.

59 Сравнительная оценка способов забора крови у детей для серологических исследований: результаты пилотного проекта

Омичева А.А.^{1,2}, Пименов Н.Н.¹, Комарова С.В.¹, Dudareva S.³, Gassowski M.³, Цапкова Н.Н.², Чуланов В.П.^{1,2}

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

³ Институт Роберта Коха, отдел эпидемиологии инфекционных болезней, г. Берлин, Германия

Актуальность. Для оценки достижения целевых показателей Глобальной стратегии ВОЗ по борьбе с вирусными гепатитами проводятся серологические исследования в когорте родившихся после внедрения плановой иммунизации. Массовый забор крови у детей связан с трудностями, обусловленными сложностью организации процесса, возможными отказами родителей от вмешательства, уровнем квалификации персонала, психологическими факторами и др.

Цель исследования: дать сравнительную оценку трех различных способов забора крови (цельная капиллярная кровь из пальца, капиллярная кровь методом «сухой капли» и венозная кровь с помощью вакуумных систем) в условиях городской и сельской местности.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 352 ученика сельских и городских школ Московской области в возрасте 10 лет. Информированное добровольное согласие подписали родители 237 детей (67%). У 69 детей был проведен забор венозной крови с помощью вакуумных систем и игл-бабочек (когорта 1), у 82 – цельной капиллярной крови (когорта 2), у 86 – «сухой капли» крови (когорта 3). Так как забор венозной крови не входит в рутинную практику при медосмотрах детей, персоналом прилагались дополнительные усилия по информированию участников. Были разработаны иллюстрированные брошюры для данной когорты, а также силиконовые браслеты различных цветов с надписью «Я помогаю науке» в качестве поощрения участников. Учитывая то, что для забора капиллярной крови характерна высокая частота гемолиза и большие трудозатраты при подготовке пробы в лаборатории, была проведена комплексная оценка способов забора крови. С целью уточнения причин отказа от участия был проведен выборочный опрос родителей в одной из школ.



Результаты. Доля отказов родителей в когорте 1 составила 15%, в когорте 2 – 25%, в когорте 3 – 32%. Было установлено, что забор венозной крови позволяет получить наиболее качественные образцы с минимальными трудозатратами и отклонениями от стандартных операционных процедур (СОП) по сравнению с капиллярной кровью. Среднее время исследования одного образца составляло 40 минут для всех видов биоматериала, однако доля образцов, исследование которых было технически невыполнимо, различалось: 8% для цельной капиллярной крови, 2% – для «сухой капли» крови и 0% – для венозной крови. Опрос родителей показал, что основной причиной отказа от участия являлась их недостаточная информированность об исследовании.

Выводы. Комплексная оценка способов забора образцов показала, что использование венозной крови для серологических исследований обладает рядом преимуществ (удобство забора, высокое качество и простота преаналитического и аналитического этапов, соблюдение персоналом СОП) и не связано с высокой частотой отказов. Полнота информации об исследовании, а не способ забора является определяющим фактором для родителей при принятии решения.

60 | Встречаемость серологических и молекулярных маркеров ВГС и ВГВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнамской Социалистической Республики

Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

Актуальность. ВГС, ВГВ и ВИЧ имеют общие поведенческие риски, связанные с моноинфекцией или коинфекцией ВГС и ВИЧ, которые были зарегистрированы среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) во всем мире. Во всем мире 34 млн человек заражены ВИЧ, 130 млн человек заражены вирусом гепатита С (ВГС), 2 млрд человек заражены вирусом гепатита В (ВГВ), а 350–400 млн человек страдают от хронических вирусных гепатитов. Ежегодно около 2 млн человек умирают вследствие СПИДа, более 350 тыс. человек умирают от болезней, связанных с ВГС, и 1 млн человек умирают в результате инфекции ВГВ.

Цель исследования: выявить серологические и молекулярные маркеры ВГВ и ВГС у больных ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнамской Социалистической Республики (ВСР). Для достижения данной цели необходимо было выполнить следующие задачи: 1) собрать клинический материал (плазму и сыворотку крови) от ВИЧ-инфицированных из ВСР; 2) исследовать сыворотку крови на наличие серологических маркеров ВГВ (НВsAg, анти-НВs IgG, анти-НВs core IgG) и ВГС (суммарные анти-ВГС); 3) исследовать плазму крови на наличие молекулярных маркеров ВГВ (ДНК ВГВ) и ВГС (РНК ВГС).

