

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№2-3

2007

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

2 **ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**

3 **ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
Т.И.Уланова, J. Yokosawa, В.Ф.Пузырев,
А.П.Обрядина, А.Н.Бурков,
Y.Khudyakov, H.Fields
«Влияние гетерогенности аминокислотной
последовательности а-детерминанты на
антигенные свойства HBsAg вируса
гепатита В».

7 **Н. Е. Сенягина, С.Н.Фомина, М.Г.Никишина,
Г.Б.Бочкова, В.В.Зорин,
А.Н.Бурков, А.П.Обрядина, Т.И. Уланова**
«Особенности серологической диагностики
вирусного гепатита С при перинатальной
передаче инфекции».

9 **РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**
Общий раздел
(социальная информация,
статистика, эпидемиология)

12 **Инфекции, вызываемые
вирусом гепатита В**

25 **Инфекции, вызываемые
вирусом гепатита С**

26 **Коинфекции**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор: А.Н. Бурков

А.П. Обрядина, Е.О. Копнина, М.В. Кувшинов, Е.Е. Шальнова,
Н.В. Корниенко, Р.А. Плохов, И.Ф. Голубева

Художественный редактор: Ю.А. Филиппова

Компьютерная верстка: Т.Ю. Коваль

Адрес редакции, издательства, типографии:

РОССИЯ, 603093, Н. Новгород, ул. Яблонева, 22, а/я 69

Тел./факс (831) 434-86-83, 461-92-15

E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru

Регистрационное свидетельство

ПИ №ФС 77-228449 от 30 декабря 2005 г.

Подписано в печать 01.10.2007

Тираж 3000 экземпляров. Распространяется бесплатно.

Коммерческое использование запрещено.



Уважаемые читатели!

Журнал "Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний", издаваемый ООО "НПО "Диагностические системы" (Н.Новгород), имеет широкий круг читателей. За два года, прошедшие с момента выхода первого номера, возрос интерес к этому изданию. К нему обращаются не только лабораторные работники, но и специалисты, по роду своей профессиональной деятельности, сталкивающиеся с инфекционной патологией человека.

Формула успеха очень проста, но для многих трудновыполнима. Сегодня ООО "НПО "Диагностические системы" является одним из лучших представителей научно-производственного комплекса. Работы его сотрудников печатаются во многих ведущих научных изданиях мира.

В журнале публикуются оригинальные исследования. Подбор наиболее интересных абстрактов статей, опубликованных за рубежом, позволяет читателям быть в курсе последних мировых научных достижений.

Перед Вами очередной номер, который посвящен актуальным вопросам лабораторной диагностики, лечения и профилактики парентеральных вирусных гепатитов. Сегодня в изучении и профилактике гепатита В наблюдается парадоксальная ситуация. Наличие эффективной вакцины против этой инфекции позволяет приступить к решению задачи по глобальному контролю за гепатитом В. С другой стороны, мутантные формы вируса, латентный гепатит В и трудности лечения хронических гепатитов заставляют искать новые пути решения этих проблем.

Несомненный интерес читателей вызовет оригинальная статья "Влияние гетерогенности аминокислотной последовательности детерминанты на антигенные свойства HBsAg вируса гепатита В", в которой описаны результаты совместной работы коллектива сотрудников ООО "НПО "Диагностические системы" и Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Атланта, США). Новые данные о рекомбинантных формах HBsAg, "диких" и мутантных вирусах гепатита В расширяют наше



представление о многообразии вариантов вируса гепатита В.

Не менее важный вопрос рассматривается в статье, посвященной особенностям серологической диагностики вирусного гепатита С при перинатальной передаче инфекции. Безусловно, результаты, полученные сотрудниками ГОУ ВПО "НижГМА Росздрава" и ООО "НПО "Диагностические системы", помогут разобраться в этой сложной проблеме.

В номере опубликованы рефераты статей зарубежных авторов о новейших исследованиях и разработках в области диагностики и лечения рассматриваемых инфекций. Наибольший научный и практический интерес представляют работы о современном состоянии проблемы латентной ВГВ-инфекции, о механизмах ее развития и клинических проявлениях, о возможностях лабораторной диагностики и ее значении для повышения качества скрининга донорской крови. Весьма познавательны для специалистов материалы о новых методах диагностики и лечения гепатита С, а также об особенностях коинфекции при хронических вирусных гепатитах В и С.

Считаю своим приятным долгом поблагодарить сотрудников ООО "НПО "Диагностические системы" за высокий уровень данного издания и пожелать дальнейших творческих успехов.

**Директор ГУ "Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова" РАМН,
руководитель отдела вирусных гепатитов,
доктор медицинских наук, профессор
М.И. Михайлов**

Влияние гетерогенности аминокислотной последовательности детерминанты а на антигенные свойства HBsAg вируса гепатита В.

ООО «НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород, Россия;
Center for Disease Control and Prevention, Атланта, США

**Т.И. Уланова,
J. Yokosawa,
В.Ф. Пузырев,
А.П. Обрядина
А.Н. Бурков,
Y. Khudyakov,
H. Fields**

Изучали влияние гетерогенности аминокислотной последовательности на антигенные свойства поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Получено 11 вариантов рекомбинантных HBsAg "диких" (adr, ayw2, adw2, adw4, aywl) и "vaccine escape" ("убегающих") мутантных субтипов (adw2 T126S, adw2 Q129L, adw2 Q129R, adw2 T143K, adw2 Q145R, aywl Q145A). Все рекомбинантные антигены были протестированы на панели из 43 моноклональных антител, специфичных для различных детерминант HBsAg. Показано, что гетерогенность аминокислотной последовательности а-детерминанты HBsAg оказывает существенное влияние на его иммунореактивность и антигенные свойства. Аминокислотные замены в разных позициях или в одной и той же позиции, но на разные аминокислоты могут влиять на эти свойства различным образом.

К л ю ч е в ы е с л о в а: HBsAg, рекомбинантные антигены, моноклональные антитела, иммуноферментный анализ, иммунореактивность

Impact of amino acid sequence variation on the antigenic properties of the surface hepatitis B virus antigen HBsAg was studied. Eleven HBsAg variants of wild (adr, ayw2, adw2, adw4, aywl, adw2) and vaccine escape (adw2 T126S, adw2 Q129L, adw2 Q129R, adw2 T143K, adw2 Q145R, aywl Q145A) were obtained. All the recombinant antigens were tested on a panel of 43 monoclonal antibodies (MAb) specific to different HBsAg determinants. Amino acid sequence variation of the a-determinant HBsAg was shown to significantly affect its immunological responsiveness and antigenic properties. Amino acid substitution in different positions or in the same position, but for various amino acid may differently affect these properties.

К е y w o r d s: HBsAg, recombinant antigens, monoclonal antibodies, immunoassay, immunological responsiveness.

Важнейший серологический маркер, определяемый при диагностике вирусного гепатита В,—поверхностный антиген (HBsAg) вируса,—является антигенно гетерогенным. Все субтипы HBsAg содержат одну общую детерминанту а, локализованную в пределах 124-147 аминокислотных остатков (а.о.) [15] и являющуюся основной мишенью для нейтрализующих антител [9], и одну из двух взаимно исключаемых детерминант d/y и w/r. Детерминанта q была найдена у adr субтипа HBsAg [6, 10, 11, 13]. Сочетание детерминант позволяет идентифицировать на сегодняшний день 10 различных субтипов HBsAg: ayw 1, ayw 2, ayw 3, ayw 4, ayr, adw2, adw 4, adr, adrq+, adrq. Наряду с субтипами, были идентифицированы другие варианты HBsAg [1-3, 7, 14, 16]. Первоначально они были найдены у вакцинированных новорожденных, родившихся

у HBV-позитивных матерей, и названы "убегающими", или "vaccine escape", мутантами. Наиболее часто встречающийся "vaccine escape" мутант, который был впервые выявлен у вакцинированного новорожденного в Италии, содержит в положении 145 а.о. детерминанты а вместо аминокислоты Arg аминокислоту Gly. Позднее были описаны другие "vaccine escape" мутанты.

Целью работы явилась оценка влияния аминокислотной гетерогенности региона а на антигенные свойства HBsAg. Сравнение иммунореактивности различных вариантов HBsAg с моноклональными антителами (МКА) показало, что даже точечная мутация может существенно влиять на антигенную композицию HBsAg и вызывать изменение его реактивности.

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ

Статья опубликована в журнале "Вопросы вирусологии"—2007—№3 С. 13-15

МАТЕРИАЛЫ
И МЕТОДЫ

МКА. В работе были использованы коммерческие МКА (n=43) различных фирм-производителей.

Рекомбинантные варианты HBsAg. Субтипы и варианты мутантов HBsAg были получены путем клонирования и экспрессирования соответствующих последовательностей в клетках дрожжей по стандартной методике ("Invitrogen Inc.", США).

Сравнение иммунореактивности разных вариантов HBsAg при помощи МКА. Рекомбинантные варианты HBsAg антигенов в концентрации 5 мкг/мл были сорбированы в фосфатно-буферном растворе—ФБР (pH 7,4) на иммунологические планшеты ("Dyplex Technologies Inc.", США) в течение ночи при комнатной температуре. Затем в каждую лунку иммуносорбента были добавлены МКА, разведенные 1:200 в ФБР с

0,05% твин-20 и 5% нормальной козьей сыворотки. Инкубацию проводили при 37°C в течение 2 ч, после чего планшеты отмывали 5 раз ФБР с 0,05% твин-20. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл конъюгата (козьи анти-мышинные IgG, меченные пероксидазой хрена; "Pierce", США) в разведении 1: 4000 в ФБР с 0,05% твин-20 и 5% нормальной козьей сыворотки. Планшеты инкубировали в течение 1 ч при 37°C, после чего отмывали их 5 раз ФБР с 0,05% твин-20. Реакцию выявляли путем добавления в каждую лунку 100 мкл раствора тетраметилбензидина и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Пороговое значение (cut off) устанавливали статистически как среднее значение оптической плотности (ОП) при 492 нм известных негативных образцов плюс 3,5 стандартных отклонений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В иммуноферментном анализе сравнивали иммунореактивность различных вариантов HBsAg на панели, состоящей из 43 МКА, полученных от разных производителей (см. таблицу). Все варианты HBsAg оказались иммунореактивными, но в различной степени. Специфический признак реактивности отмечен не был, но некоторые МКА (10M38, 618) реагировали только с каким-либо 1 или 2 вариантами HBsAg "дикого типа". Отсутствие реактивности наблюдали при использовании двух МКА—MAB7010 и MAB7008. 25,5% МКА были иммунореактивны со всеми вариантами HBsAg. Полученные данные позволяют предположить, что, несмотря на гетерогенность первичной структуры, все варианты HBsAg имеют, по крайней мере, один общий эпитоп. Наименее иммунореактивным с использованной нами панелью МКА среди "диких" субтипов был вариант HBsAg субтипа adw4. С ним реагировали только 55,8% МКА. Субтипы HBsAg adw2 и ayw2 "узнавали" 39 (91,6%) из 43 МКА. Однако субтип adw2 практически во всех случаях демонстрировал более

высокий уровень позитивности. Рекомбинантные HBsAg "диких" субтипов adg, aywl реагировали с 88,3% МКА. Среди мутантов HBsAg процент реагирующих МКА варьировал от 88,3 до 34,9. Но даже при одинаковом проценте реагирующих МКА уровень позитивности достаточно сильно различался. МКА, которые распознавали "дикий" субтип HBsAg adw2 с низким показателем позитивности, переставали "узнавать" его мутантные варианты. Интересно отметить, что два мутантных варианта—adw2 Q129L и adw2 Q129R, у которых произошла замена аминокислоты глицина в одной и той же позиции (но на разные аминокислоты), очень различались по степени иммунореактивности. Из рассмотренных нами наиболее сильно на иммунореактивность HBsAg влияла мутация в позиции 145 а-детерминанты субтипа adw2 с заменой аминокислоты Gln на Arg. Этот вариант HBsAg реагировал только с 34,9% МКА с самым низким уровнем позитивности. Мутация в этой же позиции субтипа aywl с заменой Gln на Ala не так существенно влияла на реактивность "дикого" субтипа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Общая группоспецифическая а-детерминанта HBsAg имеет структуру в виде двух гидрофильных регионов ("петель") и состоит из менее консервативного (123-137 а.о.) и высококонсервативного районов (138-147а.о.) [8].

Ранее было сделано предположение, что мутации во 2-й петле детерминанты а оказывают большее влияние на антигенную структуру HBsAg, чем мутации в 1-й петле [4,5]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что мутации могут одинаково влиять на иммунореактивность HBsAg, независимо от их местоположения. Мутация в позиции 129, когда происходит замена Gln на Leu, снижает реактивность HBsAg субтипа adw2 примерно так же, как и мутация в позиции 143 с заменой Thr на Lys.

Мутация adw2 G145R, видимо, вызывала резкие структурные изменения в антигенной композиции HBsAg. Наблюдалось снижение иммуноре-

активности МКА с данным вариантом HBsAg, а некоторые МКА вообще не взаимодействовали с этим антигеном. Тем не менее, МКА 9709 демонстрировали достаточно высокую иммунореактивность с adw2 G145R-мутантом по сравнению с субтипом "дикого" типа. Полученные данные позволяют предположить, что такая одиночная мутация вызывает структурные изменения, оказывающие сильное влияние на антигенные свойства HBsAg. При этом часть эпитопов, вероятно, оставалась неизменной, поскольку сохранялась их способность связывания с антителами. Мутация в этой же позиции у субтипа ayw1 с заменой Gln на Ala не оказала такого сильного влияния на иммунореактивность HBsAg.

Можно сделать вывод о том, что аминокислотные замены в тех позициях а-детерминанты приводят к изменению ее конформационной структуры и, соответственно, к изменению сте-

пени "узнавания" эпитопов МКА и потере этих вариантов при детекции HBsAg коммерческими тест-системами. В работе В. Моерман и соавт. [12] представлены результаты сравнительной оценки чувствительности тест-систем Bayer ADVIA Centaur, Ortho Vitros Eci, Abbott AxSYM, Roche Elecsys с использованием панели из 13 образцов, содержащих мутантные формы HBsAg. В 3 из 4 тестов было выявлено наличие HBsAg в 10 из 13 образцов. Эта закономерность воспроизводилась как при использовании образцов, содержащих рекомбинантные антигены, так и при использовании образцов, содержащих натуральные варианты мутантных форм HBsAg. Всеобщая вакцинация ускорила накопление мутан-

тов по а-детерминанте HBsAg. Была разработана математическая модель распространения мутантных форм с течением времени [16], согласно которой увеличивается частота инфицирования мутантными вариантами вируса, и в течение 50 лет с начала вакцинации они полностью вытеснят "дикий" тип. Создание диагностического теста, позволяющего с одинаковой эффективностью выявлять различные варианты как субтипов, так и мутантов HBsAg, является сегодня одной из основных задач совершенствования иммуноферментной диагностики гепатита В.

Подбор МКА является ключевым моментом при создании диагностического теста. Рекомбинантные варианты различных "диких" субтипов и мутантных форм HBsAg могут быть использованы для оценки диагностической эффективности теста.

Реактивность панели МКА с различными вариантами HBsAg.

МКА	Субтипы и мутанты HBsAg										
	adr	ayw2	ayw1	adw4	adw2	adw2*	adw2*	adw2*	adw2*	adw2*	ayw1*
						T126S	Q129L	Q129R	T143K	Q145R	Q145A
NE3	2	4	3	1	5	3	2	3	4	0	2
1316581	0	0	1	0	2	2	0	1	1	0	0
HB6	1	3	2	0	3	2	1	1	1	1	1
398557	2	4	3	2	3	3	2	3	3	1	2
NF5	2	2	3	1	5	3	2	3	3	1	1
O32A	2	4	1	1	3	2	2	1	1	2	2
MAB278	2	4	3	1	3	2	2	1	1	0	2
MAB7010	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
189-1	2	3	3	0	3	2	1	1	1	1	1
74-4	1	2	1	1	4	2	1	1	1	1	1
H191024	1	1	3	0	4	3	0	3	0	0	1
9708	1	1	2	0	0	2	1	1	1	0	1
9707	1	1	2	0	1	2	1	1	1	0	1
9709	2	4	3	2	1	2	2	2	2	3	2
WIND26	2	4	3	2	5	3	2	4	0	0	2
9704	1	1	2	0	1	2	1	1	1	0	1
9703	1	2	2	0	1	2	1	1	1	1	1
M50196	2	3	1	1	4	2	1	1	1	1	1
67A	2	4	3	3	5	3	2	3	4	4	2
86C	2	3	2	1	5	3	2	3	3	2	1
131D40	2	4	3	2	5	3	3	4	4	0	2
1831	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0
618	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9705	4	4	3	2	4	3	2	3	3	1	2
MAB7009	1	1	1	0	2	1	0	1	1	0	0
281	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
HB5	3	3	2	0	4	3	1	2	2	0	1
MAB7008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M34142	4	3	3	2	5	3	2	3	3	3	2
10M38	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
1831	1	1	1	0	2	1	0	1	1	0	0
9701	2	2	2	1	2	3	1	3	3	0	1
M49297	3	3	3	1	5	3	2	3	4	0	2
M701077	4	4	3	1	5	3	2	3	4	0	2
MHB22	2	2	2	1	5	3	1	3	3	1	1
MHB23	4	4	2	1	3	2	2	3	2	0	2
MHB24	2	2	2	0	5	3	1	3	2	0	1
BMDV1060	3	3	2	1	5	2	2	2	2	0	2
MHB2	3	3	2	0	5	2	1	2	2	1	1
MHB1	2	2	1	0	4	2	1	1	1	0	1
MHB3	4	4	2	1	3	2	2	1	1	0	2
O44E	4	4	2	1	4	2	2	2	0	0	2
SID32	3	3	2	1	4	2	1	2	1	0	2

***Примечание**—мутантные варианты HBsAg. Реактивность МКА измеряли как ОП/cut-off и выражали следующим образом: 0 ≤ 1 (отрицательные), 1 = 1-9,9 (слабореактивные), 2 = 10-49,9 (среднереактивные), 3 ≥ 50 (сильнореактивные).

ЛИТЕРАТУРА

1. Brunette MR., Rodriguez U.A., Bonino F. Hepatitis B virus mutants. // *Intervirology*.—1999.—Vol.42—P. 69-80.
2. Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P. et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. // *Lancet*.—1990.—Vol. 336.—P. 325-329.
3. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. // *J. Viral Hepatology*.—1997.—Vol. 4.—P. 11—20.
4. Chiou H.L., Lee T.S., Kuo J. et al. Altered antigenicity of a determinant variants of hepatitis B virus. // *J of Central Virology*. 1997, 78, 2639-264
5. Cooreman M.P., van Roosmalen M.H., te Morsche R. et al. Characterization of the reactivity pattern of murine monoclonal antibodies against wild-type hepatitis B surface antigen to G145R and other naturally occurring "a" loop escape mutations. // *Hepatology*.—1999.Vol.30.—P. 1287-1292.
6. Courouce-Pauty A.M., Lemaire J.M., Roux J.F. New hepatitis B surface antigen subtypes inside the ad category. // *Vox Sang*.—1978.—Vol.35.—P.304-308.
7. Huang X, Lu D, Ji G et al. Hepatitis B virus (HBV) vaccine-induced escape mutants of HBV S gene among children from Qidong area, China. // *Virus Res*.—2004. Vol.99, N1.—P.63-68.
8. Ijaz S, Ferns RB, Tedder RS. A 'first loop' linear epitope accessible on native hepatitis B surface antigen that persists in the face of 'second loop1 immune escape // *J. Gen. Virol*.—2003.—Vol.84, N2.—P.269-275.
9. Iwarson S., Tabor E., Thomas H.C. et al. Neutralization of hepatitis B virus infectivity by a murine monoclonal antibody: an experimental study in the chimpanzee. // *J. Med. Virol*.—1905.—Vol. 16.—P. 89-96.
10. Magnius L.O., Kaplan L, Vyas G.N., Perkins H.A. A new virus specified determinant of hepatitis B surface antigen. // *Acta Pathol. Microbiol.Scand*.—1975.—Vol. 83B.—P. 295- 297.
11. Magnius L.O., Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. // *Intervirology*.—1995.—Vol. 38.—P. 24-34.
12. Moerman B., Moons V., Sommer H. et al. Evaluation of sensitivity for wild type and mutant forms of hepatitis B surface antigen by four commercial HBsAg assays. // *Clin. Lab*.—2004.—Vol.50, N 3-4.—P.159-162.
13. Norder H., Hammas B., Lofdahl S. et al. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. // *J. Gen. Virol*.—1992. Vol.73.—P. 1201-1208.
14. Oon C., Chen W.N. Current aspects of hepatitis B surface antigen mutants in Singapore. // *J. Viral. Hepatit*.—1998.—Vol. 5.- P. 17-23.
15. Stirk S.J., Thornton J.M., Howard C.R. A topological model for hepatitis B surface antigen, // *Intervirology*.—1992.—Vol.33.—P. 148-158.
16. Wilson J.N., Nokes D.J., Carman W.F. The predicted pattern of emergence of vaccine-resistant hepatitis B: A cause for concern? // *Vaccine*.—1999.—Vol. 17.—P. 973-978.
17. Zanetti A.R., Tanzi E., Manzillo G. et al. Hepatitis B variant in Europe. // *Lancet*.—1988. Vol. 2.—P. 1132-1133.

ВНИМАНИЕ НОВИНКИ!

КОНТРОЛЬНАЯ ПАНЕЛЬ МУТАНТНЫХ ВАРИАНТОВ HBsAg СУБТИПОВ ауw1, адw2

**Предназначена для оценки способности
иммуноферментных тест-систем
выявлять мутантные варианты HBsAg.
Мутантные варианты HBsAg содержат известные точечные
мутации в а-детерминанте субтипов ауw1 и адw2.
Каждый мутантный вариант HBsAg в панели представлен
в двух разведениях.**

**Комплект состоит из 26 лиофильно высушенных
образцов сывороток.**

Срок годности— 12 месяцев.