Материал и методы. Выявление серологических маркеров производили методом ИФА, молекулярные маркеры выявляли с помощью ПЦР в реальном времени. Полученные результаты были обработаны статистическими методами (вычисление отношения шансов и χ^2).

Результаты. Среди обследованных лиц серологические маркеры ВГВ и ВГС были представлены в следующих соотношениях: HBsAg – 9,2%, анти-HBs IgG – 10,44%, анти-HBcor IgG – 42%, анти-ВГС – 34,5%. HBsAg и анти-ВГС одновременно выявили у 1 человека (0,32%). В исследуемой группе распространенность HBsAg среди мужчин (12,28%) достоверно превышала таковую у женщин (5,52%), расчетное отношение шансов $OR = 2,398$, $p = 0,04$ (95% ДИ 1,028–5,592). Распространенность анти-ВГС также у мужчин (43,86%) была выше, чем у женщин (23,45%), $\chi^2 = 13,578$ при $p = 0,0002$, $df = 1$, расчетное отношение шансов $OR = 2,551$ (95% ДИ 1,564–4,158). Выявлена тенденция к повышенной встречаемости HBsAg среди ВИЧ-инфицированных лиц у пациентов 30–49 лет (10,7%) по сравнению с пациентами 18–29 лет (5,9%). Распространенность анти-ВГС IgG среди пациентов повышается с возрастом и составляет 21,78% в группе 18–29 лет, 38,05% в группе 30–49 лет, достигая 90% у пациентов 50–65 лет – для оценки независимости $\chi^2 = 22,004$ при $p < 0,0001$, $df = 2$, для оценки тренда $\chi^2 = 17,65$ при $p < 0,0001$, $df = 1$, расчетное отношение шансов между группами 18–29 лет и 30–49 лет – $OR = 2,205\%$, $p = 0,0044$ (95% ДИ 1,272–3,824) при $\chi^2 = 7,416$, $p < 0,0065$, $df = 1$. Среди анти-ВГС IgG-позитивных ВИЧ-инфицированных лиц РНК ВГС удалось выявить в 79,8% случаев, что составило 27,5% от группы. ДНК ВГВ удалось выявить во всех HBsAg-позитивных случаях.

Выводы. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов Вьетнамской Социалистической Республики достаточно распространена коинфекция с парентеральными гепатитами. Наиболее часто встречается коинфекция ВИЧ и ВГВ, самая редкая – тройная инфекция ВИЧ, ВГВ и ВГС, что подтверждается выявлением как серологических, так и молекулярных маркеров.

61 | Генетическое разнообразие ВГВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнамской Социалистической Республики

Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ) значительно снизила смертность и заболеваемость, связанные с ВИЧ, и увеличила продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ. Однако даже при эффективном подавлении



репликации как ВИЧ, так и ВГВ заболеваемость и смертность значительно выше у лиц с коинфекцией ВИЧ-ВГВ, чем с одним только ВИЧ. Конечная стадия заболевания печени, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) является причиной увеличения доли смертей среди ВИЧ-инфицированных лиц.

Цель исследования: изучить разнообразие генотипов ВГВ у больных ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнамской Социалистической Республики (ВСР). Для достижения данной цели необходимо было выполнить следующие задачи: 1) собрать клинический материал (плазму и сыворотку крови) от ВИЧ-инфицированных из ВСР; 2) исследовать сыворотку крови на наличие серологических маркеров ВГВ (HBsAg, анти-HBs IgG, анти-HBcor IgG) для обнаружения коинфекции ВИЧ и ВГВ; 3) исследовать плазму крови на наличие молекулярных маркеров ВГВ; 4) провести генотипирование выявленного ВГВ.

Материал и методы. Выявление серологических маркеров производили методом ИФА, молекулярные маркеры выявляли с помощью ПЦР. Генотипирование производилось с помощью секвенирования по Сэнгеру. Полученные результаты были обработаны статистическими методами (вычисление отношения шансов и χ^2).

Результаты. Среди ВИЧ-инфицированных лиц серологические маркеры ВГВ – HBsAg – 9,2%, анти-HBs IgG – 10,44%, анти-HBcor IgG – 42%. В группе ВИЧ-инфицированных лиц распространенность HBsAg среди мужчин (12,28%) достоверно превышала таковую у женщин (5,52%), расчетное отношение шансов OR = 2,398, $p = 0,04$ (95% ДИ 1,028–5,592). Выявлена тенденция к повышенной встречаемости HBsAg среди ВИЧ-инфицированных лиц у пациентов 30–49 лет (10,7%) по сравнению с пациентами 18–29 лет (5,9%). ДНК ВГВ удалось выявить во всех HBsAg-позитивных случаях. При использовании метода, позволяющего выявлять ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке, мы идентифицировали вирус у 74 HBsAg-негативных человек (23,4%). Таким образом, в группе с учетом HBsAg-позитивных и HBsAg-негативных образцов ДНК ВГВ выявили в 32,6% случаев. Для генотипирования ВГВ было проведено секвенирование региона Pre-S1/Pre-S2/S вируса для 52 изолятов (50,5%), включая 29 HBsAg-позитивных и 23 HBsAg-негативных. При филогенетическом анализе было показано преобладание ВГВ генотипа В (75%) по сравнению с генотипом С (25%). При этом генотип В подразделялся на субгенотипы В4 (79,49%) и В2 (20,51%), а генотип С – на С1 (84,62%) и С2 (15,38%). Таким образом, генотипы ВГВ были представлены в группе следующим образом: преобладал ВГВ субгенотипа В4 (59,6%) по сравнению с В2 (15,4%), С1 (21,15%) и С2 (3,85%). Показаны различия в распределении субгенотипов между HBsAg-позитивными и HBsAg-негативными пациентами: $\chi^2 = 8,085$ при $p = 0,0443$, $df = 3$.

Выводы. У пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнама часто встречается коинфекция ВГВ. При этом присутствуют как HBsAg-позитивные формы ВГВ, так и HBsAg-негативные, оккультные варианты вируса. Распространены два генотипа ВГВ: В и С, включающие субгенотипы В2, В4, С1, С2.

62 | Разнообразие субгенотипов ВГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнама

Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Коинфекция ВГС стала одной из основных, не связанных со СПИДом, причин смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов. Коинфекция ВИЧ и ВГС связана с усилением прогрессирования патологии, связанной с воспалением печени, повышенным количеством заболеваний почек и почечной недостаточности, связанными с ВИЧ, сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным риском диабета по сравнению с моноинфекциями. Патогенез хронического воспаления, связанного с ВИЧ и ВГС, сложен и не до конца понятен.

Цель исследования: изучить разнообразие генотипов ВГС у больных ВИЧ-инфекцией на территории Вьетнамской Социалистической Республики (ВСР). Для достижения данной цели необходимо было выполнить следующие задачи: 1) собрать клинический материал (плазму и сыворотку крови) от ВИЧ-инфицированных из ВСР; 2) исследовать сыворотку крови на наличие серологических маркеров ВГС (суммарные анти-НСV) для обнаружения коинфекции ВИЧ и ВГС; 3) исследовать плазму крови на наличие молекулярных маркеров ВГС (РНК ВГС); 4) провести генотипирование выявленного ВГС.

Материал и методы. Выявление серологических маркеров производили методом ИФА, молекулярные маркеры выявляли с помощью ПЦР. Генотипирование производилось с помощью секвенирования по Сэнгеру. Полученные результаты были обработаны статистическими методами (вычисление отношения шансов и χ^2).