Номер по каталогу В-1531

НАЧАТ ВЫПУСК

НАЧАТ ВЫПУСК

НАЧАТ ВЫПУСК

Особенности серологической диагностики вирусного гепатита С при перинатальной передаче инфекции

ООО "НПО "Диагностические системы", ГОУ ВПО "НижГМА Росздрава", Н.Новгород

**Н. Е. Сенягина,
С. Н. Фомина,
М. Г. Никишина,
Г. Б. Бочкова,
В. В. Зорин,
А. П. Обрядина,
А. Н. Бурков,
Т. И. Уланова**

Изучение показателей заболеваемости острым вирусным гепатитом С (ОВГС) у детей первого года жизни в Н. Новгороде за последние 10 лет показало, что она остается стабильно высокой и превышает заболеваемость детей других возрастных групп.

По сведениям ЦГСЭН, в Н. Новгороде за 2002—2005 гг. заболеваемость ОВГС среди детей первого года жизни составляет в среднем 26,3 на 100 тысяч населения данной возрастной группы, что соответствует среднероссийским показателям.

Высокие показатели заболеваемости ОВГС у детей первого года обусловлены, в первую очередь, активным вовлечением в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста и перинатальной передачей HCV-инфекции от инфицированной матери новорожденному ребенку.

Несмотря на углубленный анализ современных проявлений эпидемического процесса и изучение активности перинатальной передачи вируса гепатита С, сведения о частоте перинатального инфицирования в настоящее время противоречивы, а большинство проведенных в этой области исследований посвящено изучению эпидемиологических особенностей ви-

русного гепатита С и выявлению факторов риска при перинатальном инфицировании.

При этом клинико-лабораторные особенности вирусного гепатита С у детей раннего возраста при перинатальной передаче инфекции изучены недостаточно. Отсутствуют единые критерии постановки диагноза, прогнозирования течения и исходов заболевания у детей первого года жизни.

Критерием перинатального инфицирования принято считать выявление HCV РНК в крови ребенка методом ПЦР и совпадение генотипов HCV у матери и ребенка. При однократном выявлении HCV РНК в большинстве случаев проводится повторное исследование.

Роль серологических методов в диагностике перинатального инфицирования при вирусном гепатите С в настоящее время должным образом не определена. Циркуляция материнских антител затрудняет раннюю серологическую диагностику заболевания у детей раннего возраста. У большинства детей, рожденных от инфицированных HCV матерей, материнские антитела исчезают в течение первого года жизни. Достоверным критерием инфицирования считается выявление анти-HCV у ребенка в возрасте старше 18 месяцев.

ВВЕДЕНИЕ

Определение особенностей выявления анти-HCV IgM и IgG у детей при перинатальной передаче HCV-инфекции.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В динамике исследованы сыворотки 75 детей в возрасте от 3 до 24 месяцев, рожденных от анти-HCV серопозитивных матерей.

У всех детей исследовали функциональные печеночные пробы, определяли анти-HCV IgM и IgG к четырем белкам вируса гепатита С: core, Ns3, Ns4, Ns5, авидность анти-HCV IgG (тест-системы ООО "НПО "Диагностические системы") и HCV РНК в ПЦР (диагностические наборы "ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора"). Для определения антител использован метод

твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). При интерпретации результатов ИФА определялся коэффициент позитивности (КП), величина которого отражает наличие и количество специфических антител. Оценка результата проводилась согласно рекомендациям производителя тест-систем.

Рассчитывался коэффициент авидности. При коэффициенте авидности >37% анти-HCV IgG считались высокоавидными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании в возрасте 3 месяцев анти-HCV IgG в скрининговом тесте выявлялись у 100%.

У 7 из 75 детей на основании двукратного выявления HCV РНК в ПЦР (первично в возрасте 3 месяцев в 2 разных пробах сыворотки крови) диагностирован острый вирусный гепатит С. У всех детей генотип HCV совпадал с генотипом вируса у матери.

Частота перинатального инфицирования составила 9,4%.

У 68 (90,6%) неинфицированных детей анти-HCV cor IgG, Ns3 IgG, Ns4 IgG, Ns5 IgG к 18 месяцам элиминировались у 100% детей. При этом у большинства детей 61 (89,7%) к 9—12 месяцам, а у остальных 7 (10,3%) к 15-18 месяцам жизни.

У детей с диагностированной HCV-инфекцией в возрасте 3-х месяцев при динамическом наблюдении в возрасте 6-7 месяцев отмечалось незначительное уменьшение количества (< КП) анти-HCV cor IgG, Ns3 IgG с последующим нарастанием (>КП) к 9-10 месяцу. При этом отмечалось более выраженное снижение количества анти-HCV Ns4 IgG, Ns5 IgG к 8-9 месяцу жизни с последующим резким нарастанием к 12-15-18 месяцу. У всех инфицированных детей в дальнейшем стойко выявлялись анти-HCV cor IgG в

комбинации с анти-HCV IgG к одному или нескольким неструктурным белкам (чаще анти-HCV Ns3 IgG, Ns5 IgG).

У инфицированных детей определялся коэффициент avidности анти-HCV IgG. На протяжении всего периода наблюдения коэффициент avidности анти-HCV IgG оставался высоким (80—100%), хотя в динамике и отмечалось его некоторое снижение (до 80-90%) с последующим нарастанием (до 90-100%).

У 100% инфицированных детей первично в возрасте 3-х месяцев были выявлены анти-HCV cor IgM. В динамике отмечалось значительное нарастание количества анти-HCV cor IgM (> КП) к 9-10 месяцу. У всех детей данной группы сформировался хронический вирусный гепатит С.

Также довольно рано (3-5 месяцев) выявлялись анти-HCV IgM к неструктурным белкам вируса, чаще в различных комбинациях с анти-HCV cor IgM. Так, у 2 детей (28,6%) выявили анти-HCV cor IgM и Ns3 IgM; у 1 ребенка (14,3%)—анти-HCVcor IgM, Ns3 IgG, Ns4 IgM; в 1 случае (14,3%)—анти-HCVcor IgM, Ns4 IgM и в 1 случае (14,3%)—анти-HCV cor IgM, Ns5 IgM. У 2 детей (28,6%) выявлялись лишь анти-HCVcor IgM, IgM к неструктурным белкам отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного исследования, частота перинатального инфицирования составила 9,4%. Выявление анти-HCV IgM (в первую очередь, анти-HCVcor IgM), наряду с выявлением HCV РНК в возрасте до 3-9 месяцев жизни ребенка, можно считать критерием острого вирусного гепатита С и одним из критериев перинатального инфицирования. Нарастание количества анти-HCVcor IgM к 9-10 месяцу жизни ребенка является неблагоприятным критерием, свидетельствующим о формировании хронического вирусного гепатита С.

Коэффициент avidности анти-HCV IgG у детей с острым вирусным гепатитом С в результате перинатального инфицирования остается высоким в связи с тем, что высокоавидные трансплацентарные материнские антитела "маскируют" низкоавидные собственные антитела ребенка. Одним из критериев перинатального инфицирования можно считать уменьшение коэффициента avidности анти-HCV IgG с его последующим нарастанием.

При оценке анти-HCV IgG у детей первого года жизни следует определять антитела к различным вирусным антигенам (анти-HCV cor Ns3, Ns4, Ns5) в динамике. Критериями перинатального инфицирования и хронизации инфекции можно считать образование анти-HCV IgG в динамике (нарастание КП в динамике на первом году жизни ребенка или появление антител к вирусным антигенам, отсутствующих при предыдущих исследованиях).

Выявление анти-HCV IgG и анти-HCV IgM у ребенка в возрасте старше 18 месяцев в случае перинатального инфицирования является критерием хронической инфекции.

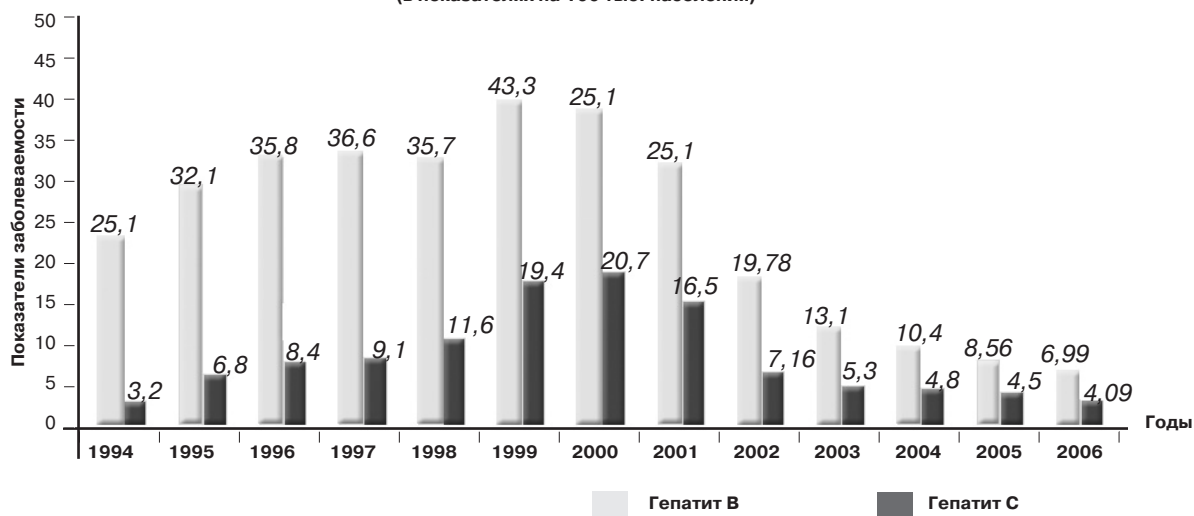
При первичном диагностировании HCV-инфекции в возрасте 0-3 месяцев при сохраняющихся признаках активности инфекционного процесса в течение 6 месяцев у детей первого года жизни клиницистами правомочно диагностирование хронического вирусного гепатита С в возрасте 6-9 месяцев жизни детей.

Материал представлен на VII Российской научно-практической конференции с международным участием "Вирусные гепатиты—эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика"

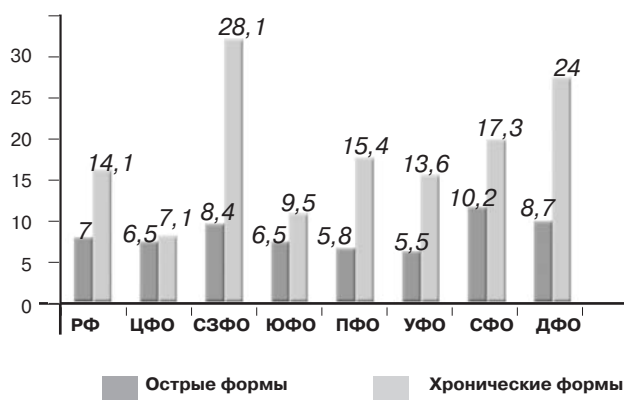
29-31 мая 2007 г., Москва.

Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

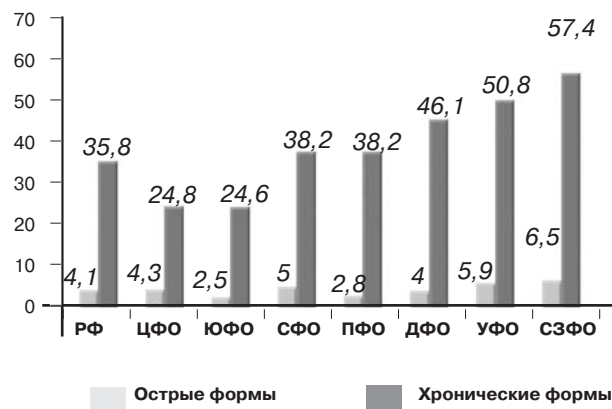
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 1992-2006 гг.*
(в показателях на 100 тыс. населения)



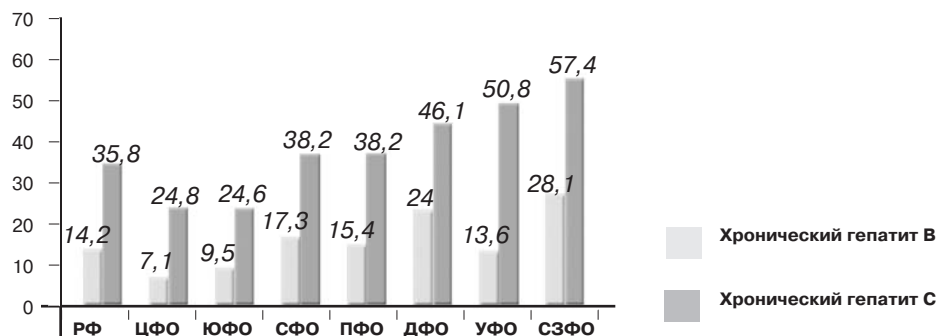
СООТНОШЕНИЯ УРОВНЕЙ РЕГИСТРАЦИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ГЕПАТИТА В В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЕЕ ОКРУГАХ в 2006 г.
(материалы Государственного статистического наблюдения)



СООТНОШЕНИЯ УРОВНЕЙ РЕГИСТРАЦИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ГЕПАТИТА С В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЕЕ ОКРУГАХ в 2006 г.
(материалы Государственного статистического наблюдения)



СООТНОШЕНИЯ УРОВНЕЙ РЕГИСТРАЦИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В И С В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЕЕ ОКРУГАХ в 2006 г.
(материалы Государственного статистического наблюдения)



*Использованы материалы VII Российской научно-практической конференции с международным участием (29-31 мая 2007, Москва)

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь—июль 2007 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь—июль 2007								январь—июль 2006				рост, снижение	
	Всего		в том числе у детей в возрасте						Всего		в том числе у детей до 14 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 14 лет вкл.		15-17 лет вкл.		до 17 лет вкл.							
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.		
Брюшной тиф	55	0.04	8	0.04	3	0.04	11	0.04	98	0.07	9	0.03	-43.6 %	2 сл.
Другие сальмонеллезные инфекции	28189	19.70	12883	59.76	815	11.75	13698	48.07	23806	16.55	11288	38.13	19.0 %	26.1 %
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	12338	8.62	5873	27.24	447	6.44	6320	22.18	17265	12.00	9416	31.81	-28.2 %	-30.3 %
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	106035	74.09	81288	377.1	1934	27.87	83222	292.0	92332	64.20	74704	252.4	15.4 %	15.7 %
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	300852	210.2	165118	765.9	9583	138.1	174701	613.1	246038	171.1	154063	520.5	22.9 %	17.8 %
Энтеровирусные инфекции	2328	1.63	1576	7.31	94	1.35	1670	5.86	3258	2.27	2503	8.46	-28.2 %	-30.7 %
в том числе энтеровирусный менингит	456	0.32	332	1.54	23	0.33	355	1.25	378	0.26	289	0.98	21.2 %	27.6 %
Острые вирусные гепатиты всего	16987	11.87	2820	13.08	887	12.78	3707	13.01	24185	16.82	5481	18.52	-29.4 %	-29.7 %
в том числе: острый гепатит А	8077	5.64	2476	11.49	642	9.25	3118	10.94	13350	9.28	4600	15.54	-39.2 %	-29.6 %
острый гепатит В	4506	3.15	63	0.29	88	1.27	151	0.53	6017	4.18	428	1.45	-24.7 %	- 2.7 раз
острый гепатит С	3168	2.21	64	0.30	86	1.24	150	0.53	3501	2.43	203	0.69	-9.1 %	-23,2%
Острый паралитический полиомиелит	3	0.00	3	0.01	0	0.00	3	0.01	1	0.00	1	0.00	2 сл.	2 сл.
ассоциированный с вакциной	3	0.00	3	0.01	0	0.00	3	0.01	1	0.00	1	0.00	2 сл.	2 сл.
Острые вялые параличи	181	0.13	181	0.84	0	0.00	181	0.64	164	0.11	164	0.55	17 сл.	14.6 %
Дифтерия	65	0.05	18	0.08	7	0.10	25	0.09	125	0.09	46	0.16	-47.7 %	-43.5 %
Коклюш	5422	3.79	4998	23.18	299	4.31	5297	18.59	3590	2.50	3482	11.76	1.5 раз	1.6 раз
Корь	142	0.10	25	0.12	4	0.06	29	0.10	811	0.56	211	0.71	- 5.7 раз	- 7.0 раз
Краснуха	26255	18.35	17339	80.43	3812	54.94	21151	74.22	121387	84.40	102282	345.5	- 4.6 раз	- 4.7 раз
Паротит эпидемический	1209	0.84	756	3.51	114	1.64	870	3.05	1443	1.00	1047	3.54	-15.8 %	-13.7 %
Менингококковая инфекция	1768	1.24	1148	5.33	101	1.46	1249	4.38	1903	1.32	1351	4.56	-6.6 %	-4.0 %
в том числе генерализованные формы	1456	1.02	1011	4.69	69	0.99	1080	3.79	1564	1.09	1138	3.84	-6.4 %	-1.4%

Наименование заболеваний	январь—июль 2007								январь—июль 2006				рост, снижение	
	Всего		в том числе у детей в возрасте						Всего		в том числе у детей до 14 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 14 лет вкл.		15-17 лет вкл.		до 17 лет вкл.							
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.		
Гнойно-септические инфекции новорожденных	3751	-	3751	-	0	-	3751	-	4061	-	4061	-	-7.6 %	-7.6 %
Туляремия	30	0.02	6	0.03	1	0.01	7	0.02	30	0.02	6	0.02	-	1 сл.
Сибирская язва	1	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.00	0	0.00	-	-
Бруцеллез, впервые выявленный	173	0.12	6	0.03	3	0.04	9	0.03	228	0.16	20	0.07	-23.7 %	-2.1 раз
Геморрагические лихорадки	2402	1.68	76	0.35	71	1.02	147	0.52	2890	2.01	210	0.71	-16.5 %	-27.3 %
в том числе с почечным синдромом	2182	1.52	71	0.33	69	0.99	140	0.49	2699	1.88	202	0.68	-18.8 %	-28.0 %
Клещевой весенне-летний энцефалит	1989	1.39	272	1.26	59	0.85	331	1.16	1803	1.25	300	1.01	10.9 %	14.6 %
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	4205	2.94	367	1.70	63	0.91	430	1.51	4190	2.91	500	1.69	0.9 %	-10.7 %
Псевдотуберкулез	3231	2.26	2285	10.60	198	2.85	2483	8.71	3207	2.23	2429	8.21	1.2 %	6.2 %
Лептоспироз	206	0.14	4	0.02	11	0.16	15	0.05	179	0.12	20	0.07	15.7 %	-5 сл.
Бешенство	1	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	0.00	0	0.00	-2 сл.	-
Риккетсиозы	1580	1.10	376	1.74	52	0.75	428	1.50	1518	1.06	384	1.30	4.6 %	15,8%
в том числе: эпидемический сыпной тиф	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	-	-
болезнь Брилла	2	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	0.00	0	0.00	-1 сл.	-
лихорадка Ку	79	0.06	1	0.00	2	0.03	3	0.01	32	0.02	0	0.00	2,5 раза	3 сл.
Педикулез	156722	109.5	28807	133.6	4836	69.70	33643	118.1	171009	118.9	33288	112.5	-7.9 %	5.0 %
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	59007	41.23	1888	8.76	1139	16.41	3027	10.62	58144	40.43	2962	10.01	2.0 %	6.2 %
в том числе туберкулез органов дыхания	56553	39.52	1531	7.10	1096	15.80	2627	9.22	55696	38.73	2589	8.75	2.0 %	5.4 %
из них бациллярные формы	22224	15.53	68	0.32	223	3.21	291	1.02	22098	15.36	316	1.07	1.1 %	-4.3 %
Сифилис (впервые выявленный) все формы	49028	34.26	417	1.93	1301	18.75	1718	6.03	51482	35.80	2030	6.86	-4.3 %	-12.1 %
Гонорея (острая и хроническая)	45628	31.88	164	0.76	1414	20.38	1578	5.54	48121	33.46	1838	6.21	-4.7 %	-10.8 %
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека	5729	4.00	155	0.72	59	0.85	214	0.75	4931	3.43	269	0.91	16.8 %	-17.4 %
Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ)	15817	11.05	176	0.82	184	2.65	360	1.26	12697	8.83	383	1.29	25.2 %	-2.4 %
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации	16924312	11825.8	9936199	46091.3	1360210	19603.0	11296409	39641.4	15876187	11038.8	10592426	35783.0	7.1 %	10.8 %
Грипп	497307	347.5	214758	996.2	49145	708.3	263903	926.1	495252	344.4	286893	969.2	0.9 %	-4
Малярия впервые выявленная	67	0.05	0	0.00	1	0.01	1	0.00	71	0.05	9	0.03	-4 сл.	-4,4 %
Трихинеллез	94	0.07	20	0.09	5	0.07	25	0.09	148	0.10	23	0.08	-36.2 %	2 сл.
Поствакцинальные осложнения	288	0.20	242	1.12	2	0.03	244	0.86	296	0.21	255	0.86	-8 сл.	-0.60%

* Используются материалы ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора/ <http://www.fcgsen.ru>

Вирусный гепатит В

1/259 "Escape"—мутант вируса гепатита В, вызванный вакциной.

Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. W.F.Carman, A.R.Zanetti, P.Karayiannis, J.Waters, G.Manzillo, E.Tanzi, A.J. Zuckerman, H.C. Thomas Lancet, 2000; 356 (9231): 769-770
PMID: 1697396

Несмотря на пассивную и активную иммунизацию, согласно стандартным схемам, у 44 человек в Южной Италии, контактировавших с носителями вируса гепатита В, включая младенцев от матерей-носителей, определялся HBsAg. У 32 вакцинированных пациентов инфицирование было подтверждено присутствием дополнительных маркеров репликации вируса. У одного младенца наблюдались серьезные осложнения. Вирус, выделенный от этого пациента—так называемый "escape"—мутант с измененной последовательностью генома, отличался от штамма, идентифицированного у матери. Точечная мутация, вызванная заменой гуанозина на аденозин в 587 нуклеотидной позиции, привела к замене аминокислоты глицина на аргинин в наиболее иммуногенном участке а-детерминанты HBsAg. Эта мутация стабильная: она обнаруживалась у ребенка спустя 5 лет. У некоторых пациентов, включая этого ребенка, была отмечена потеря некоторых участков а-детерминанты HBsAg, к которой при вакцинации вырабатываются антитела, обеспечивающие иммунитет против гепатита В.

2/260 Серологический паттерн "только анти-НВс": доклад на симпозиуме.

Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop.