Результаты. Среди ВИЧ-инфицированных лиц серологические маркеры ВГС – анти-ВГС – 34,5%. Распространенность анти-ВГС у мужчин (43,86%) была выше, чем у женщин (23,45%), $\chi^2 = 13,578$ при $p = 0,0002$, $df = 1$, расчетное отношение шансов $OR = 2,551$ (95% ДИ 1,564–4,158). Распространенность анти-ВГС IgG среди ВИЧ-инфицированных пациентов повышается с возрастом и составляет 21,78% в группе 18–29 лет, 38,05% в группе 30–49 лет, достигая 90% у пациентов 50–65 лет – для оценки независимости $\chi^2 = 22,004$ при $p < 0,0001$, $df = 2$, для оценки тренда $\chi^2 = 17,65$ при $p < 0,0001$, $df = 1$, расчетное отношение шансов между группами 18–29 лет и 30–49 лет $OR = 2,205\%$, $p = 0,0044$ (95% ДИ 1,272–3,824) при $\chi^2 = 7,416$, $p < 0,0065$, $df = 1$. Среди анти-ВГС IgG-позитивных ВИЧ-инфицированных лиц РНК ВГС удалось выявить в 79,8% случаев, что составило 27,5% от группы. Для дальнейшего анализа было проведено секвенирование фрагмента региона NS5B ВГС 39 образцов (44,8%) из группы ВИЧ-инфицированных лиц. При филогенетическом анализе было показано, что в группе



ВИЧ-инфицированных лиц изоляты РНК распределены следующим образом: генотип 1 – 43,6% (1а – 94,1%, 1b – 5,9%), генотип 6 – 56,4% (6а – 100%). То есть в общем среди изолятов представлены: 1а – 41%, 1b – 2,56%, 6а – 56,4%.

Выводы. Третий случаев ВИЧ-инфекции на территории ВСП сопровождается ко-инфекцией ВГС. При этом в возрасте 3–49 лет доля пациентов с микст-инфекцией максимальна. В большинстве случаев выявление серологических маркеров подтверждается выявлением молекулярных, однако чуть менее чем у трети пациентов с анти-ВГС не выявляется РНК вируса. Результаты генотипирования показали, что во Вьетнаме распространены следующие субгенотипы ВГС: 1а, 1b, 6а.

63 Печеночная остеодистрофия у пациентов с хронической вирусной патологией печени после ортотопической трансплантации печени

Яговдик-Тележная Е.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Печеночная остеодистрофия (ПО) – одно из многочисленных осложнений цирроза печени, не представляющее серьезной угрозы для жизни пациента. Однако ее развитие и прогрессирование приводит к ухудшению качества жизни ввиду болей в затронутых участках скелета, снижения тонуса мускулатуры, что влечет за собой ограничение подвижности. Единственным методом терапии терминальных стадий цирроза в настоящее время рассматривается проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП). Назначение иммуносупрессивной терапии, в том числе глюкокортикостероидов в раннем послеоперационном периоде, которые являются одним из мощных факторов, стимулирующих остеопороз, – обязательный этап лечения. Таким образом, наличие совокупности факторов развития и прогрессирования ПО у пациентов с хронической вирусной патологией печени после ортотопической трансплантации печени (ХВП ОТП) позволяет предположить существование особенности развития патологии минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Цель исследования: установить вид нарушения МПКТ и частоту отклонения от нормы и уровень кальцитриола ($25(\text{OH})\text{D}_3$) у пациентов с хронической вирусной патологией печени (ХВП).

Материал и методы. Обследовано 43 пациента с ХВП. Факт вирусной патологии печени, а также ее стадия и степень клинико-биохимической активности установлены в соответствии с международными и государственными стандартами. Концентрация активного метаболита витамина D – $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови определялась им-

мунохимическим методом. Статус витамина D оценивался по уровню содержания $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови: выше 50 нмоль/л – норма, 50–25 нмоль/л – недостаточность, 25–12,5 нмоль/л – дефицит, менее 12,5 нмоль/л – тяжелый дефицит. Репрезентативность выборки обеспечена случайным отбором пациентов для исследования. Для оценки МПКТ проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) (Lunar DPX21200) в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Результаты выражались в стандартных квадратичных отклонениях (SD): снижение Т-критерия от -1,0 до -2,5 SD – остеопения, снижение Т-критерия меньше -2,5 SD – остеопороз. Результаты выражались в стандартных квадратичных отклонениях (SD).