P. Grob, W.Jilg, H. Bornhak, G.Gerken, W.Gerlich, S. Gunther, G. Hess, H. Hudig, A.Kitchen, H.Margolis, G.Michel, C.Trepo, H.Will, A.Zanetti, I.Mushahwar J Med Virol., 2000; 62(4): 450-455
PMID: 11074473

В регионах с низкой распространенностью вируса гепатита В (ВГВ), таких как большая часть Европы и США, "только анти-НВс" обнаруживается у 10-20% лиц, имеющих в крови маркеры ВГВ, т.е. у 1-4% населения. Приблизительно у 10% лиц методом ПЦР выявляют ДНК ВГВ с различной частотой (в зависимости от обследуемого контингента), достигающей максимума у лиц, коинфицированных ВГС (более 35%) и ВИЧ (свыше 85%). У небольшой доли "только анти-НВс" позитивных лиц анти-НВс является единственным маркером ВГВ-инфекции в стадии серологического "окна" до появления иммунного ответа. Однако в большинстве случаев ВГВ-инфекция находится на стадии разрешения или формируется хронический неактивный гепатит. На сегодняшний день мало публикаций, касающихся клинических особенностей инфекции у лиц с "только анти-НВс" и подозрением на хроническую ВГВ-ин-

фекцию. В большинстве случаев клинические проявления инфекции отсутствуют. Однако некоторые носители "только анти-НВс" действительно имеют признаки хронического гепатита. Лица с "только анти-НВс" потенциально заразны. Это подтверждается примерами, описанными в нескольких работах, о случаях передачи ВГВ половым путем, перинатальной передачи от матери плоду или новорожденному и парентеральной передачи реципиентам крови. Даны рекомендации по диагностике и лечению лиц с "только анти-НВс", а также и практические рекомендации банкам крови и трансплантационным центрам.

3/261 Низкий уровень анти-НВс у "только анти-НВс"—позитивных лиц.

Presence of low levels of anti-HBs antibody in so-called 'anti-HBc alone' subjects.

G.Greub, P.C. Frei Liver, 2001; 21(6): 380-383
PMID: 11903881

Цель исследования. У лиц, имеющих "только анти-НВс", после выздоровления иногда могут присутствовать анти-НВс в концентрациях, недетектируемых коммерческими тест-системами. Цель данного исследования—проверить эту гипотезу.

Методы. Во время проведения диагностического обследования при массовом осмотре в университетском госпитале (служащих, пациентов и беременных женщин) были исследованы 104 образца сывороток крови, содержащих "только анти-НВс", т.е. в образцах были обнаружены анти-НВс, а HBsAg и анти-НВс не выявлены. Гипотезу проверяли путем сравнения значений оптических плотностей (ОП), полученных при исследовании сывороток крови вакцинированных лиц (с помощью коммерческой анти-НВс тест-системы), с таковыми в контрольной группе, состоящей из 100 ранее неиммунизированных лиц.

Результаты. Средние значения ОП были достоверно выше ($p < 0,0001$) в группе "только анти-НВс" (ОП=0,035) по сравнению с контрольной группой (ОП=0,023). У 36% лиц из группы "только анти-НВс" значения ОП при определении анти-НВс были выше, чем сумма средней ОП контрольной группы и 2 стандартных отклонений. У лиц из группы "только анти-НВс" с наличием анти-НВе при определении анти-НВс значения ОП были выше (0,041), чем у лиц без наличия анти-НВе (0,029). Было обнаружено, что среди лиц с "только анти-НВс" значения ОП при определении анти-НВс (хотя и находились ниже значения cutoff ИФА-теста) в целом были выше, чем в контрольной группе.

Выводы. В настоящем исследовании продемонстрирована возможность продукции анти-НВс в очень низких концентрациях у "только анти-НВс"-позитивных лиц.

4/262 Маркеры гепатита В у только анти-НВс-позитивных лиц.

Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals.

B. Weber, W. Melchior, R. Gehrke, H.W. Doerr, A. Berger, H. Rabenau

J Med Virol., 2001; 64(3): 312-319

PMID: 11424120

Выявление единственного маркера (только анти-НВс) при ВГВ-инфекции относительно часто наблюдается у иммунокомпрометированных лиц, потребителей внутривенных наркотиков, а также при коинфекции ВГС. Причина отсутствия HBsAg неясна.

Цель настоящей работы—изучить, какие из факторов (генетическая вариабельность S гена, низкий уровень HBsAg, иммунокомплексы) могут быть причиной отрицательных результатов при детекции HBsAg доступными коммерческими скрининговыми тест-системами. Серии разведений двух рекомбинантных "ускользающих мутантов" (escape mutants) HBsAg, разведения образцов сывороток, полученных от хронических носителей ВГВ с множественными заменами в а-детерминанте, и различные субтипы HBsAg были протестированы с помощью высокочувствительного теста, который определяет "дикий тип" HBsAg (Elecsys HBsAg, Roche Diagnostics, Penzberg, Germany), и двух тестов, производители которых заявляют о возможности детекции как "дикого типа" HBsAg, так и "escape" мутантов (Murex HBsAg Version 3, Murex and Enzygnost HBsAg 5,0, Dade Behring, Marburg, Germany). Elecsys HBsAg показал более низкую чувствительность при определении "escape"-мутантов в сравнении с Murex HBsAg Version 3 и Enzygnost HBsAg 5,0. С другой стороны, тест Elecsys HBsAg продемонстрировал высокую чувствительность при определении субтипов HBsAg. Во второй части исследования панель отдельных анти-НВс реактивных (n=104) образцов сывороток (AxSYM Core) была протестирована при помощи Elecsys HBsAg, Murex HBsAg Version 3, Enzygnost HBsAg 5,0. Определение HBsAg (после разрушения иммунокомплексов) и анти-НВс проводили двумя разными методами (AxSYM Ausab и Elecsys Anti-HBs). Для определения специфичности результатов анти-НВс тестов все образцы были также исследованы с помощью второго анти-НВс теста (Elecsys Anti-HBs). Количественное определение ДНК ВГВ проводили методом ПЦР с помощью доступной коммерческой тест-системы (Amplicor HBV Monitor). ВГС-инфекция была обнаружена у 65,4% только анти-НВс положительных лиц. Пять AxSYM кор-положительных образцов дали отрицательный результат в тесте Elecsys Anti-HBs. Всего 15 (14,4%) AxSYM Ausab отрицательных образцов дали положительный результат в тесте Elecsys Anti-HBs (среднее значение: 21 МЕ/мл). Среди анти-НВс положительных лиц не было обнаружено методом Elecsys HBsAg носителей низких концентраций HBsAg. Данных в пользу наличия иммунокомплексов получено не было. Только один образец давал повторяющийся положительный результат в тесте Murex HBsAg, что позволяет предположить, что мутантная форма HBsAg была ответственна за только анти-НВс реактивность, однако результат нейтрализующего теста был неинтерпретируемым и определение ДНК ВГВ методом ПЦР дало отрицательный результат. У 15 (14,4%) только анти-НВс положительных лиц была обнаружена ДНК ВГВ, кон-

центрация вирусной ДНК составила от 800 до более чем 4 000 000 копий/мл. Наконец, наиболее возможные объяснения наличия только анти-НВс в обследованной группе—это влияние ВГС на синтез HBsAg (65,4%) и расхождение результатов исследований на анти-НВс (14,4%). Нет доказательства наличия носителей низких уровней HBsAg и иммунокомплексов. Дизайн данного исследования не позволяет до конца оценить роль HBsAg—мутантов при скрининге крови.

5/263 Окультный гепатит В и его клиническое значение. Обзор.

Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications.

Ke-Qin Hu

Journal of Viral Hepatitis, 2002 (9) 243-257

PMID: 12081601

Введение

Вирусный гепатит В представляет одну из глобальных проблем, угрожающих человечеству. По оценкам специалистов, в мире насчитывается более 350 миллионов инфицированных данным вирусом, только в США их число составляет 1,25 млн. человек. Спектр заболеваний, вызванных воздействием вируса, включает острый гепатит В, бессимптомное носительство вируса, хронический гепатит, изредка—фульминантный гепатит. С хронической ВГВ-инфекцией связывают развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Хроническая ВГВ-инфекция характеризуется наличием поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и вирусемией. Ранее утверждалось, что исчезновение HBsAg у пациентов с ВГВ-инфекцией ассоциировано с прекращением вирусемии и ремиссией заболевания. Однако накопленный материал свидетельствует, что ДНК вируса на низких уровнях продолжает определяться в сыворотке крови и ткани печени у некоторых больных с недетектируемым уровнем HBsAg и при острой инфекции с самостоятельным разрешением, и при хронической или даже после успешно проведенного противовирусного лечения. Наличие данной клинической ситуации привело к возникновению концепции "окультной (occult), молчащей (silent), латентной (latent)" ВГВ-инфекции, которая характеризуется наличием вируса при недетектируемом уровне HBsAg. Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы окультной ВГВ-инфекции, особенно ее механизмам и клиническим проявлениям.

Хотя HBsAg всегда считался обязательным серологическим маркером текущей ВГВ-инфекции, а наличие только анти-НВс IgG рассматривалось как свидетельство предыдущей инфекции с элиминацией вируса и ремиссией заболевания, исключения из данного правила были обнаружены более двух десятилетий назад. Так, еще в 1978 году был зарегистрирован случай переливания крови, содержащей анти-НВс без HBsAg и анти-НВс, что привело к возникновению у реципиента вирусного гепатита В. В дальнейшем было показано, что ДНК вируса может определяться в сыворотке крови с недетектируемым уровнем HBsAg, позитивной по анти-НВс, которые считались достоверным маркером

наличия иммунитета к ВГВ-инфекции. Данные факты позволили предположить, что рутинный профиль серологических маркеров не всегда надежен для определения статуса ВГВ-инфекции.

ПЦР при определении ДНК ВГВ обладает в 10^4 раз большей чувствительностью по сравнению с методом прямой гибридизации. Поэтому метод ПЦР является высокоинформативным при диагностике оккультного гепатита В.

Клинические формы оккультного гепатита В

Оккультная ВГВ-инфекция может протекать по различным клиническим сценариям. При типичном течении ВГВ-инфекции вслед за элиминацией из крови HBsAg следует появление анти-HBs при сохранении анти-HBc. Если же анти-HBs остаются неопределяемыми, анти-HBc служат единственным маркером паст-инфекции. Оккультная ВГВ-инфекция наиболее часто наблюдается у пациентов с единственным серологическим маркером инфекции—анти-HBc. Однако оккультное течение инфекции было отмечено и у пациентов с единственным маркером анти-HBs, а также вообще без каких-либо серологических маркеров. Оккультная ВГВ-инфекция может развиваться после самостоятельного разрешения острого гепатита В и продолжаться больше 20-30 лет. Также оккультная ВГВ-инфекция может быть вторичной после спонтанной или лекарственно-индуцированной (после противовирусной терапии) элиминации HBsAg у пациентов с хроническим гепатитом В, включая цирротическую стадию. Высокая распространенность оккультной ВГВ-инфекции была отмечена у пациентов с ГЦК и у пациентов с хроническим гепатитом С.

Выявлено, что среди лиц, имеющих маркеры ВГВ-инфекции, у 10-20% определяются только анти-HBc. В этом случае возможны 3 различные клинические ситуации: 1) стадия реконвалесценции после острого гепатита В, характеризующаяся элиминацией HBsAg, во время которой анти-HBs еще не определяются (так называемый период "окна"); 2) паст-инфекция ВГВ, особенно в случае, когда с момента заболевания прошло длительное время и концентрация анти-HBs упала до неопределяемого уровня; 3) истинный оккультный гепатит В с низким уровнем репликации вируса. Дифференцировка этих различных состояний основывается на тщательном анамнезе, мониторинге наличия анти-HBc и анти-HBs и применении высокочувствительной ПЦР для определения вирусной ДНК.

Механизмы возникновения оккультной ВГВ-инфекции

Хотя наличие оккультной инфекции в настоящее время не подвергается сомнению, необходимо дальнейшее изучение механизмов, поддерживающих низкий, но стабильный уровень репликации вируса у таких пациентов.

Мутации вируса в S-регионе. Мутации в пре-S/S регионе могут вызывать изменения антигенных свойств HBsAg и подавление продукции анти-HBs. С некоторыми типами мутаций в этом регионе может быть ассоциировано возникновение оккультной ВГВ-инфекции. Аминокислоты 124-147 в S регионе входят в состав α -детерминанты и содержат основной эпитоп для формирования иммунного ответа и синтеза анти-HBs. Замена одной аминокислоты в данном регионе может вызвать ускользание вируса от им-

мунного ответа (циркулирующих анти-HBs), приводя к "победе" инфекции над иммунной системой организма после вакцинации или к развитию оккультной ВГВ-инфекции. Однако другие исследования показывают, что большинство случаев оккультной ВГВ-инфекции вызывается "дикими" штаммами вируса. Сходный гипервариабельный регион, частично перекрывающийся с S-геном, был также обнаружен в домене гена, кодирующего вирусную ДНК-полимеразу. Таким образом, окончательное влияние мутаций на формирование оккультной ВГВ-инфекции еще предстоит выяснить.

Мутации в пре-S1 регионе могут ограничивать продукцию крупного S протеина, уменьшать образование вирионов вируса, предотвращать взаимодействие вируса с гепатоцитами. Делеции в пре-S1 регионе наблюдаются и у пациентов с HBsAg-положительной ВГВ-инфекцией. Таким образом, четкая взаимосвязь между делециями пре-S1 и развитием оккультной ВГВ-инфекции также нуждается в дальнейшем изучении.

Интеграция ВГВ. Хорошо известно, что ДНК вируса гепатита В может встраиваться в хромосомный аппарат клетки в период как острой, так и хронической инфекции. И интегрированные, и эписомальные формы вируса были обнаружены у больных с оккультной ВГВ-инфекцией. Наличие полного генома вируса у пациентов с подтвержденной оккультной ВГВ-инфекцией было продемонстрировано с помощью блота (Southern blot assay), а также клонированием и секвенированием. Однако различные области генома ВГВ не могут одновременно быть амплифицированы у одного пациента с оккультной ВГВ-инфекцией, поэтому вопрос о наличии полного вирусного генома у этих пациентов остается открытым.

Интеграция вирусной ДНК может вызывать изменение последовательности нуклеотидов, что, в свою очередь, может изменять экспрессию HBsAg и приводить к возникновению HBsAg-негативной ВГВ-инфекции. Высокое число случаев интеграции вируса связывают с развитием ГЦК во время ВГВ-инфекции, в том числе ее оккультной формы. Однако до сих пор остается неясным, играют ли роль в карциногенезе у больных с оккультной ВГВ-инфекцией другие факторы, такие как генетическая неустойчивость, мутации в гене p53 и активность теломеразы.

Инфицирование вирусом гепатита В мононуклеаров периферической крови. В многочисленных исследованиях было выявлено, что при острой и хронической ВГВ-инфекции с высокой частотой в периферических мононуклеарах присутствует вирусная ДНК. Дальнейшее изучение показало наличие вируса в различных субпопуляциях мононуклеаров, включая моноциты как Т-, так и В-субклассов. У большинства пациентов вирусная ДНК присутствует в мононуклеарах в полноразмерной и эписомальной форме. Некоторые исследователи обнаружили промежуточные репликативные формы (посредники) в мононуклеарах у небольшой части пациентов. Иногда детектировалась также интегрированная вирусная ДНК. Наличие ДНК в мононуклеарах сопровождалось экспрессией вирусных белков в этих клетках, наличием HBeAg и вирусной ДНК в сыворотке крови. Данные факты позволяют предположить, что инфицирование периферических мононуклеаров является обычным явлением во время ВГВ-инфекции.

Обнаружение инфицированных вирусом периферических мононуклеаров у HBsAg-негативных пациентов под-

тверждает гипотезу, что данные клетки могут служить резервуаром, поддерживающим персистенцию ВГВ. Используя технологии гибридации *in situ* и ПЦР, было показано, что вирусная ДНК в мононуклеарах может определяться в течение 4 лет после спонтанного или связанного с лечением исчезновения HBsAg.

Возможная патогенетическая роль инфицированных ВГВ мононуклеаров была недавно показана у пациентов, перенесших трансплантацию печени. После трансплантации печени применяли высокие дозы иммуноглобулина анти-HBs. В результате произошла элиминация HBsAg из сыворотки и вирусной ДНК из печеночной ткани, однако периферические мононуклеары продолжали оставаться резервуаром для вирусной ДНК, что могло явиться причиной рецидивов ВГВ-инфекции. Прямое сравнение мутантов вируса у одного и того же пациента с различным содержанием мутантных форм, определяемых в печени и мононуклеарах, показало, что после трансплантации печени рецидивирующая ВГВ-инфекция характеризуется "смещением" штаммов вируса: если до трансплантации преобладали "печеночные" штаммы, то после трансплантации—штаммы периферических мононуклеаров. Данные факты демонстрируют прямую роль инфицированных мононуклеаров в развитии рецидивирующей ВГВ-инфекции и селекции мутантных штаммов вируса у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Иммунные комплексы, содержащие ВГВ. В некоторых исследованиях было показано, что, несмотря на наличие анти-HBs, частицы вируса персистируют в крови после выздоровления от острого гепатита В. Результаты определения вирусной ДНК у этих больных могут быть положительными в 91% случаев, и это состояние может длиться больше 20-30 лет. В раннюю фазу острого гепатита В вирус существует в двух формах—свободной и связанной с IgG (т.е. в составе иммунных комплексов). Соотношение этих форм вируса после сероконверсии от HBsAg к анти-HBs постепенно смещается в сторону преобладания IgG-связанной формы вируса. Это свидетельствует о персистенции ДНК вируса в форме иммунного комплекса с анти-HBs, что может быть расценено как оккультная инфекция у этих пациентов. До сих пор неясно, каким образом поддерживается в организме персистенция циркулирующих ВГВ-содержащих иммунных комплексов. С другой стороны, ВГВ-содержащие иммунные комплексы не определялись в сыворотке пациентов с оккультной ВГВ-инфекцией, как вторичной формой после хронической ВГВ-инфекции при задержке элиминации HBsAg. Это позволяет предположить, что ВГВ-содержащие иммунные комплексы могут не участвовать в развитии оккультной ВГВ-инфекции у данных пациентов.

Иммунный статус хозяина. Хорошо известно, что исход ВГВ-инфекции зависит от динамики взаимодействия и баланса репликации вируса и иммунного ответа хозяина. В элиминацию вируса включаются и гуморальное, и клеточное звенья иммунного ответа. Адекватный ответ мультиспецифическими анти-ВГВ Т-клетками против вирусных белков приводит к освобождению от вирусной инфекции, в то время как неполноценный иммунный ответ является причиной возникновения персистирующей формы инфекции. Теоретически, ослабленный иммунный ответ может также играть роль в развитии оккультной ВГВ-инфекции. Известен факт, что иммуносупрессия после

трансплантации печени имеет значение в развитии рецидивирующей ВГВ-инфекции. Пациенты, выздоровевшие от острого гепатита В, могут иметь низкий, но определяемый уровень вирусной ДНК в сыворотке в течение различного периода времени при наличии адекватного уровня противовирусных антител и противовирусных специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Эти факты показывают некоторые ограничения возможности иммунного ответа в эрадикации ВГВ-инфекции, по крайней мере, в отношении оккультной ВГВ-инфекции.

Интерференция вирусов. Исследования, посвященные изучению коинфицирования ВГВ и ВГС, выявили взаимную интерференцию между ВГВ и ВГС. У пациентов с острой коинфекцией ВГВ и ВГС обычно отмечается более позднее появление HBsAg в сыворотке крови, более низкий уровень и короткий период циркуляции. Исследования показали, что при хронической коинфекции ВГВ и ВГС имеется тенденция к снижению уровня вирусной ДНК и интенсивная элиминация HBsAg. Было выявлено, что со-белок вируса гепатита С может участвовать в подавлении репликации вируса гепатита В. Это показывает, что коинфекция ВГС может ослаблять клинические проявления и способствовать элиминации ВГВ.

Высокая частота делеций в регионе, кодирующем промотер со-г-области вируса, была недавно зарегистрирована у пациентов с сочетанной ВГС—инфекцией и оккультной ВГВ-инфекцией. Более того, выявлено, что данная мутация не возникает у пациентов с активной моноинфекцией ВГВ или в группе контроля. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что данная делеция в со-г-области может стимулировать репликацию ВГС. Однако следует заметить, что у 30% пациентов одновременно существуют различные "дикие" типы ВГВ, что может поддерживать у них скорее нормальную, чем ослабленную репликацию ВГВ. Более того, кроме описанной делеции, у таких пациентов обнаружены и другие мутации.

Другие возможные патогенетические механизмы. У пациентов с ГЦК и оккультной ВГВ-инфекцией достаточно часто выявляется HBV-X ДНК и РНК в ткани печени при отсутствии полноразмерной прегеномной вирусной РНК.

Выделяют по меньшей мере 6 различных генотипов вируса гепатита В от А до F. Некоторые исследования выявили связь между генотипом вируса и активностью заболевания, эффективностью лечения и прогнозом. Было показано, что среди пациентов с оккультной ВГВ-инфекцией 61% инфицированы вирусом генотипа D, в то время как 53% из HBsAg-положительных пациентов инфицированы вирусом генотипа А. Существование оккультной ВГВ-инфекции, вероятно, связано с различными вариантами взаимодействия вируса и макроорганизма.

Клиническое значение оккультной ВГВ-инфекции

Распространенность оккультной ВГВ-инфекции.

Хотя исследования, посвященные оккультному гепатиту В, проводятся достаточно интенсивно, распространенность этой инфекции очень сложно оценить точно по нескольким причинам. Во-первых, это широкая вариабельность клинических течений данной патологии: от острого гепатита В со спонтанным выздоровлением до хронического, иногда бессимптомного носительства вируса и развития серьезных осложнений в виде цирроза или

гепатоцеллюлярной карциномы. Во-вторых, большинство исследований проводили на малом количестве образцов, среди неоднородной популяции и с недостаточным наполнением контрольной группы. В-третьих, хотя метод ПЦР для выявления вирусной ДНК представляется наиболее чувствительным, в действительности показатель его чувствительности варьирует. Отмечен высокий уровень ложно-положительных результатов ПЦР при определении ДНК вируса у пациентов с "только" анти-НВс. В-четвертых, было показано, что распространенность оккультного гепатита В зависит от интервала между элиминацией HBsAg и моментом определения ДНК вируса. Кроме того, уровень виремии может колебаться в течение оккультной ВГВ-инфекции. Все эти факторы необходимо учитывать при определении распространенности оккультной ВГВ-инфекции. В таблице приведены обобщенные данные о распространенности маркеров оккультной ВГВ-инфекции.

Таблица
Распространенность маркеров
оккультной ВГВ-инфекции

Группы	анти-НВс (+)		ДНК ВГВ (+) / анти-НВс (+)		ДНК ВГВ (+) / НВсAg (-)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лица без патологии печени						
США	97/258	37,6	11/97	(11,3)	11/258	(4,3)
Китай	214/2289	9,3	74/214	(34,6)	74/2289	(3,2)
Доноры крови						
США	158/26492	0,6	0/110	(0,0)	—	—
Великобритания	584/103867	0,6	0/103867	(0,0)	—	—
Больные хроническим гепатитом						
США	8/8	100,0	4/8	(50,0)	—	—
Германия	357/357	100	33/357	(9,2)	—	—
Индия	0/203	0	—	—	22/203	(10,8)
Испания	22/101	21,8	6/22	(27,3)	19/101	(18,8)
Франция	—	—	15/30	(30,0)	—	—
Больные ГЦК						
Смешанная выборка	10/25	40,0	8/10	(80,0)	17/28	(60,7)
Европа	89/301	29,6	28/44	(63,5)	135/405	(33,3)
Япония (исслед.1)	16/26	61,5	0/26	(0,0)	3/26	(11,5)
Япония (исслед.2)	13/16	81,3	6/13	(46,2)	8/16	(50,0)
Коинфицированные ВГС						
Япония	18/65	(27,7)	34/65	(52,3)	34/65	(52,3)
Италия	46/200	(23,0)	46/46	(100,0)	66/200	(33,0)

Оккультная ВГВ-инфекция и передача ВГВ-инфекции.

Возможность передачи ВГВ при переливании крови от HBsAg-негативных доноров была обнаружена более двух десятилетий назад. В дальнейших исследованиях, проведенных на шимпанзе, было доказано, что клонированный от больных оккультной ВГВ-инфекцией вирус может вызывать типичные проявления ВГВ-инфекции. Также был доказан вертикальный (перинатальный) путь передачи вируса плоду от матери с оккультной ВГВ-инфекцией. Хотя в развитых странах риск передачи вирусных гепатитов при гемотрансфузиях невелик, остаточный риск посттрансфузионного гепатита В значительно выше (1 случай на 63 000), чем гепатита С (1 случай на 103 000). Вероятно, оккультная ВГВ-инфекция повышает риск развития посттрансфузионного гепатита В.

Передача ВГВ в случае оккультной ВГВ-инфекции может иметь место при трансплантации органов. Было достоверно зафиксировано, что доноры с оккультной ВГВ-инфекцией могут служить источником инфекции при трансплантации печени. Источником инфекции может быть донор печени с отрицательными результатами исследования на HBsAg, но положительными результатами на анти-НВс. Хотя в сыворотке крови при оккультной ВГВ-инфекции ДНК вируса определяется не всегда, в ткани печени она была обнаружена. С помощью секвенирования была показана высокая гомология вирусной ДНК в исследуемых образцах от донора и реципиента, что доказывало, что источником инфекции являлся донор с оккультной ВГВ-инфекцией. Рецидив ВГВ-инфекции при пересадке аллотрансплантата может произойти у пациента с оккультной ВГВ-инфекцией, возникшей еще до трансплантации. Способность мононуклеаров периферической крови поддерживать репликацию вируса у пациентов с оккультной ВГВ-инфекцией показывает, что мононуклеары могут служить резервуаром рецидивизирующей ВГВ-инфекции.

В целом, риск инфицирования реципиента ВГВ при трансплантации печени колеблется от 25 до 94%. Кроме HBsAg в сыворотке крови, у этих пациентов могут определяться ДНК и РНК вируса. Точный риск рецидивизирующей ВГВ-инфекции у реципиентов печени с оккультной ВГВ-инфекцией, возникшей до трансплантации, остается неизвестным. Однако у этих пациентов отмечается тенденция к сокращению срока выживаемости (или срока жизнеспособности трансплантата) по сравнению с реципиентами, получившими органы от доноров с оккультной ВГВ-инфекцией.

Очевидно, что оккультная ВГВ-инфекция может влиять на отдаленные последствия трансплантации печени. Следовательно, при подготовке к трансплантации важно исключить наличие оккультной ВГВ-инфекции и у донора, и у реципиента.

Риск инфицирования ВГВ от донора с оккультной ВГВ-инфекцией при пересадке почки значительно ниже, чем при пересадке печени. Однако случаи ВГВ-инфекции (при отсутствии HBsAg и наличии анти-НВс) у реципиента после пересадки почки отмечены.

Риск инфицирования реципиента от HBsAg-положительного донора при пересадке костного мозга, в основном, низкий. После трансплантации хроническая ВГВ-инфекция развивается менее чем у 50% реципиентов. Риск инфицирования ВГВ от HBsAg-негативного донора еще ниже. Однако у реципиентов костного мозга при наличии у них ок-

культной ВГВ-инфекции после трансплантации может произойти реактивация латентной инфекции с фульминантным течением.

Распространенность оккультной ВГВ-инфекции также высока у пациентов, находящихся на гемодиализе, варьирует от 14 до 19%. У таких пациентов в сыворотке крови и в мононуклеарах обнаруживаются вирусная ДНК и РНК, что свидетельствует об активной репликации. Наличие анти-НВс позволяет предположить, что в этом случае имеет место недостаточная нейтрализация вируса.

Оккультная ВГВ-инфекция и связанные с ней хронические заболевания печени.

Исследования, проведенные Blackberg и соавт., были посвящены наблюдению 16 пациентов, перенесших 30 лет назад (до начала данного исследования) острый гепатит В с самостоятельным разрешением. Ни у одного из них не было клинических признаков хронического поражения печени, но все были серопозитивны на анти-НВс, и 11 из 16 человек были позитивны на анти-НВс. Четверо из анти-НВс-позитивных, включая трех анти-НВс-позитивных, подверглись повторной биопсии печени через 30 лет после перенесенного острого вирусного гепатита В. Хотя у всех четверых не была обнаружена вирусная ДНК в сыворотке и периферических мононуклеарах крови, у двоих ДНК была обнаружена в ткани печени. Штаммы вируса, выделенные из печеночной ткани, были идентичны тем, которыми пациенты были инфицированы 30 лет назад. У обоих пациентов при гистологическом исследовании обнаружены признаки умеренного воспаления, а у одного из них — еще и умеренное повышение уровня АлАТ. Эти данные позволяют предположить, что, хотя оккультная ВГВ-инфекция может вызывать поражения печени, долгосрочный прогноз у пациентов с самоограничивающимся острым вирусным гепатитом В обычно благоприятный.

Исходы оккультной ВГВ-инфекции после задержки элиминации НВсАг значительно варьируют и могут зависеть от типа предшествующей патологии печени, длительности активной ВГВ-инфекции и степени повреждения печени до исчезновения НВсАг, а также от интервала с момента исчезновения НВсАг до времени оценки и от возможного коинфицирования другими вирусами. Некоторыми исследователями установлено, что такие пациенты, даже с выраженной патологией печени, имеют более благоприятный кратковременный прогноз по сравнению с пациентами, страдающими активной хронической ВГВ-инфекцией. Однако другими исследователями эти факты не подтверждаются. Очевидно, что для решения данного вопроса необходимы дальнейшие клинические исследования.

Оккультная ВГВ-инфекция и реактивация хронического гепатита В.

Препараты, обладающие иммуносупрессивным или цитотоксическим эффектом, могут подавлять иммунный ответ организма, способствуя вирусной репликации и прогрессированию заболевания. Отмена этих препаратов приводит к восстановлению иммунного ответа и развитию иммуноопосредованной деструкции инфицированных вирусом гепатоцитов и повреждению печени. У иммунокомпromетированных пациентов было зарегистрировано увеличение частоты случаев оккультной ВГВ-инфекции. Например, среди НВсАг-негативных пациентов со злокачественными новообразованиями доля образцов сывороток, содержащих ДНК ВГВ, значительно выше, чем у

НВсАг-негативных здоровых лиц (11,6% против 1,8%). У пациентов с оккультной ВГВ-инфекцией, получавших цитотоксические препараты, перенесших пересадку стволовых клеток или трансплантацию костного мозга по поводу лимфомы, апластической анемии или лейкемии, отмечены реактивация хронического гепатита В или фульминантное течение с развитием острой печеночной недостаточности. Однако у таких больных, получивших предварительное лечение оккультной ВГВ-инфекции, реактивация хронического гепатита В, вызванная приемом цитотоксических препаратов, происходит значительно реже и имеет более легкое течение по сравнению с НВсАг-позитивными лицами.

Оккультная ВГВ-инфекция и острая печеночная недостаточность.

По оценкам специалистов, около 1% всех случаев вирусного гепатита В осложняются фульминантным течением с острой печеночной недостаточностью (ОПН). Патогенетическая роль оккультной ВГВ-инфекции в развитии данного осложнения до конца не изучена.

У пациентов с ОПН, развившейся вторично на фоне активной ВГВ-инфекции, определены различные мутанты ВГВ. Мутации выявлены в пре-Сог и пре-S2 областях вирусной ДНК. Остается невыясненным, связана ли оккультная ВГВ-инфекция, развившаяся в результате мутации в S-области, с развитием ОПН. С другой стороны, у таких пациентов чаще наблюдается коинфицирование другими гепатотропными вирусами.

Оккультная ВГВ-инфекция и развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

Установлена достоверная связь между "классической" ВГВ-инфекцией и развитием ГЦК. Однако по поводу роли оккультной ВГВ-инфекции в патогенезе ГЦК имеются противоречивые данные. Распространенность оккультной инфекции среди больных с ГЦК значительно варьирует. Анти-НВс/анти-НВс обнаружены в 43% случаев, в то время как выявление вирусной ДНК варьировало от 5 до 80%. Был установлен повышенный риск развития ГЦК у лиц с анти-НВс как единственного маркера паст-инфекции. Существует необходимость изучения патогенетической роли оккультной ВГВ-инфекции в развитии ГЦК в случае коинфицирования ВГС. По сравнению с моноинфекцией ВГС коинфицирование ВГС и оккультной ВГВ-инфекцией может приводить к развитию ГЦК в более короткие сроки. С другой стороны, относительный риск развития ГЦК в этом случае при расчете оказался менее значительным, чем при наличии у больного цирроза и длительного стажа курьельщика. Следует также заметить, что, кроме ВГВ, существует множество других внутренних и внешних факторов, с которыми может быть связано развитие ГЦК.

Оккультная ВГВ-инфекция и хроническая ВГС-инфекция.

Благодаря одним и тем же механизмам передачи, коинфицирование ВГВ и ВГС является распространенной клинической ситуацией. В более ранних исследованиях было установлено, что наличие анти-ВГС чаще сопровождается присутствием анти-НВс (50-55%), чем НВсАг. В большинстве исследований с использованием ПЦР также установлено наличие ДНК ВГВ у НВсАг-негативных больных (от 22 до 87%) и позитивных на РНК ВГС. Клинические проявления ВГС и оккультной ВГВ-коинфекции остаются противоречивыми. В некоторых исследованиях у таких

больных был выявлен более высокий риск развития цирроза по сравнению с моноинфекцией ВГС. Коинфицирование также может сопровождаться повышенным уровнем активности АлАТ и наличием гистологических изменений в ткани печени. Однако имеются данные, свидетельствующие, что риск развития осложнений со стороны печени у таких пациентов не превышает таковой в случае моноинфекции ВГС. Также имеются данные о недостаточной эффективности интерферонотерапии пациентов с коинфекцией ВГС и оккультной ВГВ.

Выводы и перспективы.

Многочисленными исследованиями установлено, что оккультная ВГВ-инфекция представляет специфическую клинически значимую форму ВГВ-инфекции. Значимость ее заключается в риске передачи ВГВ через препараты крови, при трансплантации органов, перинатальным путем. Необходимы новые исследования, направленные на дальнейшее изучение течения оккультной ВГВ-инфекции в условиях применения цитотоксических или иммуносупрессивных препаратов, а также на изучение таких осложнений заболевания, как ОПН, ГЦК, цирроз и другие хронические заболевания печени.

6/264 Молекулярная и серологическая оценка инфекции, вызванной вирусом гепатита В, при которой не обнаруживается поверхностного антигена, среди доноров крови в Венесуэле.

Molecular and serological evaluation of surface antigen negative hepatitis B virus infection in blood donors from Venezuela.

C. Gutierrez, M. Devesa, C.L. Loureiro, G. Leon, F. Liprandi, F.H. Pujol
J Med Virol., 2004; 73(2):200-207
PMID: 15122793

Инфекцию, вызванную вирусом гепатита В, при которой не обнаруживается поверхностного антигена (HBsAg), изучали в Венесуэле с помощью молекулярного исследования анти-НВс-положительных и HBsAg-негативных образцов сывороток крови доноров (резидуальные или остаточные инфекции). Наличие ДНК ВГВ определено в 11 из 258 образцов (4,3%), присутствие ДНК ВГВ достоверно ассоциировалось с высокими уровнями анти-НВс (>25 МЕ/мл, $p < 0,05$), однако корреляции между наличием ДНК ВГВ и уровнями анти-НВс не отмечено. Синонимичные и несинонимичные мутации были обнаружены в области региона, кодирующего HBsAg ВГВ (но не "ускользающие"— "escape" мутанты), и в области precore/core региона вируса (околоядерные precore-мутанты выявлены в 2 из 7 образцов; делеции в N-концевом участке core региона— в 4 из 19 образцов). Хотя генотип F ВГВ преобладал в HBsAg-положительных образцах сыворотки, изоляты резидуальной инфекции в основном принадлежали к генотипам A и D. Филогенетический анализ последовательностей поверхностного антигена и core региона вируса показал расхождение при определении генотипа в 6 из 9 образцов, что позволяло предположить микст-инфекцию или генетическую рекомбинацию.

В заключение следует отметить, что резидуальная инфекция, вызванная ВГВ генотипа F, в Венесуэле встреча-

ется редко. Этот тип инфекции часто ассоциирует с мутантными вариантами поверхностного антигена, которые могут не выявляться коммерческими тест-системами, а также с мутациями в области околоядерного гена и делециями. Такие штаммы не играют существенной роли в развитии патологии печени и, напротив, были обнаружены циркулирующими при низкой вирусемии.

7/265 "Ускользающие" (escape)—мутанты поверхностного антигена ВГВ, присутствующие в сыворотке первичных доноров крови, потенциально могут быть пропущены при проведении скрининга.

Hepatitis B surface antigen escape mutant in a first blood donor potentially missed by a routine screening assay.
S. Levicnik-Stežinar
Clin Lab., 2004; 50 (1-2): 49-51
PMID: 15000220

Изучение мутантных форм поверхностного антигена ВГВ перешло из области академического интереса в практику ввиду того, что эти формы могут не выявляться некоторыми коммерческими тест-системами, особенно в тех случаях, когда выявление бессимптомной ВГВ-инфекции у доноров при скрининге проводится только по одному тесту на наличие HBsAg. "Ускользающие" (escape) мутанты поверхностного антигена ВГВ возникают после проведения лекарственной терапии или в результате естественного отбора под действием иммунологического давления. Показано, что мутации сохраняют стабильность и могут передаваться горизонтально. В настоящее время опубликована информация только об одном случае носительства донором "escape" мутанта. В данной статье описан новый случай выявления мутации в а-детерминанте HBsAg у донора. Эти мутации могут обуславливать ложнонегативный результат при первичном обследовании пациента. Представляется крайне необходимым использование тест-систем для определения HBsAg с высокой чувствительностью и возможностью детекции мутантных форм при скрининге донорской крови.

8/266 Значение оккультного вирусного гепатита В при переливании крови.

Occult hepatitis B virus infection: implication in transfusion.
Vox Sang., 2004; 86(2): 83-91
J.P.Allain
PMID: 15023176

Остаточный (резидуальный) риск передачи ВГВ при гемотрансфузиях выше, чем риск инфицирования ВГС или ВИЧ. Несмотря на то, что большинство HBsAg-положительных образцов донорской крови выявляются при проведении скрининговых исследований, наблюдаются случаи инфицирования при трансфузиях в период "серологического окна", но чаще— во время поздних стадий инфекции. При переливании HBsAg-негативной, но ДНК ВГВ-положительной крови, с наличием или отсутствием антител к ВГВ, существует риск трансфузионной передачи оккультной ВГВ-инфекции (ОВИ). Частота встречаемости ОВИ зависит от чувствительности тестов на HBsAg и ДНК, а также от распространенности ВГВ-инфекции в популяции. ОВИ может наблюдаться в период реконвалесценции при наличии антител к HBsAg (анти-НВс) и при сохраняющейся вирусемии с

понижением ее уровня, при наличии "ускользающих" (escape) мутантов, не определяемых тестами на HBsAg, или при "здоровом носительстве" с наличием антител к е-антигену (анти-HBe) и к core-антигену ВГВ (анти-HBcor), которые с течением времени перестают определяться. Важнейший вопрос—может или нет ОВИ передаваться при трансфузиях. Было показано, что для иммунокомпрометированных лиц, таких как реципиенты органов или костного мозга, инфекционно опасными являются все формы инфекции. Однако нет данных о том, что у иммунокомпетентных пациентов компоненты, содержащие анти-HBs (даже в низких титрах), являются опасными. Присутствие только анти-HBs с ДНК ВГВ может быть ассоциировано с инфекционностью, также как, в редких случаях, наличие ДНК ВГВ без каких-либо серологических маркеров. При использовании метода ДНК амплификации (NAT) установлено, что вирусная нагрузка при ОВИ обычно меньше 500 МЕ/мл, поэтому тестирование пулов плазмы нецелесообразно до тех пор, пока чувствительность NAT существенно не возрастет.

9/267 Выявление у доноров крови острой бессимптомной HBsAg-негативной ВГВ-инфекции при исследовании на ДНК ВГВ.

Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing.

V. Weber, A. Muhlbacher, W. Melchior
J Clin Virol., 2005; 32(1): 67-70
PMID: 15572009

Целесообразность скрининга крови на ДНК ВГВ среди доноров для предупреждения посттрансфузионного гепатита В вызывает сомнение, поскольку его экономическая эффективность относительно невелика.

В настоящей статье описан случай острой оккультной ВГВ-инфекции (негативной по HBsAg), выявленной при исследовании 96 максипулов при помощи коммерческой NAT тест-системы с порогом детекции 3 МЕ/мл для плазмы. Наличие HBsAg "escape" мутаций исключали секвенированием амплифицированной ДНК вируса. Последующие исследования подтвердили наличие острой ВГВ-инфекции (анти-HBs IgM-позитивной) и, наконец, анти-HBs сероконверсию.

Хотя NAT-скрининг максипулов незначительно сокращает период "диагностического окна", его применение снижает остаточный риск посттрансфузионного гепатита, особенно в случае бессимптомной ВГВ-инфекции с очень коротким HBsAg-позитивным периодом и низким уровнем циркулирующего поверхностного антигена. Это также позволяет выявлять HBsAg-негативных носителей хронической оккультной ВГВ-инфекции. Поскольку вирусная нагрузка у хронических носителей с изолированными анти-HBs крайне мала, существует потенциальный риск необнаружения ДНК ВГВ при ПЦР-исследовании пула образцов донорской крови. Скрининг на анти-HBs может способствовать уменьшению остаточного риска.

10/268 Значение антител к кор-антигену вируса гепатита В как единственного маркера инфекции.

Significance of hepatitis B core antibody as the only marker of hepatitis B infection.

J.Colomina-Rodriguez, D.Gonzalez-Garcia, A.Burgos-Teruel, N.Fernandez-Lorenz, A.Guerrero-Espejo
Enferm Infecc Microbiol Clin., 2005; 23(2): 80-85
PMID: 15743579

В настоящее время еще мало известно о клиническом значении маркера "только анти-HBs" (отсутствие HBsAg и анти-HBs) при инфицировании ВГВ.

Цель исследования. Оценка распространенности иммунологического маркера "только анти-HBs" и клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с наличием этого маркера.

Методы. В проспективном описательном исследовании методом "поперечных срезов", проводившемся в 2002 году, приняли участие пациенты с "только анти-HBs" (т. е. HBsAg- и анти-HBs-негативные, но анти-HBs-позитивные). Во всех случаях проводили исследования на: IgM анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-ВГД, анти-ВГС, анти-ВИЧ и ДНК ВГВ (качественное обнаружение методом "гнездной" ПЦР). Кроме того, анализировали биохимические показатели сыворотки крови, формулу крови, показатели свертываемости крови, а также провели клинико-эпидемиологический анализ (по данным опроса всех пациентов).

Результаты. Из 3900 обследованных пациентов у 195 человек (5%) обнаружены "только анти-HBs" (48% пациентов были старше 65 лет). Остаточные анти-HBs (<10 мМЕ/мл) выявлены в 44% случаев, и в 33% случаев установлено наличие анти-HBe. ВГС- или ВИЧ-коинфекции наблюдались в 38 и 8% случаев, соответственно; ДНК ВГВ выявлена в 4,2% (5/120) случаев. Наличие "только анти-HBs" было подтверждено в 60% случаев, в остальных наблюдались хронические заболевания печени в анамнезе (82% из них анти-ВГС позитивны). В большинстве случаев (63%) механизм передачи ВГВ-инфекции был неизвестен (11% случаев—внутривенное употребление наркотиков, 10%—хирургические вмешательства, 6%—трансфузии).

Выводы. "Только анти-HBs" встречается довольно часто, особенно у пациентов старше 65 лет и у лиц коинфицированных ВГС или ВИЧ. Хотя ДНК ВГВ выявляется в небольшом проценте случаев, ее обнаружение в определенной клинической ситуации (заболевания печени, коинфекции, донорство) может иметь диагностическое значение. Поскольку анти-HBs используется в качестве суррогатного маркера ВГС-инфекции, авторы данного исследования считают необходимым обследование всех анти-ВГС—позитивных пациентов на наличие "только анти-HBs".

11/269 Оккультный гепатит В среди пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Occult hepatitis B among chronic liver disease patients.
Z. Honarkar, S.M. Alavian, S. Samiee, K. Saeedfar, M.R. Zali
Saudi Med J., 2005; 26(4): 601-606
PMID: 15900369

Оккультный (скрытый) гепатит В характеризуется наличием вируса гепатита В (ВГВ, HBV) в организме человека, при этом поверхностный антиген вируса (HBsAg) не определяется. Диагностика оккультного гепатита В осуществляется с помощью высокочувствительного метода ПЦР.