Результаты. Методом сплошной выборки обследовано 87 пациентов, которые находились под наблюдением в диспансерном кабинете УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» с 2010 по 2019 г. Все обследованные в зависимости от патологии печени разделены на три группы. Первую группу образовали пациенты с ХВГ (25/87; 28,74%), вторую группу – пациенты с ЦП (41/87; 47,13%), третью группу – лица, перенесшие ОТП в связи с декомпенсацией ЦП вирусной этиологии, с последующим инфицированием донорского органа – ХВГ ОТП (21/87; 24,14%). Между возрастом и критерием Т установлена достоверная обратная корреляционная зависимость (поясничный отдел позвоночника ($r = -0,49$; $p < 0,01$), шейка бедра ($r = -0,34$, $p < 0,003$)). Между критерием Z, отражающим связанные с возрастом снижения МПКТ, и возрастом больных не отмечалось достоверной корреляционной зависимости.

Выводы. Недостаточность кальцидиола (20–30 нг/мл) зарегистрирована у пациентов после ОТП ХГС в 40%, а дефицит (менее 20 нг/мл) – в 46,7% случаев. У лиц с ЦП, которые перенесли ОТП, остеопороз встречается чаще, чем остеопения.

64 | Новая эра в лечении гепатита С

Эсауленко Е.В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

Eve-szfo@mail.ru

Новая эра в терапии хронического гепатита С (ХГС) наступила с приходом в реальную клиническую практику препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД), применяемых в безынтерфероновых схемах, с эффективностью, приближенной к 100%. Кардинально изменилась и цель терапии, которая в настоящее время направлена не на ремиссию болезни, а на излечение пациента, что позволяет решить задачи



как клинического, так и эпидемиологического плана. В обновленном «Руководстве Всемирной организации здравоохранения по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С» (2018) рекомендуется проведение лечения всем пациентам с ХГС старше 12 лет схемами ПППД. Начиная с 2010 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрированы практически все препараты с ПППД, которые позволяют излечивать пациентов на разных стадиях болезни и при инфицировании вирусом гепатита С (ВГС) вне зависимости от генотипа. Вследствие чего появилась возможность снятия пациентов с диспансерного наблюдения при условии отсутствия РНК ВГС в плазме крови в течение двух лет после проведенной терапии при четырехкратном проведении анализа с интервалом один раз в шесть месяцев. Включение ПППД в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения приводит к снижению стоимости и увеличению доступности для населения, что способствует достижению целей программы по элиминации вирусных гепатитов к 2030 г., поставленных Всемирной организацией здравоохранения. Однако терапия инфекционных болезней имеет свои особенности. Лечение пациентов должно быть комплексным, этиологически и патогенетически обоснованным и индивидуализированным с учетом состояния организма пациента, тяжести и фазы болезни. Поэтому даже в современный период необходим комплексный подход к терапии ХГС – наряду с этиотропной терапией использовались и используются патогенетические схемы. При патогенетической терапии ХГС обосновано применение препаратов, действие которых направлено на восстановление энергетического потенциала клеток в условиях тканевой гипоксии и защиты клеточных мембран от факторов оксидативного стресса. Коррекция нарушений функционирования антиоксидантных систем организма с помощью препаратов антиоксидантного действия является одним из направлений нормализации клеточного метаболизма, поскольку способствует восстановлению функциональной активности гепатоцитов, особенно у пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени. В комплексном лечении пациентов с заболеваниями печени, включая ХГС, широко используют современные инфузионные средства (антигипоксанты/антиоксиданты), содержащие фармакологически активные субстраты метаболизма. Одним из препаратов, входящих в данную группу, является сукцинат-метиониновый комплекс, разработанный на основе янтарной кислоты, метионина и электролитов. Кроме того, для купирования синдромов холестаза и цитолиза целесообразно использование гепатопротективных средств. Сочетание этиотропной и патогенетических схем терапии при лечении пациентов с ХГС необходимо проводить в рамках индивидуального подхода к ведению пациента. Принципы комплексного подхода к лечению конкретного пациента использованы при разработке федеральных клинических рекомендаций «Хронический гепатит у взрослых пациентов» (2019) в соответствии с доказательной медициной.