Оккультный гепатит В—понятие новое; и до настоящего времени в Иране не проводились исследования по оценке его распространенности и клинической значимости.

Цель исследования—изучение распространенности и клинической значимости оккультного гепатита В среди пациентов с хроническими заболеваниями печени. На базе научно-исследовательского центра гастроэнтерологии и гепатологии в Тегеране (Иран) в течение 2001—2002 гг. исследовали 35 последовательно взятых образцов биоптатов печени от пациентов с повышенным уровнем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), сохраняющимся более 6 месяцев. Образцы биоптатов печени исследовали на наличие ДНК ВГВ, HBsAg и HBcore Ag при помощи методов ПЦР и иммуногистохимии. Полученные результаты позволили установить, что среди пациентов с хроническими заболеваниями печени вирусный гепатит С составил 77,1%, криптогенная патология печени—20% и аутоиммунный гепатит—2,9%. Результаты гистологического исследования биоптатов печени свидетельствовали о наличии хронического гепатита, цирроза печени и ряда неспецифических изменений печеночной ткани. Вирусная ДНК была обнаружена у 8 пациентов (22%), однако иммуногистохимическое исследование патологических изменений не выявило.

В ходе исследования было установлено, что оккультный гепатит В имеет относительно высокую частоту встречаемости среди пациентов с хроническими заболеваниями печени в Иране. Возможно, с этим ассоциировано увеличение частоты тяжелой патологии печени (цирроза печени) и клинических форм с агрессивным течением (таких как декомпенсированный цирроз печени). Подавление экспрессии генов вируса является причиной оккультной ВГВ-инфекции.

12/270 Мутантные формы HBsAg: распространение, клиническое и диагностическое значение.

HBs antigen mutants: prevalence, clinical and diagnostic implications.

A.M. Roque-Afonso, M.P. Ferey, D. Belkhir, E.Dussaix
Pathol Biol., 2005; 53(8-9): 563-568
PMID: 16099111

Серологическая диагностика гепатита В (ВГВ) основана, в основном, на определении поверхностного антигена (HBsAg). В тест-системах ИФА используются антитела к эпитопам главной гидрофильной "петли". Генетические варианты HBsAg были выявлены у вакцинированных детей, у реципиентов печени, получающих анти-HBs в качестве иммунопрофилактики, и у пациентов с хронической оккультной ВГВ-инфекцией при отсутствии HBsAg. Замены аминокислот в области главной гидрофильной "петли" могут индуцировать конформационные изменения, приводящие к невозможности связывания диагностически значимых антител, что влечет за собой получение ложнонегативных результатов. Для того чтобы оценить распространенность таких замен, были исследованы 55 последовательностей S гена, полученных в 2002—2004 гг. при изучении резистентности к ламивудину. Полиморфизм главного гидрофильного региона (позиции 102-169) изучали с использованием программного обеспечения "Mutation Master". Каждую последовательность сравнивали с консенсусным сиквенсом того же самого генотипа.

Распространение генотипов было следующим: D 40%, With 20%; C 16%; B 11%; E 9%; F 2% и G 2%. Замены в позициях I195M и W196L, отражающие устойчивость к ламивудину, имелись у 18 пациентов (33%). Замены в главной зоне адсорбции были найдены у 31 пациента (56%), третья часть из них была ассоциирована с резистентными мутациями. Наиболее часто происходили замены F/Y134 (7/31), M133 (6/31), D144 (6/31) и G145 (6/31). Замены двух последних были ассоциированы с иммуно- или вакцинопрофилактикой. Было показано, что у 16 пациентов (29%) замены аминокислот могли повлиять на связывание антител в диагностических тестах.

Таким образом, мутации в последовательности главной гидрофильной "петли" HBsAg встречаются нередко, что имеет важное значение для трансфузионной безопасности и достоверности диагностики.

13/271 Клиническое значение оккультного гепатита В.

Clinical impact of occult HBV infections.

I. Chemin, C.Trepo
J.Clin.Virol., 2005; 34 (1): 15-21
PMID: 16461218

Вирусный гепатит В с недетектируемым HBsAg являлся предметом научных дебатов в течение последних лет. В настоящее время существование такого гепатита подтверждается множеством публикаций. ДНК ВГВ без HBs-антигенемии была выявлена при следующих клинических ситуациях: 1) хронический, предположительно вирусный гепатит, не связанный с ВГС, атипичный алкогольный гепатит и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК); 2) вирусная реактивация вследствие иммуносупрессии; 3) передача при трансплантации, трансфузии или экспериментальное заражение шимпанзе. Распространение оккультного гепатита В не ограничивается территориями с высокой заболеваемостью гепатитом В. Такие случаи регистрировались в странах Запада, включая Францию. В настоящее время установлено, что частота встречаемости оккультного гепатита В среди пациентов, страдающих хроническим гепатитом (но не ВГС), варьирует от 20% до 30% в Европе. При коинфекции вирусом гепатита С частота встречаемости оккультного гепатита В варьирует от 20% во Франции до 80% в Японии. Процент выявления оккультного гепатита В среди случаев гепатита "ни А—ни Е" зависит от следующих факторов: 1) метода детекции, включая выбор праймеров для ПЦР; 2) подбора пациентов; 3) у пациентов, проживающих в странах с высоким уровнем распространенности ВГВ, более вероятно развитие оккультного гепатита В, 4) уровень распространенности может также варьировать в зависимости от природы тестируемого биологического материала (предпочтительнее исследование биоптатов печени, чем сыворотки крови). Механизм развития ГЦК при оккультном гепатите В подобен таковому при обычном гепатите В. Низкий, но диагностируемый уровень репликации ВГВ позволяет сохраняться онкогенным свойствам вируса. Оккультный гепатит В, сопутствующий ВГС-инфекции, усиливает тяжесть поражения печени и снижает эффективность противовирусной терапии вирусного гепатита С. Оккультный гепатит В встречается довольно часто, и поэтому определение ДНК с помощью высокочувствительной ПЦР становится задачей первостепенной важности.

14/272 Инфекция, вызванная вирусом гепатита В, с мутацией в гене, кодирующем поверхностный антиген, в Европе и Северной Америке.

Infections by hepatitis B surface antigen gene mutants in Europe and North America.

E. Tabor

J Med Virol., 2006;78 (1): 43-47

PMID: 16622882

Мутантные формы вируса гепатита В (ВГВ, HBV) наиболее изучены у пациентов—выходцев из Азии из-за широкого распространения вируса на этой территории и появления мутантов в результате иммунизации против ВГВ. Однако HBsAg-мутанты были выявлены и в Европе и в Северной Америке. В этих регионах ВГВ с мутациями в области S гена, кодирующего а-детерминанту HBsAg, был выявлен у небольшого числа новорожденных детей (родившихся у инфицированных ВГВ матерей, в связи с чем провакцинированных при рождении от ГВ и получавших иммуноглобулин (ИГГВ) с профилактической целью) и у многих реципиентов печени (у которых, несмотря на ИГГВ-профилактику, произошла ГВ-реинфекция).

В некоторых случаях мутантный штамм ВГВ несет точечную мутацию 145 аминокислоты S-гена (G145R) с заменой глицина на аргинин, что приводит к конформационным изменениям вируса и отличающейся от "диких" штаммов реактивности с моноклональными антителами. Предполагают, что данный мутант имеет поверхностный антиген ВГВ с измененным эпитопом, который не нейтрализуется антителами к вакцинным штаммам. Мутации в а-детерминанте вируса (но не в G145R) отмечены также среди европейских пациентов, больных ХГВ, не получавших стандартную профилактику (вакцину ВГВ или ИГГВ). Вероятно, что данные мутации ответственны лишь за небольшую долю оккультной (скрытой) ГВ-инфекции, характеризующейся наличием ДНК ВГВ в сыворотке крови при отсутствии определяемого HBsAg. Некоторые из этих мутантов вируса (в случае оккультного гепатита В) могут не обнаруживаться и, в связи с этим, теоретически могут представлять определенную опасность при гемотрансфузиях.

15/273 Трансфузионное происхождение оккультного гепатита В у реципиентов крови в Тайване.

Transmission of occult hepatitis B virus by transfusion to adult and pediatric recipients in Taiwan.

C.J. Liu, S.C. Lo, J.H. Kao, P.T. Tseng, M.Y. Lai, Y.H. Ni, S.H. Yeh, P.J. Chen, D.S. Chen

J. Hepatol., 2006; 44(1): 39-46

PMID: 16168517

Развитие оккультного гепатита В (HBsAg—негативного, но ДНК—позитивного) после переливания крови возможно, но встречается редко.

Цель данного исследования—определить частоту встречаемости посттрансфузионного гепатита В в Тайване.

Методы. Реципиентов крови, негативных по ГВ (с отсутствием анти-HBсor), с нормальными показателями АлАТ обследовали на наличие ДНК ВГВ и серологические маркеры до и после переливания. Среди 4448 реципиентов 467 (10,5%) были анти-HBсor негативны. 327 человек обследовали в течение 6 месяцев после переливания кро-

ви. У 5 (1,5%) человек была выявлена вирусемия спустя 1 неделю после гемотрансфузии. У трех детей с нормальными показателями АлАТ позже наблюдалась сероконверсия анти-HBсor. Им был поставлен диагноз "острая субклиническая инфекция", несмотря на то, что все имели поствакцинальные анти-HBs. У одного пациента диагностирован транзитный посттрансфузионный гепатит В без сероконверсии анти-HBсor, а еще у одного предполагался оккультный гепатит В. Полученные данные подтверждают возможность возникновения оккультного гепатита В после гемотрансфузии. Посттрансфузионный острый гепатит В зарегистрирован у 0,9% (100 случаев на 1 млн.) анти-HBсor-негативных реципиентов в Тайване. Более того, некоторые вакцинированные дети с анти-HBs были восприимчивы к инфекции.

Выводы. Таким образом, несмотря на проведение активной иммунизации против гепатита В в эпидемически неблагополучных районах, для исключения оккультной ВГВ-инфекции необходимо рекомендовать использование чувствительных скрининговых ПЦР тест-систем.

16/274 Идентификация ДНК HBV +/ HBsAg - у доноров в Польше при помощи NAT-диагностики.

Characterization of HBV DNA+/HBsAg- blood donors in Poland identified by triplex NAT.

E. Brojer, P. Grabarczyk, G. Liszewski, M. Mikulska, J.P. Allain, M. Letowska

Hepatology, 2006; 44(6): 1666-1674

PMID: 17133474

В 2005 году в Польше было проведено исследование с использованием NAT-диагностики (метода амплификации нуклеиновых кислот) по определению ДНК вируса гепатита В (ДНК ВГВ) в образцах серонегативных сывороток, не содержащих поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С (анти-ВГС) и антитела к вирусу иммунодефицита человека (анти-ВИЧ). Сыворотки из 24 банков крови исследовали с использованием теста Cobas Amplicor, а индивидуальные донации—с использованием теста Procleix Ultrio. ДНК ВГВ положительные донации, подтвержденные альтернативными тестами, были выявлены в 7 случаях из 761 666 (1:108 800) и в 21 случае из 250 191 (1:11 900), соответственно. В 17 образцах сывороток ДНК ВГВ не могла быть определена количественно, в 11 образцах—варьировала между 11,6 и 4,6 x 10(4) МЕ/мл. Обнаружены следующие генотипы ВГВ: генотип А—56%, генотип D—4%. Анализ позволил выделить четыре группы образцов сывороток: 1) в двух случаях обнаружен HBsAg в альтернативном, более чувствительном тесте; 2) четыре образца были отобраны до сероконверсии, в фазе "окна"; 3) в восьми случаях присутствовали анти-HBs (реконвалесценция); и 4) в двенадцати случаях были обнаружены анти-HBс без анти-HBs. Показатели в последней группе соответствовали хроническому или оккультному течению гепатита В. Один донор был исключен из исследования, т.к. у него не обнаружены маркеры ВГВ. У другого донора образец сыворотки крови был взят в период "окна", перед появлением анти-HBs.

В ходе исследования было установлено, что NAT-диагностика более эффективна при обследовании доноров на ВГВ, чем на ВГС или ВИЧ; в 1:250000 случаях инфицирование вирусом гепатита В не могло быть обнаружено при

скрининге крови на анти-НВс. Для классификации доноров важно проводить дополнительные серологические и молекулярные исследования образцов в динамике. Необходимы дальнейшие исследования для решения вопроса о целесообразности включения в скрининг индивидуальных донаций NAT-диагностики в качестве альтернативы исследованию на анти-НВс.

17/275 Гепатит В "по доверенности": возникновение хронического гепатита В у детей.

Hepatitis B "by proxy": an emerging presentation of chronic hepatitis B in children.

M.Sciveres, G. Maggiore

J Pediatr. Gastroenterol Nutr., 2007;44(2):268-269

PMID: 17255843

В настоящей статье описаны случаи бессимптомного хронического гепатита В (ХГВ) у 6 усыновленных детей. Хроническая ГВ-инфекция у них была установлена в связи с наличием острого гепатита В (ОГВ) у члена семьи. У всех детей в сыворотке крови выявлена ДНК ВГВ в количестве, превышающем 2000 пг/мл. Острый гепатит В в семье должен вызывать тревогу врачей в плане возможности существования хронической инфекции у других членов семьи, особенно у недавно усыновленных детей. Необходимо быстро провести оценку их ГВ статуса и обеспечить эффективную защиту восприимчивых к инфекции членов семьи.

18/276 Длительное обнаружение вируса гепатита В при отсутствии HBsAg в сыворотке крови пациентов, страдающих хроническим гепатитом В.

Long-term presence of HBV in the sera of chronic hepatitis B patients with HBsAg seroclearance.

Y.Arase, F. Suzuki, Y. Suzuki, S. Saitoh, M. Kobayashi, N. Akuta, T. Someya, T. Hosaka, H. Sezaki, J. Sato, M. Kobayashi, K. Ikeda, H. Kumada

Intervirology, 2007, 26, 50 (3): 161-165

PMID: 17259734

Цель исследования. Изучение наличия ДНК ВГВ в сыворотке крови в течение длительного времени после элиминации поверхностного антигена вируса.

Методы. В исследовании, проведенном японскими учеными, приняли участие 70 пациентов, находившихся под наблюдением более 5 лет после элиминации HBsAg. У этих пациентов определяли маркеры ГВ-инфекции: анти-НВс, анти-НВе и анти-НВс—сразу, через 5 и через 10 лет после элиминации HBsAg. ДНК вируса в сыворотке крови определяли с помощью ПЦР в те же сроки после элиминации HBsAg. Определение вирусной ДНК в сыворотке производили с использованием праймеров из области, кодирующей X и core гены. Результат анализа на наличие ДНК признавался положительным в том случае, если ПЦР с использованием одной из двух пар праймеров давала положительный результат. Для оценки факторов, ассоциированных с наличием определяемого уровня вирусной ДНК в течение 5 лет после элиминации HBsAg, применяли многофакторный регрессионный анализ. Анализируемые факторы включали: возраст, пол, данные гистологического исследования, генотип ВГВ, уровень амиотрансфераз, общего белка, применение интерферона.

Результаты. Титры анти-НВс в 200-кратно разведенной сыворотке в первый год после элиминации HBsAg со-

ставили 6,5+/-4,0, через 5 лет снизились до 1,8+/-1,4 и через 10 лет—до 0,9+/-0,7. Снижение титров анти-НВс через 5 и 10 лет после исчезновения HBsAg было статистически достоверным. Наличие ДНК вируса, установленное с помощью ПЦР, отмечено в течение года после элиминации HBsAg у 71,4% пациентов (50/70), через 5 лет—у 21,4% (15/70) и через 10 лет—у 14,3% (3/21). Однако не обнаружено никаких факторов, существенно влияющих на выявление ДНК ВГВ через 5 лет после элиминации HBsAg.

Выводы. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что вирусная ДНК исчезает из сыворотки в течение 5-10 лет после элиминации поверхностного антигена, остаточная частота встречаемости ДНК на протяжении этого срока—10-20%.

19/277 Уровень ДНК вируса гепатита В у HBsAg-положительных доноров и ее связь с результатами гистологического исследования биоптатов печени.

HBV-DNA levels in HBsAg-positive blood donors and its relationship with liver histology.

L.C. Nabuco, C.A. Villela-Nogueira, R.M. Perez, L. Ceci, V.L. Pannain, C.M. Nogueira, J.A. Segadas-Soares, H.S. Coelho

J Clin Gastroenterol., 2007, 41 (2): 194-198

PMID: 17245219

Клиническая значимость виремии, особенно при низком ее уровне у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, продолжает оставаться невыясненной.

Цель исследования. Определить уровень ДНК ВГВ в сыворотке крови и сопоставить его с результатами гистологического исследования печени у HBsAg-положительных доноров.

Методы. В исследовании, проведенное методом поперечного среза, было включено 78 доноров, у которых были определены уровень АлАТ, наличие HBeAg, а также количественное содержание ДНК ВГВ с помощью ПЦР (Ampliscor, HBV Monitor, Roche; минимальный предел чувствительности 1 000 копий/мл). Биопсия печени проводилась всем пациентам с виремией независимо от уровня АлАТ и выраженности виремии.

Результаты. Среди 78 доноров крови ДНК ВГВ была обнаружена у 47 человек (60%); из них—у 39 (83%) мужчин, средний возраст—37,6+/-10,4 лет, 31 человек (66%)—HBeAg-негативны, повышение уровня АлАТ отмечено у 26 (55%) человек. Средний уровень ДНК ВГВ составил 24 000 копий/мл. Из всех обследованных доноров у 31 (40%) ДНК ВГВ в крови не обнаружена. Хотя выраженность гистологических изменений в печени у большинства пациентов носила умеренный характер, уровень вирусной ДНК был значительно выше у пациентов с хроническим гепатитом или циррозом по сравнению с пациентами без патологических изменений в органе (25 260 000 копий/мл по сравнению с 9480 копий/мл, $p < 0,001$). Показана статистически достоверная корреляция между уровнем ДНК ВГВ и степенью активности хронического гепатита по результатам гистологического исследования тканей печени в соответствии с системой Нодела: некротическое воспаление ($r=0,59$) и фиброз ($r=0,50$). У 25% HBeAg-негативных пациентов с уровнем вирусной ДНК ниже 30 000 копий/мл выявлены гистологические признаки поражения печени, связанные с ГВ-инфекцией.

Выводы. У большинства HBsAg-положительных доноров крови выявлена низкая вирусная нагрузка. Установлена статистически значимая связь между репликацией вируса и поражением печени, однако низкий уровень вирусной нагрузки не исключает наличия гистологических изменений в печени.

20/278 Следует ли вакцинировать новорожденных детей от гепатита В?

Should hepatitis B vaccine be used for infants?

O.D. Mansoor, P. Salama

Expert Rev Vaccines, 2007; 6(1): 29-33

PMID: 17280476

Хронический гепатит В (ХГВ) определяет практически всю летальность при ВГВ-инфекции. Поскольку ХГВ длительное время может протекать бессимптомно, а цирроз и рак печени развиваются через десятилетия от момента инфицирования, эти виды патологии печени редко отождествляют с действием вируса. Вирусный ГВ до сих пор остается важной проблемой здравоохранения многих стран мира.

За последние двадцать лет стали доступными безопасные и эффективные вакцины против ВГВ. Однако особую тревогу вызывает использование в этих вакцинах в качестве консерванта потенциально токсичных соединений ртути. Очевидных доказательств связи между свойствами вакцины против гепатита В и развитием тяжелых осложнений не существует. Наиболее эффективной стратегией контроля заболеваемости вирусным гепатитом В представляется иммунизация младенцев. По состоянию на конец 2005 года свыше 80% стран мира ввели рутинную иммунизацию новорожденных детей. Страны с относительно низким уровнем заболеваемости гепатитом В выступают за перенесение иммунизации на более поздний возраст. Однако убедительным аргументом в пользу предложенной стратегии иммунизации является острота современной эпидемической ситуации по ГВ. Снижение уровня заболеваемости гепатитом В до единичных случаев благодаря иммунизации младенцев, а также высокая стоимость лечения последствий (например, трансплантация печени) и очень низкая стоимость вакцины являются вескими доводами в пользу целесообразности универсальной стратегии иммунизации против этой инфекции.

21/279 Оккультный вирусный гепатит В.

Occult hepatitis B virus infection.

G. Raimondo, T. Pollicino, I. Cacciola, G. Squadrito

J.Hepatol., 2007; 46(1):160-170

PMID: 17112622

Персистенция вируса гепатита В (ВГВ) у HBsAg-негативных лиц получило название оккультной (скрытой) ВГВ-инфекции. Оккультный ГВ в некоторых случаях связан с появлением мутаций в HBsAg вируса, но чаще — с активной супрессией вирусной репликации и экспрессии генов. Оккультная ВГВ-инфекция отмечается повсеместно, хотя данные о ее распространенности среди различных категорий и групп населения часто противоречивы из-за различных показателей чувствительности и специфичности методов, используемых для ее выявления. Оккультная ВГВ-инфекция может передаваться при гемотрансфузии и трансплантации органов с возможной последующей реактивацией инфекции, происходящей при иммуносупрес-

сии. Кроме того, имеются данные о том, что оккультная ВГВ-инфекция способствует развитию прогрессирующего фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

22/280 Молекулярная и функциональная диагностика оккультного гепатита В, вызванного изолятами вируса от больных гепатоцеллюлярной карциномой.

Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma.

T. Pollicino, G. Raffa, L. Costantino, A. Lisa,

C. Campello, G. Squadrito, M. Levrero, G. Raimondo

Hepatology, 2007, 45 (2): 277-285

PMID: 17256766

Оккультный гепатит В характеризуется персистенцией вируса в печени больного при отсутствии поверхностного HBsAg. Возбудитель в случае оккультной инфекции может находиться в гепатоцитах в виде свободного генома, хотя невыясненными остаются причины очень слабой репликативной активности и экспрессии генов вируса, наблюдающиеся при данной форме инфекции.

Цель данного исследования — изучить, может ли вариабельность вирусного генома объяснить отсутствие HBsAg и ингибирование репликации вируса у больных оккультным гепатитом В, а также подтвердить исследованиями *in vitro* способность к репликации штаммов ВГВ, вызывающих оккультную инфекцию.

В ходе исследования выделены вирусные изоляты из биоптатов печени 17 больных вирусным гепатитом В, 13 больных оккультным гепатитом В и 4 HBsAg-положительных пациентов. В каждом случае проводили амплификацию и полное секвенирование генома вируса. Дополнительно были клонированы и секвенированы все нуклеотидные последовательности ДНК ВГВ от 8 больных оккультным гепатитом и двух HBsAg-положительных пациентов. Три полных линейных генома вируса от больных оккультной инфекцией были исследованы при культивировании вируса в культуре клеток HuH7. Прямое секвенирование показало отсутствие мутаций, способных вмешиваться в процессы репликации вируса и экспрессии генов в основной вирусной популяции в каждом случае. Эксперименты с клонированием показали высокую дивергенцию штаммов вируса гепатита В и у HBsAg-положительных, и у HBsAg-негативных пациентов (уровень дивергенции составил 1,4-7,1%). Все три полных линейных изолята вируса продемонстрировали нормальные модели репликации *in vitro*.

Вывод. В печени больных оккультным гепатитом В аккумулируется множество различных вариантов (мутаций) вируса. Штаммы вируса, вызывающие оккультную инфекцию, *in vitro* проявили себя репликативно активными, в связи с чем можно предположить, что причина подобной скрытой инфекции кроется скорее в особенностях организма хозяина, а не возбудителя.

23/281 Отдаленные результаты монотерапии альфа-интерфероном, проведенной пациентам, страдающим HBeAg-негативным хроническим гепатитом В.

Long-term results of interferon alpha monotherapy in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. S.Kaymakoglu, A. Danalioglu, K. Demir, C. Karaca, F. Akyuz, D. Onel, S. Badur, U. Cevikbas, F. Besisik, Y. Cakaloglu, A. Okten. Dig Dis Sci., 2007, 20 PMID: 17237999

Цель исследования—оценить отдаленные результаты терапии альфа-интерфероном пациентов, страдающих HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. В исследовании приняли участие 80 HBeAg-негативных пациентов (из них 62 мужчины, средний возраст участников—39,9 лет), которым в течение 6 месяцев проводилась терапия альфа-интерфероном.

В качестве критериев эффективности проведенного лечения принимались нормализация уровня АлАТ и отрицательный результат на наличие ДНК вируса гепатита В в тесте молекулярной гибридизации. У всех пациентов, за исключением одного, была предцирротическая стадия поражения печени.

После окончания лечения у 44 пациентов (55%) отмечены критерии, свидетельствующие об эффективности проведенного лечения. Все эти пациенты в дальнейшем находились под диспансерным наблюдением в среднем 59,5 месяцев (от 18 до 132 месяцев). У 27 человек (61,4%) был зарегистрирован рецидив заболевания (причем у 63%—в течение первого года). Через 6 месяцев и по окончании периода наблюдения эффективные результаты лечения зарегистрированы у 42,5% и 30% больных, соответственно; у 7 пациентов эффект от лечения отсутствовал.

В течение двухлетнего периода наблюдения не выявлено рецидива репликации вируса гепатита В. Эффективность лечения у 83% пациентов была подтверждена гистологически. У четырех пациентов (5%) отмечена элиминация HBeAg. При многофакторном анализе установлены независимые предикторы эффективности терапии по окончании периода наблюдения: молодой возраст ($p=0,04$) и низкий уровень ГГТ (гамма-глутамилтранспептидазы).

Эффективность терапии альфа-интерфероном отмечена примерно у половины HBeAg-негативных пациентов с хроническим гепатитом В после окончания курса лечения. Несмотря на высокий уровень рецидивирования инфекции, у трети пациентов стойкий клинический эффект наблюдался в среднем дольше 59,5 месяцев.

24/282 Определение антител к кор-антигену гепатита В, вирусные маркеры и occultная форма гепатита В среди доноров крови в Пакистане: использование в трансфузионной практике.

Anti-hepatitis B core antigen testing, viral markers, and occult hepatitis B virus infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. F.A.Bhatti, Z.Ullah, N.Salamat, M.Ayub, E.Ghan. Transfusion, 2007; 47(1): 74-79 PMID: 17207233

Цель исследования. Изучить распространенность антител к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-HBc) и определить, насколько важным является его выявление наряду с другими маркерами гепатита В, ДНК ВГВ, анти-ВГС и сифилиса при проведении обследования доноров крови в Пакистане.

Дизайн исследования и методы. Исследование осуществляли методом поперечных срезов. Из 94177 доноров крови, обследованных в обычном порядке на ВГВ (HBsAg), анти-ВГС, анти-ВИЧ, малярийный плазмодий и сифилис (РПГА) в период с 2003 по октябрь 2005 года, методом случайной выборки были отобраны 966 доноров с целью определения у них анти-HBc и маркеров ВГВ, включая ДНК ВГВ.

Результаты. Распространенность маркеров инфекций составила: HBsAg—2,16%, анти-ВГС—4,16%, анти-ВИЧ—0,004%, сифилиса (РПГА)—0,75%, малярии—0,002%. Распространенность анти-HBc среди HBsAg-негативных и ДНК ВГВ-негативных доноров составила 17,28% (у 167 из 966), среди них анти-HBc-позитивных—76%. Доноры из более молодой возрастной группы (средний возраст 25 лет) были инфицированы ВГВ в меньшей степени, чем те доноры, чей средний возраст составлял 29 лет. Распространенность анти-HBc была существенно выше у анти-ВГС позитивных лиц. ВГВ ДНК была обнаружена у 5 доноров (HBsAg-негативных и анти-HBc-позитивных), которые были отнесены к категории лиц с occultной (скрытой) формой ВГВ-инфекции.

Заключение. Настоящее исследование показало, что более 17% здоровых, молодых доноров крови в Пакистане ранее были инфицированы ВГВ, причем в 2/3 случаев уровень анти-HBc был выше 100 мМЕ/мл. Однако у одного из 200 HBsAg-негативных и анти-HBc-позитивных доноров выявлена occultная форма ВГВ-инфекции с возможной ее передачей реципиентам компонентов крови. Все HBsAg-негативные лица с отсутствием анти-HBc, а также лица с наличием анти-HBc, анти-HBs и отсутствием ДНК ВГВ должны быть отстранены от донорства для того, чтобы уменьшить риск заражения occultным гепатитом В.

Вирусный гепатит С

25/283 Гепатит С среди афроамериканцев.

Hepatitis C in African Americans.

N. Pirsopoulos, L. Jeffers

J Clin Gastroenterol., 2007; 41(2):185-193

PMID: 17245218

Гепатит С—одна из самых распространенных причин хронических заболеваний печени, цирроза, гепатоклеточной карциномы. Большинство выполняемых трансплантаций печени—метод выбора на терминальных стадиях ее поражения, являющегося исходом хронического гепатита С. Распространенность заболевания среди различных расовых популяций неодинакова, эпидемиологическая ситуация в регионе неоднородна. Гепатит С в большей степени распространен среди афроамериканского населения. При этом наблюдается высокий уровень вирусемии ВГС, преимущественно генотипа 1, и высокая вирусная нагрузка. Парадоксально, что, несмотря на медленное прогрессирование заболевания в цирроз печени, высока вероятность развития гепатоклеточной карциномы. ВГС-инфекция у афроамериканцев плохо поддается антивирусной терапии, ответная реакция на монотерапию интерфероном, комбинацию интерферона и рибавирина или ПЕГ-интерферона и рибавирина у них существенно слабее. Проводятся исследования с целью выяснения механизмов этого явления. У афроамериканцев отмечена более низкая посттрансплантационная выживаемость, чем у пациентов других рас; причина этого не ясна.

Ученые считают необходимым проведение дальнейших исследований для выяснения причин более низкой посттрансплантационной выживаемости у представителей этой расы.

26/284 Короткий курс применения пегилированного альфа-интерферона для лечения острого гепатита С.

A short course of pegylated interferon-alpha in acute HCV hepatitis.

G. Calleri, G. Cariti, F. Gaiottino, F. G. De Rosa, O. Bargiacchi, S. Audagnotto, S. Quaglia, T. De Blasi, P. Romano, A. Traverso, G. Leo, R. Carbone, B. Del Mastro, M. Tinelli, P. Caramello, G. Di Perri
J Viral Hepat., 2007; 14(2): 116-121

PMID: 17244251

Острая ВГС-инфекция переходит в хроническую в 50—84% случаев. Интерферон-альфа (ИФН-альфа, ИФНа) более эффективен при лечении острой инфекции, чем при лечении хронической ВГС-инфекции, но оптимальная схема лечения все еще не определена. В мультицентровом открытом исследовании оценивали терапевтическую эффективность короткого курса лечения пегилированным ИФНа (ПЕГ-ИФНа) среди пациентов с острым ВГС. ПЕГ-ИФНа2b применялся в дозе 1,0-1,5 мкг/кг еженедельно в течение 12 недель. В исследовании приняли участие

46 пациентов; 26 из них—потребители внутривенных наркотиков. У 11 пациентов наблюдалась желтуха. Терапия была начата в период 1-90 дней от максимальной активности АлАТ. Почти все пациенты хорошо переносили лечение, за исключением одного (2%). У 33 из 46 пациентов (72%) отмечался стойкий вирусологический ответ (СВО) через 6 месяцев после окончания лечения, у 8 пациентов (17%) возник рецидив после лечения, у 4 человек отсутствовала реакция на препарат (9%). Более низкий уровень вирусемии у получивших ПЕГ-ИФН-альфа2b, по меньшей мере, в дозе 1,2 мкг/кг и отсутствие РНК ВГС на 4 и 12 недели были индикаторами СВО.

Таким образом, ПЕГ-ИФН-альфа в дозе >1,2 мкг/кг в неделю (короткий курс) может быть препаратом выбора для лечения острого гепатита С у пациентов с ранним (4 недели) вирусным ответом.

27/285 Прогноз заболеваемости хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в США.

Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States.

S. Deuffic-Burban, T. Poynard, M.S. Sulkowski, J.B. Wong.

J. Viral Hepat., 2007; 14(2):107-142

PMID: 17244250

Цель исследования—прогноз заболеваемости вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в США до 2030 г.

Были разработаны две модели развития эпидемий инфекций ВГС и ВИЧ, основанные на совокупности данных ретроспективного эпидемиологического анализа CDC и ВОЗ о распространении инфекций, распределении инфицированных по возрасту и полу, уровне общей смертности и смертности от СПИДа и гепатоцеллюлярной карциномы.

Было показано, что максимальный подъем заболеваемости ВГС-инфекцией наблюдался в 1984 г., когда было зарегистрировано 350 000 новых случаев инфекции, в 1998 г. эта цифра снизилась до 77 000. Максимальное число ВИЧ-инфицированных наблюдалось в 1989 г. (142 000 новых случаев), в 1998 г.—79 000. Рост смертности от связанной с ВГС печеночной декомпенсации или гепатоклеточной карциномы пришелся на 1998 г.—3 700 случаев. В 2030 году прогнозируемое число смертей достигнет уровня 13 000 случаев. Прогнозируемая смертность от гепатита С может снизиться только в случае увеличения доступности или эффективности антивирусной терапии.

Для сравнения: смертность, связанная с ВИЧ-инфекцией, составила 14 400 случаев в 1998 г., прогноз на 2030 г.—4200 случаев. С возрастанием доступности эффективной высокоактивной антиретровирусной терапии смертность от ВИЧ-инфекции будет существенно снижаться, в то время как смертность от заболеваний, связанных с ВГС, инфицирование которым произошло до 1999 г., по всей вероятности, будет возрастать в течение последующих 25 лет.

Коинфекции

28/286 Клинические характеристики коинфекции вирусом гепатита С у ВИЧ-позитивных пациентов.

Clinical characteristics of coinfection with hepatitis C virus in HIV-positive patients.

T. Preveden

Med. Pregl., 2005, 58(11-12): 529-533

PMID: 16673853

Пациенты, инфицированные ВИЧ, часто коинфицированы вирусом гепатита С (ВГС), преимущественно вследствие сходных путей передачи, особенно в районах с высокой распространенностью внутривенного потребления наркотиков. В эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРВТ) вероятная продолжительность жизни таких пациентов возросла, и основной причиной смерти стала терминальная стадия поражения печени.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 387 ВИЧ-позитивных пациентов, проходивших лечение в Институте инфекционных и тропических болезней "Dr. Kosta Todorovic" в Белграде. Изучали клинико-эпидемиологические особенности инфекции у пациентов с учетом биохимических показателей функциональной активности печени, данных ультрасонографического исследования печени, а в некоторых случаях—пункционной биопсии печени.

Результаты. Распространенность ВГС-инфекции среди этих пациентов составила 58,13%—225 человек из 387 были положительны по результатам ИФА на анти-ВГС. ВГС-инфекция достоверно чаще выявлялась среди мужчин в возрасте от 30 до 34 лет и среди потребителей внутривенных наркотиков. Не отмечено статистически значимых изменений ни по одному из биохимических параметров у коинфицированных больных, за исключением уровня аминотрансфераз, который был значительно выше у пациентов с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией. 44 пациента подверглись биопсии; результаты патогистологического исследования биоптатов печени показали, что каждый четвертый пациент (25%) страдает хронической ВГС-инфекцией. Средняя продолжительность жизни до эпохи ВААРВТ у коинфицированных пациентов была такой же, как у больных СПИДом.

Выводы. Данные биопсии печени, повышенный уровень аминотрансфераз и положительные результаты серологических исследований могут помочь в постановке диагноза "хронический гепатит С", а в будущем, возможно, и при лечении.

29/287 Развитие фиброза печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ—ВГС и у пациентов с моноинфекцией ВГС.

Contributions to hepatic fibrosis in HIV-HCV coinfecting and HCV monoinfected patients.

A. Monto, S. Kakar, L.M. Dove, A. Bostrom, E.L. Miller, T.L. Wright

Am J Gastroenterol., 2006; 101(7): 1509—1515

PMID: 16863554

Цель исследования. Детальное изучение прогностических показателей поражения печени и оценка его степени тяжести у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), некоторые из которых были коинфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Методы. В ретроспективном исследовании "методом поперечных срезов" приняли участие ВГС-инфицированные пациенты, которым до начала антивирусной терапии была выполнена биопсия печени.

Результаты. В исследование были включены 92 пациента с коинфекцией ВИЧ/ВГС и 372 пациента с моноинфекцией ВГС. Как и предполагалось, пациенты с коинфекцией отличались от пациентов с моноинфекцией по многим параметрам, включая более низкий индекс массы тела (ИМТ) и более низкий уровень потребления алкоголя. Степень поражения печени была схожей в обеих группах—средняя оценка (индекс) выраженности фиброза составила 1,45 (u) для коинфекции ВИЧ/ ВГС и 1,53 (u) для моноинфекции ВГС. Гистологические признаки гепатита преобладали среди многочисленных вариантов поражения печени. Изучение только клинических предикторов показало, что изменение уровня ИМТ и сахарный диабет второго типа являлись независимыми кофакторами развития фиброза у пациентов с моноинфекцией ВГС, в то время как низкий уровень CD4+ прямо ассоциировался с частотой прогрессирования фиброза у пациентов с ВИЧ/ВГС-коинфекцией.

Выводы. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС не выявлено более тяжелых поражений печени, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС. Нарушение иммунного статуса имеет большое значение в развитии фиброза печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС; другие клинические факторы, также играющие важную роль в развитии патологии печени, могут отличаться у пациентов обеих групп.

30/288 Клинические и вирусологические особенности течения хронического гепатита В или С с сопутствующим вирусным гепатитом А.

Clinical and virological improvement of HBV or HCV related chronic hepatitis with concomitant HAV infection.

E. Sagnelli, N. Coppola, M. Pisaturo, R. Pisapia, M. Onofrio, A. Catuogno, C. Sagnelli, F. Piccinino, P. Filippini.

Public Medicine, Second University of Naples, Naples; Infectious Diseases, San Sebastian Hospital, Caserta; Infectious Diseases, Second University of Naples, Naples, Italy.

Оценивали клинические и вирусологические особенности течения хронического вирусного гепатита В или С у пациентов с наличием сопутствующего острого гепатита А.

Методы. В исследовании принял участие 21 пациент с хроническим гепатитом без признаков цирроза печени, 13 пациентов были HBsAg-позитивны (группа В), а 8—анти-ВГС-позитивны (группа С). Контрольную группу составил 21 пациент с острым гепатитом А без признаков перенесенных ранее заболеваний печени (контрольная группа А). Также были сформированы две группы контроля, включающие пациентов с хроническим гепатитом В (контрольная группа В) и пациентов с хроническим гепатитом С (контрольная группа С) без острого гепатита А. Каждая контрольная группа была подобрана по возрасту и полу в соответствии с исследуемой группой. Образцы сывороток крови на РНК ВГА, ДНК ВГВ и РНК ВГС исследовали методом ПЦР.

Результаты. Результаты проведенного исследования показали, что фульминантный гепатит А не был зарегистрирован ни в одной группе, у двух пациентов течение гепатита А было тяжелым—в одном случае в группе В и в одном случае в контрольной группе А. В обоих случаях заболевание закончилось выздоровлением пациентов. ДНК ВГВ была обнаружена у одного пациента в группе В (7,7%) и у 50% пациентов в контрольной группе В; РНК ВГС у пациентов в группе С не выявлена, а в контрольной группе С обнаружена в 81,2% случаев. Из 9 пациентов группы В по истечении 6 месяцев 3 пациента стали HBsAg-негативными/ анти-HBs-позитивными, 2 пациента оставались HBsAg-позитивными / ДНК ВГВ-негативными и у 4 пациентов с низким уровнем вирусемии выявили ДНК ВГВ. У 3 из 6 пациентов группы С не обнаружили РНК ВГС по истечении 6 месяцев, а еще у 3 наблюдался постоянно низкий уровень вирусемии.

Выводы. Во всех случаях сопутствующий хронической инфекции острый гепатит А заканчивался выздоровлением пациентов. Течение хронического гепатита В или С с наличием сопутствующего острого вирусного гепатита А характеризуется ингибированием вирусов В и С и увеличением вероятности благоприятного прогноза основной хронической инфекции.

31/289 Сравнительное исследование клинических и вирусологических особенностей течения заболевания у пациентов с occult-инфекцией ВГВ, occult-инфекцией ВГС и occult-инфекцией вирусами гепатитов В и С.

Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection.

I.Castillo, E. Rodriguez-Inigo, J.M. Lopez-Alcorocho, J. Bartolome, M. Pardo, V.Carreno
J. Med. Virol., 2007, 79 (3):236-241
PMID: 17245725

Оccультный гепатит В и occult-гепатит С—недавно описанные формы инфекций. В настоящем исследовании изучали клинические, вирусологические и гистологиче-

ские особенности occult-инфекции ВГВ и ВГС в сравнении с таковыми при наличии occult-инфекции ВГВ или ВГС.

В исследование были включены 76 пациентов с патологией печени неизвестной этиологии (в сыворотке крови не обнаружены HBsAg, ДНК ВГВ, анти-ВГС и РНК ВГС). Биоптаты печени исследовали при помощи ПЦР, полученные результаты подтверждали методом гибридизации. Из 76 пациентов у 17 человек выявили occult-инфекцию (наличие ДНК ВГВ и отсутствие РНК ВГС в гепатоцитах), у 35 пациентов—occult-инфекцию (наличие РНК ВГС и отсутствие ДНК ВГВ в гепатоцитах) и у 24 пациентов—occult-инфекцию гепатитов В и С (наличие РНК ВГС и ДНК ВГВ в гепатоцитах). Существенных различий между этими тремя группами пациентов по клиническим и эпидемиологическим данным не выявлено. Средняя вирусная нагрузка в гепатоцитах была сходна у пациентов с occult-инфекцией ВГС и occult-инфекцией ВГВ и ВГС. Процент пораженных ВГС гепатоцитов также не отличался в этих группах. Уровень вирусной нагрузки ВГВ в гепатоцитах и процент пораженных ВГВ гепатоцитов при occult-инфекции ВГВ были аналогичны таковым в группе пациентов с occult-инфекцией ВГС и occult-инфекцией ВГВ и ВГС. Кроме того, необходимо отметить, что при occult-инфекции происходит взаимное ингибирование вирусных геномов.

Выявленные патологические изменения в ткани печени у пациентов с occult-инфекцией ВГВ/ВГС практически не отличались от таковых у пациентов с occult-инфекцией ВГВ или ВГС. Кроме того, необходимо отметить, что при occult-инфекции происходит взаимное ингибирование вирусных геномов.

32/290 Факторы, связанные с серонегативным хроническим вирусным гепатитом С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection.

G. Chamie, M. Bonacini, D.R. Bangsberg, J.T. Stapleton, C. Hall, E.T. Overton, R. Scherzer, P.C. Tien
Clin Infect Dis., 2007, 15, 44 (4): 577-583
PMID: 17243063

Хронический серонегативный вирусный гепатит С описывается как инфекция, возникающая у ВИЧ-инфицированных пациентов, при которой положительные результаты анализа на РНК ВГС сопровождаются отрицательными результатами анализов на антитела к ВГС. Однако (из-за малого числа наблюдений) пока не установлены факторы, с которыми связан данный феномен.

Методы. В исследование были включены ВИЧ-инфицированные пациенты из 4 когорт. С помощью мультивариантного логистического регрессионного анализа были установлены факторы, ассоциированные с положительными результатами на РНК ВГС у анти-ВГС-негативных пациентов. Для определения антительного статуса была использована ИФА тест-система 2 поколения для выявления анти-ВГС.

Результаты. Среди 1174 анти-ВГС-негативных ВИЧ-инфицированных пациентов распространенность серонегативной ВГС-инфекции составила 3,2% (95%ДИ, 2,2—4,3%). В ходе исследования были установлены следующие факторы риска: употребление инъекционных

наркотиков в анамнезе (ОШ 5,8, 95%ДИ, 2,7-12,8), повышение уровня АлАТ (ОШ 2,0, 95%ДИ, 1,3-3,2), количество CD4+ менее 200 в мкл (ОШ 2,3, 95%ДИ, 1,1-4,8). Среди пациентов—потребителей инъекционных наркотиков, имеющих хотя бы один из двух других факторов (повышенный уровень АлАТ или снижение количества CD4+), распространенность серонегативной ВГС-инфекции составила 24% (95%ДИ, 13-39%).

Выводы. Наличие РНК ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов при отсутствии антител наблюдается редко, однако чаще, нежели это было описано в литературе. Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что ВИЧ-инфицированных анти-ВГС-негативных пациентов следует обследовать на наличие РНК ВГС, особенно при наличии таких факторов риска, как потребление инъекционных наркотиков, содержание CD4+ менее 200 в мкл, повышенный уровень АлАТ.

33/291 Высокая распространенность микст-генотипов вируса гепатита В среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

High prevalence of mixed HBV genotypes in patients with HIV.

N.J. Shire, S.D. Rouster, S. Stanford, K.E. Sherman. Digestive Diseases, University of Cincinnati, Cincinnati, USA

Цель исследования. Различия в характере течения и результатах лечения вирусного гепатита В, различная распространенность мутантных вариантов пре-core и core гена связаны с существованием разных генотипов ВГВ.

В США наиболее распространены генотипы А и С (до 30% каждый), а микст-генотипы ВГВ выявляются редко (0,3%). Немного известно о клиническом значении генотипов ВГВ при коинфекции ВГВ и ВИЧ. В настоящем исследовании анализировали распространенность моногенотипа ВГВ и смешанных (микст-генотипов) у пациентов с коинфекцией ВГВ и ВИЧ и выявляли факторы риска, ассоциированные с вероятностью инфицирования моногенотипами и микст-генотипами вируса ГВ.

Методы. Случаи коинфекции ВГВ и ВИЧ выявляли при исследовании образцов из банка сывороток крови университета Цинциннати. Демографические и клинические данные были получены при изучении карт пациентов. ДНК ВГВ определяли при исследовании образцов сывороток или плазмы крови с помощью QiAamp DNA Blood Mini-kit (Qiagen, Калифорния). Генотипы ВГВ идентифицировали с помощью метода INNO-LiPA HBV Genotyping assay (Innogenetics NV, Гент, Бельгия). Выводы по результатам исследования были сформулированы на основании данных трех независимых экспертов. Вирусную нагрузку ВГВ определяли с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Данные анализировали с помощью программы Stata, версия 8,2.

Результаты. В ходе исследования выявили 35 случаев коинфекции ВГВ/ВИЧ. Средний возраст пациентов составлял 43±8 года, 97% пациентов—мужчины. Среди обследуемых—24 человека белой расы, 7 афроамериканцев и 4 испаноязычных жителя США. Среди 13 пациентов с выявленными факторами риска инфицирования ВГВ/ВИЧ 9 человек (69%) были гомосексуалистами, двое—потребители внутривенных наркотиков, двое—гетеросексуалы. У 25 пациентов (71%) вирусная нагрузка (ВИЧ) обнаружена на де-

тектируемом уровне. У 29 пациентов на момент взятия пробы средний уровень CD4+ составил 191 клетка/мм³ (2—722). Средний уровень ВГВ нагрузки составил 8,71±3,6 log₁₀ копий/мл. В целом у 14 пациентов из 35 (40%) выявили микст-генотипы. В 11 случаях определен А/Г микст-генотип, а в каждом из 3 оставшихся—А/С, А/Д и А/Д/Г микст-генотипы, соответственно. В 21 случае (60%) обнаружили только генотип А. Уровень вирусной нагрузки ВИЧ ассоциировался с наличием микст-генотипов ВГВ (ОШ 2,0, 95% ДИ: 0,83-4,94, p=0,10), хотя связи с уровнем CD4+ при этом не наблюдалось.

Выводы. Среди пациентов с коинфекцией ВГВ и ВИЧ выявлена существенно большая доля ВГВ микст-генотипов, чем среди ВГВ-моноинфицированных. Возможно, неконтролируемая коинфекция ВИЧ способствует повышению восприимчивости к микст-инфекциям или суперинфекциям или изменяет клиренс менее приспособленного штамма, приводя к кодминированию генотипов. Для подтверждения этой гипотезы полезными могут оказаться проспективные исследования среди ВИЧ-позитивных пациентов до и после начала антиретровирусной терапии.

34/292 Слабый и отсроченный ВГС—специфичный Т-клеточный иммунный ответ в период острого гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Weak and delayed hepatitis C virus-specific T cell responses during acute hepatitis C in HIV-infected patients.

Schnuriger, S. Dominguez, M. Valantin, R. Tubiana, J. Gohsn, A. Simon, D. Bollens, R. Campas, R. Bonnard, L. Slama, B. Autran, V. Thibault. ANRS HC EP21 study group, Pitie-Salpetriere, St-Antoine, Tenon, AP-HP, Paris, France

Цель исследования. Оценить состояние первичного иммунного ответа к ВГС в период острой ВГС-инфекции у пациентов коинфицированных ВГС и ВИЧ.

Методы. В исследовании приняли участие ВИЧ-инфицированные пациенты с предполагаемым острым гепатитом С. Диагноз ставился на основании двух последовательных положительных результатов индикации РНК ВГС у ранее ВГС-негативных пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил 15 месяцев. Если в течение 12 недель не происходило элиминации ВГС, применяли терапию ПЭГ-интерфероном в комбинации с рибавирином. Обследовали также и ВИЧ-инфицированных пациентов со спонтанным выздоровлением от гепатита С. ВГС специфичный Т-клеточный иммунный ответ оценивали по лимфолиферации в тесте ELISpot с использованием рекомбинантных белков ВГС и пулы 429 18-мерных пептидов ВГС и, в качестве контроля, определяли антигены p24 ВИЧ и ЦМВ.

Результаты. 17 пациентов—мужчин с острой ВГС-инфекцией, выявленной в ходе данного исследования, обследовали на протяжении трех месяцев, как минимум. Базовыми характеристиками являлись: недетектируемая вирусная нагрузка ВИЧ (<200 копий/мл), средний уровень CD4+—582 клетки/мм³ (диапазон 214—758), средний уровень вирусной нагрузки (ВГС)—6,67 log₁₀МЕ/мл (диапазон 3,94—>6,89), средний уровень активности АлАТ 334 МЕ/л (диапазон 61—2375). К третьему месяцу

только у одного пациента произошло спонтанное выздоровление. Среди 56 исследований в 8 случаях выявлен поздний и нестойкий специфичный, слабый пролиферативный ответ к кор-белку ВГС (3,5%),—NS3 (9%),—NS4 (20%) и—NS5 (9%), а в большинстве случаев наблюдался ответ на р24 ВИЧ и/или на антигены ЦМВ (82% положительных реакций). У 5 пациентов не наблюдался специфичный к ВГС иммунный ответ, хотя у всех обнаружена реактивность к р24. Среди 9 пациентов, наблюдавшихся в течение 15 месяцев, у 4 человек получен ответ на терапию, у троих произошел рецидив инфекции, двое отказались от лечения. У всех 9 пациентов отмечен положительный ответ в пептидном ELISpot тесте, наблюдавшийся на протяжении 3 месяцев после появления и уменьшавшийся на протяжении всего периода лечения. К 15 месяцу наблюдения у пациентов, отреагировавших на лечение, отмечен стойкий ответ к 1—5 пептидным пулам (медиана—170 SFC/10⁶ PBMC, диапазон <50—442), в то время как пациенты, не реагировавшие на лечение (или не лечившиеся), показали более слабую реакцию в ELISpot-тесте к 1—2 пептидным пулам (медиана 60 SFC/10⁶ PBMC, диапазон <50—125). Среди 8 спонтанно выздоровевших пациентов у 4 был стойкий ответ к 1—3 пептидным пулам ВГС (медиана 203 SFC/10⁶ PBMC, диапазон 93—655).

Выводы. Острая ВГС-инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется отсроченным первичным анти-ВГС специфичным иммунным ответом, ограниченным по интенсивности и продолжительности и уменьшающимся в ходе анти-ВГС терапии. Как и в случае ВГС-моноинфекции, более интенсивный и продолжительный специфичный ответ Т1-хелперов периферической крови на ВГС наблюдался у пациентов, выздоравливающих после острой ВГС-инфекции, у спонтанно вылечившихся или получивших курс терапии, в отличие от пациентов, у которых инфекция перешла в хроническую стадию.

35/293 Безопасность и эффективность 24-недельного курса лечения пегилированным а-2а интерфероном в сочетании с рибавирином острой формы ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Safety and efficacy of a 24-week course of pegylated interferon a-2a and ribavirin for the treatment of acute HCV infection in HIV positive patients.

S.S.D. Dominguez, J.J.G. Ghosn, A. Schruniger, M. Valantin, A. Simon, D. Bollens, P. Campa, P. Bonnard, L. Slama, B. Autran V. Thibault, C. Katlama

Описаны вспышки острого гепатита С среди ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов. Имеющиеся сведения о результатах лечения острой ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов еще недостаточны и во многом противоречивы.

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость пегилированного интерферона а-2а (ПЕГ-ИФНа-2а) и рибавирина (РБВ), применявшихся в течение 24 недель для лечения острой ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Методы. В проспективное открытое исследование были включены ВИЧ-позитивные пациенты с острой ВГС-инфекцией, диагностированной на основании повышенного уровня активности АлАТ в сыворотке крови, сероконверсии анти-ВГС и положительных результатов теста на РНК

ВГС. Пациентам с постоянно детектируемой РНК (>50 МЕ/л) в течение 12 недель после постановки диагноза был назначен ПЕГ-ИФНа-2а (180 мкг/неделю) в комбинации с РБВ (800 мг/день) в течение 24 недель. Устойчивый вирусологический ответ был подтвержден отсутствием РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели после окончания лечения.

Результаты. В исследовании, проводившемся с января 2002 г. по январь 2006 г., приняли участие 32 мужчины-гомосексуалиста, практикующие незащищенный секс. В начальный период заболевания 30 пациентов получали ВААРВТ, из них у 25 пациентов уровень РНК ВИЧ был менее 200 копий/мл, среднее число CD4+ составляло 471 клетка/мм³. Распределение генотипов ВГС было следующим: GT1—9, GTS—7, GT4—16. Среднее количество РНК ВГС составляло 6,04log (4,65—6,64), средний уровень АлАТ—201 МЕ/мл (32—1418). Только у одного пациента обнаружен спонтанный клиренс РНК ВГС на 3 неделе. Из остальных (31) пациентов двое находились на дотерапевтическом этапе, 5 отказались от анти-ВГС терапии, 24 пациента приступили к анти-ВГС терапии. Средний уровень РНК ВГС на начальной стадии лечения составил 1096 кМЕ/мл (варьировал в пределах 101-4373), среднее значение SCOT было 311 (82—1271), средняя продолжительность периода от момента постановки диагноза острой ВГС-инфекции до начала лечения составила 14 недель. Из 19 пациентов, получивших 24-недельный курс терапии, у 13 наблюдался устойчивый вирусологический ответ (70%). Один пациент был недоступен для динамического наблюдения 3 недели, у 2 пациентов отмечена вирусологическая неэффективность (все G4d), а у одного—реинфекция (G1a). У 5 пациентов терапия была продолжена.

Заключение. Применение ПЕГ-ИФН в сочетании с РБВ в течение 24 недель для лечения острого гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов повысит уровень устойчивого вирусологического ответа.

36/294 Как коинфекция ВИЧ и ВГС влияет на вирусную нагрузку ВГС: генотип ВГС и маркеры ВИЧ-инфекции.

How much does HIV co-infection impact on HCV viral load: influence of HCV genotypes and HIV infection markers.

V. Thibault, A. Schnuriger, M. Valantin, V. Calvez, C. Katlama, G. Carcelain.

Virology-CERVI, Infectious Diseases, Immunology, GH Pitie-Salpetriere, Paris, France

Хорошо известно, что при коинфекции ВГС и ВИЧ возрастает уровень вирусной нагрузки ВГС, однако немногие исследования с помощью новых стандартизированных методов измерения вирусной нагрузки (ВН) ВГС могли оценить влияние коинфекции на уровень ВН ВГС.

Цель исследования. Влияние ВИЧ-коинфекции на ВН ВГС изучали при сравнении результатов исследования в двух группах пациентов—с ВГС-моноинфекцией и с коинфекцией ВГС и ВИЧ. Одновременно изучали динамику маркеров ВИЧ-инфекции, таких как число CD4+ клеток и ВН ВИЧ.

Методы. В исследование были включены все пациенты, направленные на генотипирование ВГС и измерение ВН ВГС до начала анти-ВГС терапии. Критерием отбора была возможность определения ВН ВИЧ в течение месяца

измерения ВН ВГС. ВН ВГС определяли при помощи тест-системы Versant RNA 3,0 (Bayer), для определения генотипа использовали секвенирование NS5B гена. ВН ВИЧ определяли при помощи тест-системы Cobas Monitor (Roche). В исследовании приняли участие 1213 пациентов, из которых 220 были коинфицированы ВИЧ. Измерение количества CD4+ было возможно в период ВГС-генотипирования у 211 ВИЧ-инфицированных пациентов.

Результаты. Распространенность ВГС-инфекции в когорте ВИЧ-инфицированных составила около 22%. У 50% пациентов, коинфицированных ВГС и ВИЧ, ВН ВИЧ была ниже детектируемого уровня (<200 копий/мл), а у 68%—число CD4+ более 250/мм³. Распределение генотипов ВГС, выраженное в процентах, было различным в группах ВГС-моноинфицированных и коинфицированных ВИЧ и ВГС пациентов и распределялось следующим образом: генотип 1 (53,49); 2 (13,6); 3 (16,23); 4 (15,22). Генотипы 5 (2%) и 6 (1%) встречались только среди неинфицированных ВИЧ пациентов. Среди пациентов с моноинфекцией ВГС средняя ВН генотипа 3 (5,4 logME/мл) была статистически значимо ниже (p=0,003), чем средняя ВН генотипа 1 (5,6log ME/мл). Большая доля ВИЧ-инфицированных пациентов (5%) имела ВН ВГС выше верхнего предела определения теста (6,9log ME/мл), по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГС (1,3%, p<0,001). Уровень ВН ВГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ составил 0,37log ME/мл (p<0,0005) и был выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС (от 5,56 до 5,93). Это различие было отмечено для всех генотипов, но было менее выражено для генотипа 4 (0,28 log ME/мл), и более выражено для генотипа 3 (0,47 log ME/мл). Зависимости между числом CD4+ клеток, ВН ВИЧ и уровнем ВН ВГС не обнаружено; ВН ВГС также достоверно не отличалась у пациентов с числом CD4+ ниже или выше 250/мм³ или у пациентов с уровнем ВН ВИЧ ниже или выше 200 копий/мл.

Заключение. Коинфекция ВИЧ вызывает увеличение вирусной нагрузки ВГС, что не объясняется только недостаточным ВГС антивирусным ответом, наблюдавшимся у ВИЧ-инфицированных пациентов. Высокий уровень ВН ВГС остается негативным прогностическим признаком для определения ответа на лечение, особенно на индивидуальном уровне. Уровень репликации ВГС не связан непосредственно с маркерами ВИЧ-инфекции, такими как число CD4+ клеток или ВН ВИЧ.

37/295 Эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином при лечении пациента, коинфицированного вирусами гепатита С и гепатита В: случай из практики.

The response of a patient with dual hepatitis B and hepatitis C virus coinfection to pegylated interferon plus ribavirin therapy: a case report.

S. Akhan, Z. Yulugkural, H. Uckardes
Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli University Medical Faculty, Kocaeli, Turkey

Цель исследования. Коинфицирование вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) может произойти из-за общих путей передачи этих вирусов. У пациентов с коинфекцией ВГВ и ВГС могут быть серьезные поражения печени, а также повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В настоящее время пегилированный ин-

терферон (ПЕГ-ИФН) является антивирусным препаратом, одобренным для лечения пациентов с хронической ВГВ и ВГС-инфекций. Было показано, что вирусная репликация снижается вдвое при применении комбинированной терапии ПЕГ-ИФН и рибавирином по сравнению с монотерапией ИФН. Считается, что данная комбинация наиболее эффективна для лечения хронической ВГС-инфекции.

Методы. 59-летняя женщина поступила в инфекционную клинику с позитивным результатом на HBsAg и анти-ВГС. При обследовании пациентки выявили, что уровень РНК ВГС составлял 4880000 копий/мл, а ДНК ВГВ не обнаружена. Были оценены уровни трансаминаз. Пациентка страдала сахарным диабетом 2 типа. Данные биопсии печени свидетельствовали о наличии хронического гепатита. До начала лечения серологические показатели были следующими: HBsAg (+), анти-HBs (-), HBeAg (+), анти-HBe (-), анти-HBc IgM (-), анти-HBc IgG (+), анти-ВГС (+). После 6 месяцев лечения Пег-ИФН (180 мкг/нед) в сочетании с рибавирином (1200 мг/день) эти показатели стали следующими: HBsAg (-), анти-HBs (-), HBeAg (-), анти-HBe (-), анти-HBc IgG (+), анти-ВГС (+). РНК ВГС и ДНК ВГВ не обнаружены.

Результаты. ВГВ и ВГС взаимодействуют друг с другом и влияют на иммунный ответ. ВГС-инфекция может подавлять репликацию ВГВ. У пациентов с хронической коинфекцией ВГВ и ВГС выявили снижение уровня ДНК ВГВ, пониженную активность ДНК ВГВ-полимеразы и низкий уровень экспрессии HBsAg и HBcAg в ткани печени. Кроме того, у пациентов с хронической коинфекцией ВГВ и ВГС может наблюдаться HBeAg- и HBsAg-сероконверсия. Изучение большого числа ВГВ-инфицированных пациентов показало, что ежегодный уровень HBsAg-сероконверсии составил 2,08% среди коинфицированных пациентов по сравнению с 0,43% среди пациентов с ВГВ-моноинфекцией.

Заключение. Предполагаемая продолжительность лечения—48 недель. Сероконверсия HBeAg и HBsAg к анти-HBe и анти-HBs не выявлена, отрицательные результаты исследования на HBeAg, HBsAg и ДНК ВГВ получены к 6 месяцу лечения.

38/296 Влияние ВИЧ-инфекции на пациентов, инфицированных вирусом гепатита С.

Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus.

C.Valle Tovo, A.Alves de Mattos, A. Ribeiro de Souza, J. Ferrari de Oliveira Rigo, P.R. Lerias de Almeida, B.Galperim, B. Riegel Santos
Liver Int., 2007; 27(1): 40-46
PMID: 17241379

Цель исследования. Оценить влияние вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на пациентов с ВГС-инфекцией.

Методы. Обследовали три группы пациентов: в 1 группу вошли 385 пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ; во 2 группу—198 пациентов с моноинфекцией ВИЧ; и в 3 группу—311 пациентов с моноинфекцией ВГС. Сформирована база демографических и эпидемиологических данных пациентов. Образцы сывороток крови исследовали на наличие анти-ВГС, РНК ВГС, определяли генотип вируса, количество CD4+, анти-ВИЧ и уровень вирусной нагрузки. Проводили комбинированную терапию интерфероном с рибавирином. Оценивали показатели прогрессии фиброза.

Результаты. Самым распространенным фактором риска в 1 группе (у пациентов с коинфекцией) было упо-

требление инъекционных наркотиков; во 2 группе основным фактором риска были гетеросексуальные контакты; в 3 группе—переливание крови. Не выявлено достоверных различий в распределении генотипов или в уровне вирусной нагрузки ВГС в группах 1 и 3. Средняя продолжительность течения ВГС-инфекции в 3 группе была больше, чем в 1 группе, однако не выявлено существенных различий в показателях прогрессии фиброза печени.

Выводы. Вирусологический ответ на терапию в сравниваемых группах был примерно одинаковым. В ходе исследования не выявлено существенного влияния ВИЧ на пациентов с ВГС-инфекцией.

39/297 Значение "только анти-НВс" в практике лаборатории клинической вирусологии.

The significance of "anti-HBc only" in the clinical virology laboratory.

F.Alhababi, T.A. Sallam, C.Y.Tong
J Clin Virol., 2003;27(2):162-169
PMID: 12829038

Выявление антител к ядерному антигену вируса гепатита В при отсутствии поверхностного антигена (HBsAg) или антител к нему (анти-НВс)—"только анти-НВс"—было описано у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с ВГС-инфекцией. Значение этого феномена неизвестно, в связи с чем неясно, нужно ли проведение дальнейших молекулярных исследований в отношении лиц с наличием такого серологического статуса.

Цель. Определить распространенность "только анти-НВс" среди образцов сывороток крови, направленных в лабораторию клинической вирусологии, а также оценить значение выявления данного маркера и возможные причины этого феномена.

Методы. Образцы, идентифицированные как анти-НВс-позитивные (389/4359) в течение 11 месячного периода, были исследованы на наличие HBsAg, анти-НВс, анти-ВГС и анти-ВИЧ. Образцы сывороток крови, содержащие "только анти-НВс", были исследованы на наличие ДНК ВГВ при помощи метода "гнездовой" ПЦР. Уровень вирусной нагрузки измеряли в образцах с определяемой ДНК ВГВ, анализировали последовательности ДНК.

Результаты. Из 379 образцов сывороток с наличием анти-НВс 155 (40,9%) были "только анти-НВс"-позитивны. ВГВ ДНК была обнаружена в 6 образцах из 151 (4%), уровень вирусной нагрузки во всех случаях был менее 400 копий/мл. Антитела к ВИЧ были выявлены в 50 образцах из 151 (33,1%), анти-ВГС—в 14 из 151 (9,3%). Среди ВИЧ-инфицированных пациентов только у одного выявлена детектируемая ДНК ВГВ. При филогенетическом анализе в трех случаях были выявлены разные генотипы вируса (А, Е и G). При анализе последовательностей ДНК ВГВ была обнаружена мутация в кодоне 144, которая, как было показано ранее, может быть причиной ложно-негативного результата при определении HBsAg.

Заключение. Выявление "только анти-НВс"—часто встречающееся явление в практике лабораторий клинической вирусологии, но только в небольшой доле образцов сывороток обнаружена детектируемая ДНК ВГВ. Представляет интерес выявление HBsAg-мутантов с возможным ложно-негативным результатом теста на HBsAg. Образцы с наличием "только анти-НВс" могли бы быть использованы для выявления этих мутантов.

40/298 Является ли инфекция, вызванная вирусом гепатита С, фактором, способствующим развитию оккультного гепатита В у гемодиализных пациентов?

Is hepatitis C virus positivity a contributing factor to occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients?
M.Kanbay, G.Gur, A.Akca, H.Selcuk, U.Yilmaz, H.Arslan, S.Boyacioglu, F.N.Ozdemir.
Dig Dis Sci., 2006; 51(11): 1962-1966
PMID: 16977505

Вирусный гепатит В остается серьезной проблемой для пациентов отделений гемодиализа. У этих пациентов достаточно высок риск развития оккультной (скрытой) ВГВ-инфекции (наличие ДНК ВГВ при недетектируемом уровне HBsAg в сыворотке).

Настоящее исследование было проведено с целью изучения распространенности оккультной формы гепатита В среди гемодиализных пациентов и сравнения распространенности оккультной формы ВГВ-инфекции среди гемодиализных пациентов, инфицированных и не инфицированных вирусом гепатита С. В исследовании приняли участие 138 пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе. Из них у 48 пациентов определили наличие антител к ВГС, у 54 пациентов антитела к ВГС не обнаружены. Определение ДНК ВГВ осуществляли с помощью метода ПЦР. Оценивали общие характеристики каждого пациента, продолжительность гемодиализа, уровни активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови. У 21 (15,2%) из 138 гемодиализных пациентов обнаружена ДНК ВГВ. У 9 (16,6%) из 54 анти-ВГС негативных гемодиализных пациентов обнаружена ДНК ВГВ. Из 84 пациентов с наличием анти-ВГС ДНК ВГВ выявлена у 12 человек (14,2%). Распространенность ВГВ-инфекции среди анти-ВГС позитивных пациентов и среди анти-ВГС негативных оказалась одинаковой ($p>0,05$). Продолжительность применения гемодиализа, демографические особенности и биохимические показатели крови существенно не отличались у пациентов с оккультной ВГВ-инфекцией и без нее в обеих группах ВГС-позитивных и ВГС-негативных гемодиализных пациентов ($p>0,05$). Наличие антител к ВГС не является предрасполагающим фактором развития оккультной ВГВ-инфекции у гемодиализных пациентов. Ни один из изученных параметров не может быть использован для выявления различий между пациентами с оккультной формой ВГВ-инфекции и теми пациентами, у которых не обнаружена ДНК ВГВ.

41/299 Оккультная ВГВ-инфекция у гемодиализных пациентов с хроническим гепатитом С.

Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection.
D. Siagris, M. Christofidou, K. Triga, N. Pagoni, G.J. Theocharis, D. Goumenos, A. Lekkou, K. Thomopoulos, A.C. Tsamandas, J. Vlachojannis, C. Labropoulou-Karatza.
J Nephrol., 2006; 19(3): 327-333
PMID: 16874693

Цель исследования. Определить распространенность оккультного гепатита В у гемодиализных пациентов с хронической ВГС-инфекцией и у инфицированных ВГС пациентов с нормальной функцией почек.

Методы. В настоящем исследовании приняли участие

97 HBsAg-негативных пациентов с хронической ВГС-инфекцией, которые были разделены на 2 группы. Опытная группа сформирована из 49 пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе более 12 месяцев. У 25 пациентов (51%) данной группы—вакцинация против гепатита В в анамнезе.

Контрольная группа сформирована из 48 инфицированных ВГС пациентов (наличие в сыворотке РНК ВГС) с нормальной функцией почек, находящихся под диспансерным наблюдением в гепатологической клинике. В контрольной группе лишь 4 пациента (8,3%) имели вакцинацию против гепатита В в анамнезе. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу. Хроническая ВГС-инфекция в обеих группах диагностировалась на основании определения анти-ВГС на протяжении более чем 6 месяцев и наличия РНК ВГС.

Всех пациентов обследовали на наличие маркеров гепатита В (HBsAg, анти-НВс, анти-НВс, НВеАг и анти-НВе) с использованием тест-систем третьего поколения. Наличие ДНК ВГВ определяли методом ПЦР.

У части пациентов (11 из 49 и 39 из 48, соответственно) дополнительно проводили иммуногистохимическое исследование на наличие HBsAg и НВеАг в гепатоцитах.

Результаты. При помощи ПЦР ДНК ВГВ обнаружена у 10 из 49 (20,4%) гемодиализных пациентов и у 3 из 48 (6,3%) пациентов с нормальной функцией почек ($p=0,041$). Концентрация ДНК ВГВ была низкой (менее 103 копий/мл) в обеих группах.

НВеАг не был обнаружен ни у одного из 97 пациентов, частота встречаемости анти-НВс и анти-НВе не отличалась в контрольной и опытной группах. Однако в опытной группе по сравнению с контрольной выявлено значительно больше анти-НВс-позитивных пациентов (49% против 25%, $p=0,015$), в основном за счет более высокого охвата прививками гемодиализных больных. В целом, наличие ДНК ВГВ не было ассоциировано с каким-либо другим специфическим маркером ВГВ-инфекции. У гемодиализных пациентов изучили связь наличия ДНК ВГВ с прививочным анамнезом. Выявили, что среди ДНК-позитивных пациентов число вакцинированных против гепатита В составило 20%, а среди ДНК-негативных—59% ($p=0,028$).

Не выявлено позитивных результатов на HBsAg или НВсАг при проведении иммуногистохимического исследования биоптатов печени в обеих группах.

По результатам определения маркеров ВГВ-инфекции у части пациентов опытной группы была диагностирована occultная ВГВ-инфекция. При сравнении демографических факторов, срока нахождения на гемодиализе, наличия гемотрансфузий в анамнезе, биохимических показателей крови и вирусной нагрузки ВГС статистически значимых различий не выявлено.

Выводы. Occultная ВГВ-инфекция чаще встречается у гемодиализных пациентов, инфицированных ВГС, чем у пациентов с хронической ВГС-инфекцией при нормальной функции почек, что, вероятно, связано с нарушением иммунных механизмов у урологических больных и с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ. Клиническое значение полученных результатов до конца неясно, но вакцинация гемодиализных пациентов и персонала против ВГВ может быть эффективным способом снижения риска передачи ВГВ-инфекции.

42/300 Двойная инфекция, вызванная вирусом гепатита В, у пациента с коинфекцией ВИЧ и ВГС. Значение анти-НВс как единственного серологического маркера.

Double hepatitis B virus infection in a patient with HIV/hepatitis C virus coinfection and 'anti-HBc alone' as serological pattern.

A.A.Wagner, V. Loustaud-Ratti, I.Chemin, P.Weinbreck, F.Denis, S.Alain
Eur J Clin Microbiol Infect Dis., 2005; 24(9): 623-627
PMID: 16193323

Описан случай двойной ВГВ-инфекции у коинфицированного ВИЧ и ВГС пациента с наличием антител к ядерному антигену ВГВ как единственного серологического маркера ("только анти-НВс"). У пациента были обнаружены два различных генотипа ВГВ. Обзор медицинской литературы показал, что данный случай множественной occultной ВГВ-инфекции у пациента с коинфекцией ВИЧ и ВГС описан впервые. Широкая распространенность "только анти-НВс" среди ВИЧ-позитивных пациентов и увеличивающееся число случаев occultной ВГВ-инфекции, выявляемой у этих пациентов, свидетельствуют о том, что необходимо более тщательное обследование ВИЧ-позитивных пациентов на наличие/отсутствие occultной ВГВ-инфекции. Кроме того, этих пациентов необходимо тщательно обследовать для того, чтобы оценить роль ВГВ микст-инфекции в развитии тройной инфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ.

43/301 Вирусный гепатит В с недетектируемым уровнем ДНК ВГВ в сыворотке крови в сочетании с хроническим гепатитом С.

Hepatitis B infection of the liver in chronic hepatitis C without detectable hepatitis B virus DNA in serum.

L.F.Mariscal, E.Rodriguez-Inigo, J.Bartolome, I.Castillo, N.Ortiz-Movilla, C.Navacerrada, M.Prado, A.Perez-Mota, J.Graus, V.Carreno
J Med Virol., 2004; 73(2): 177-186
PMID: 15122790

ДНК вируса гепатита В может персистировать в печени при ее отсутствии в сыворотке крови после разрешения острого гепатита В. Это явление может также встречаться у пациентов с хроническим гепатитом С, однако его распространенность и влияние на гистологическую картину печени неизвестны.

ДНК ВГВ определяли при помощи ПЦР и методом гибридизации *in situ* в биоптатах печени от 98 пациентов с хроническим гепатитом С, негативных по HBsAg и ДНК ВГВ в сыворотке крови. ДНК ВГВ была обнаружена в ткани печени 37 из 98 пациентов (37,7%) при ее отсутствии в сыворотке. Чтобы выяснить, имели ли эти пациенты ДНК ВГВ на уровне ниже предела обнаружения, используемого в данном исследовании (50 копий/мл), проведено исследование с помощью метода точечной гибридизации. У 12 из 37 пациентов с наличием ДНК ВГВ в печени была выявлена ДНК вируса в крови. Таким образом, у 25 из 98 пациентов (25,5%) ДНК ВГВ была обнаружена только в печени. Это было подтверждено методом гибридизации *in situ*, удельный вес инфицированных гепатоцитов варьировал от 0,1% до 12%. Среди пациентов с вирусным гепатитом С длительностью менее 20 лет и, кроме того, инфицированных ВГВ, отмечалась достоверно более выраженная ($p=0,01$) степень фиброза ($1,64 \pm 1,21$), чем у ВГВ-негативных пациентов ($0,53 \pm 0,66$).

Таким образом, у значительной части пациентов с хронической ВГС-инфекцией обнаружена ДНК ВГВ в печени при ее отсутствии в сыворотке крови. Для оценки влияния ДНК ВГВ на гистологическую картину печени необходимо проведение дальнейших исследований.

44/302 Хронический вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием антител только к кор-антигену вируса гепатита В.

Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only.

M.Hofer, H.I. Joller-Jemelka, P.J. Grob, R.Luthy, M.Opravil

Eur J Clin Microbiol Infect Dis., 1998; 17(1): 6-13

PMID: 9512175

Известно, что у лиц с иммунодефицитными состояниями возможны нетипичные результаты серологического исследования на наличие вируса гепатита В. Последовательно полученные и замороженные образцы сывороток крови от 57 ВИЧ-инфицированных пациентов, содержащие антитела только к ядерному антигену ВГВ (анти-НВсAg), повторно исследовали на все маркеры ВГВ, в том числе на ДНК ВГВ. Результаты оценивали в динамике в соответствии с клиническими данными и уровнем активности АлАТ. Среди всех обследованных 48 человек —мужчи-

ны; 30 пациентов—потребители инъекционных наркотиков, составляющие основную группу риска, и 22 пациента—гомосексуалисты. У 33 пациентов обнаружены антитела к ВГС (анти-ВГС). При среднем сроке наблюдения 31 месяц анти-НВсAg оставались единственным маркером ВГВ-инфекции у 98,2% пациентов. В целом (из 202 образцов сывороток) ДНК ВГВ, определявшаяся при помощи ПЦР, и поверхностный антиген ВГВ (НВсAg) были обнаружены в 126 (62,4%) и 121 (59,9%) образце сывороток, соответственно. В течение длительного времени ДНК ВГВ выявляли, по меньшей мере, однажды—у 51 (89,5%) пациента. Напротив, НВсAg выявили, по меньшей мере, однажды лишь у 14 (24,6%) пациентов. Из 22 пациентов, ДНК ВГВ позитивных и анти-ВГС негативных, у 8 (36,4%) человек диагностирован хронический гепатит (повышенный уровень АлАТ в течение 6 месяцев и более), что характерно только для персистирующей ВГВ-инфекции. Аналогично, 12 (из 29) пациентам (41,4%) с позитивными результатами на ДНК ВГВ и анти-ВГС поставлен диагноз хронического вирусного гепатита, но уровень АлАТ у них был значительно выше.

Выявление единственного серологического маркера ВГВ-инфекции анти-НВсAg у ВИЧ-инфицированных пациентов следует расценивать в качестве показателя хронического вирусного гепатита В и, в некоторой степени, ассоциированного с другими хроническими гепатитами и повышенным уровнем АлАТ.

Список аббревиатур

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВААРВТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ (HBV)	вирус гепатита В
ВГС (HCV)	вирус гепатита С
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ИГГВ	иммуноглобулин против вируса гепатита В
ИФН	интерферон
ИФА	иммуноферментный анализ
МКА	моноклональные антитела
ОВГВ	острый вирусный гепатит В
ОП	оптическая плотность

ОПЗ	отрицательное прогнозируемое значение
ПЕГ-ИФН	пегилированный интерферон
ППЗ	положительное прогнозируемое значение
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РБВ	рибавирин
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГВ	хронический гепатит В
ХГС	хронический гепатит С
CDC	Centers for Disease Control and Prevention— Центр по контролю и профилактике заболеваний, США

**План семинаров и конференций
с участием ООО "НПО "Диагностические системы"
на сентябрь-декабрь 2007 г.**

№	Время проведения	Место проведения	Название мероприятия
1	15-23 сентября	Бишкек, Ош, Джелалабад	Семинар ООО "НПО "ДС" "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
2	14 сентября	Самара	Семинар ООО "НПО "ДС" "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
3	26-28 сентября	Омск	Межрегиональная научно-практическая конференция "Дни иммунологии в Сибири"
4	27 сентября	Санкт-Петербург	II Всероссийский конгресс дерматовенерологов
5	28 сентября	Петрозаводск	Семинар ООО "НПО "ДС" "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
6	5 октября	Ноябрьск	Окружная конференция ЯНАО "Актуальные вопросы диагностики, клиники, лечения и профилактики перентеральных инфекций. Ранняя диагностика оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции"
7	10-12 октября	Москва	"Интерлабдиагностика—2007" — специализированная выставка и научно-практический симпозиум "Ключевые проблемы совершенствования лабораторного обеспечения медицинской помощи"
8	18 октября	Новороссийск	Семинар ООО "НПО "ДС" "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
9	2 ноября	Новокузнецк	Семинар ООО "НПО "ДС" "Современная диагностика инфекционных заболеваний"
10	5-9 декабря	Москва	"Здравоохранение—2007" — международная выставка
11	13-15 декабря	Москва	VI Конгресс детских инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики"
12	13-14 декабря	г. Москва	Конференция "Организация донорства и эффективное использование крови"

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Региональные предприятия

Москва	ООО "Диагностические системы—Столица" 117405, г. Москва, ул. Дорожная, д. 60 Б тел. (495) 411-96-84, 411-96-85, 411-96-86 e-mail: ds-stolica@bk.ru kdv@npods.ru
Санкт-Петербург	ООО "Диагностические системы—СПб" 194044, г. Санкт-Петербург, пр. Большой Сампсониевский, д. 66, литер А тел./ факс (812) 702-17-13, 702-17-14 systema@telros.net
Красноярск	ООО "Диагностические системы—Сибирь" 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 16 д тел./ факс (3912) 78-19-83, 54-16-55, 54-14-66, 54-17-58 ds-siberia@scn.ru
Республика Украина	ООО "Диагностические системы—Украина" 04210, г. Киев, а/я 119 тел. (10-380-44) 501-90-80, тел./факс 501-91-00 ua@npods.ru
Республика Казахстан	ТОО "Диагностические системы—Казахстан" 050034, г. Алматы, ул. Бродского, д. 37 а, офис 227 тел./факс (3272) 27-37-68, 27-37-69 ds-kazakstan@mail.kz
Республика Узбекистан	ООО "Диагностические системы—Бактрия" 100015 г. Ташкент, ул. Ойбек, д. 32 тел./факс (998 71) 152-23-15, 152-23-16 тел.: (998 97) 704-06-40, 704-06-30 ds-baktriya@mail.ru
Ростов-на-Дону	Обособленное подразделение 344068, г. Ростов-на-Дону пр. М.Нагибина, д. 33 а/47, 3 этаж, офис 5 тел/факс (863) 292-41-01, моб. 8-918-555-66-22 RostovDon@npods.ru
Чита	Обособленное подразделение 672000, г. Чита, ул. 9 января, д. 6, офис 103 тел. (3022) 35-27-91, chitanpods@mail.ru classik_info@mail.ru

Региональные дистрибьюторы

Благовещенск	ООО "Вира" тел. (4162) 53-62-94, 37-21-33 факс (4162) 53-63-77 vira@tsl.ru
Новосибирск	ООО "Промикс" тел. (3832) 36-07-09; факс (3832) 36-01-66
Казань	ООО "Компания Медбиофарм" тел. (8432) 73-03-93
Краснодар	ООО "Эталон" тел. (861) 254-18-93, 210-98-52, 210-98-54
Пермь	ООО "БИОТЕХ" тел. (3422) 37-17-65, 37-16-73, 34-45-28
Республика Беларусь	COOO "Хема-Тест" г. Минск тел. (0172) 11-80-39
Республика Молдова	DAC-Spectromed s.r.l, 2025, г. Кишинев, ул. Тестемичану, д. 20 тел. (+37322) 73-99-61, 73-99-68, факс (+37322) 72-75-22 office@dacspectromed.com www.dacspectromed.com
Республика Кыргызстан	СКР ОсОО "Юни-Т-Реактив-Фарма" 720026, г. Бишкек, ВДНХ СЭЗ "Бишкек", пр. Мира, д. 303 тел./факс (996-312) 55-11-90, 55-13-98 unit_rf@mail.elcat.kg
Республика Таджикистан	ООО "Диагностикум" г. Душанбе тел/факс (992-372) 21-68-74, тел. 8-10-992-917-780-807 ds57@mail.ru
Республика Узбекистан	НПП "INSEP" 700090, г. Ташкент, ул. М. Таробий, д. 29 а тел./факс (998-71) 152-54-84 barlas@mail.ru

Нижний Новгород

Главный офис:
ООО «НПО «Диагностические системы»
603093, г.Нижний Новгород, ул. Яблонева, д. 22
тел. (831) 434-86-83

Отдел сбыта:
ул. Н-В. Набережная, д. 9
тел. (831) 461-92-02
тел/факс (831) 461-92-15, 461-92-16, 461-92-17
info@npods.nnov.ru selling@npods.ru
http://www.npods.ru



Региональные медицинские представители

Воронеж	Лежнина Ирина Васильевна	моб. 8-910-749-78-94, факс (4732) 26-52-06 тел. (4732) 75-78-94 Irena17965@yandex.ru
Екатеринбург	Капизова Альбина Салимовна	тел. 8-922-206-28-06 albinads@yandex.ru
Казань	Шигабутдинов Айрат Исламович	моб. 8-917-254-80-14, (843) 238-76-55 ds-kazan@mail.ru
Краснодар	Михайлова Ирина Николаевна	тел. (861) 252-22-90, моб. 8-918-488-35-35 Irina0114@yandex.ru
Новосибирск	Наумова Светлана Владимировна	тел. (3832) 20-32-84, моб. 8-903-903-32-75 novosib-ds@ngs.ru
Омск	Злобина Алла Анатольевна	тел./факс (3812) 36-63-88, моб. 8-913-961-02-35 Alla-zl@yandex.ru
Саратов	Измайлова Елена Александровна	тел. (8452) 55-10-24, моб. 8-917-201-85-56 helenai@mail.ru
Ставрополь	Корольков Сергей Анатольевич	тел./факс (8652) 32-22-56 моб. 8-918-740-56-56 desana@mail.ru
Улан-Уде	Хамаев Борис Иосифович	тел/факс (3012) 42-58-98, 64-88-93 ds-bur@mail.ru
Уфа	Анисимов Олег Анатольевич	тел. 8-901-442-39-05 naufal@ufanet.ru
Хабаровск	Куберников Михаил Григорьевич	тел. (4212) 23-39-94 моб. 8-962-501-60-25 kubernikov@mail.ru
Республика Беларусь	Ильенков Юрий Валерьевич	тел. (+37529) 399-49-92 mymba@tut.by

КАК ИЗБЕЖАТЬ ОШИБОК НА ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА?

Современная лабораторная медицина условно делится на три этапа:

- преаналитический, который начинается с момента выписывания врачом направления и включает в себя процедуру взятия крови, доставку в лабораторию, центрифугирование, пробоподготовку и постановку в анализаторы;
- аналитический, на котором проводится тестирование образца;
- постаналитический, который включает в себя интерпретацию результатов и их передачу врачу.

Согласно литературным данным, даже в самой современной лаборатории не удастся избежать ошибок, большинство из которых приходится на преаналитический этап. Исследования показывают, что на преаналитической стадии процент ошибок варьирует от 31 до 75 и составляет в среднем 55%, в то время как на двух других этапах не превышает в среднем 25%.

Помимо того, что лабораторные ошибки чреваты потерей времени и средств на проведение повторных исследований, их более серьезным следствием может стать неправильный диагноз. Это означает, что до 6% пациентов станут получать неправильную терапию, которая может привести к ухудшению состояния здоровья пациента, а примерно 19% пациентов будут назначены ненужные дополнительные исследования, подразумевающие удлинение сроков лечения и пребывания в стационаре. Основной причиной того, что наибольший процент ошибок приходится на преаналитическую стадию, является тот факт, что, во-первых, на нее затрачивается около 60% всего времени проведения анализа (20,2%+37,1%), а во-вторых, на этом этапе задействовано большое количество персонала, в том числе и вне лаборатории. Это и врачи, назначающие исследование, и сестринский персонал, осуществляющий забор проб, а также сотрудники, отвечающие за хранение и транспортировку проб в лабораторию. За последние годы сильно возросло число разнообразных анализаторов и число проводимых на них тестов, количество которых уже превышает полторы тысячи. Выросло также и число аналитов, которые необходимо мониторить в течение некоторого периода времени. Чувствительность анализаторов также увеличилась на несколько порядков, но при этом объем анализируемого образца уменьшился в десятки раз. Это привело к тому, что качество анализируемой пробы приобрело чрезвычайно важное значение, а влияние преаналитического этапа на результаты исследования стало поистине решающим.

Согласно данным, приводимым в материалах Биохимического конгресса, причинами преаналитических ошибок могут быть, например, выбор неправильного антикоагулянта, гемолизованный образец, загрязнение пробы, неправильная маркировка пробирок и т.д.

Одна из часто встречающихся ошибок — неправильное соотношение крови и антикоагулянта в пробе. Например, избыток ЭДТА в пробе ведет к изменению размеров клеток крови, а избыток цитрата натрия вызывает значительное изменение результатов коагулологических тестов, в тех случаях, когда используются реагенты с содержанием кальция. При этом недостаточное количество антикоагу-

лянта в пробе ведет к образованию микросгустков или полнокоагуляции пробы.

Следующей часто встречающейся преаналитической ошибкой является недостаточное перемешивание пробы сразу же после ее взятия в пробирку с наполнителем. Производители качественных пробирок всегда указывают в инструкциях, сколько раз необходимо перевернуть пробирку для полного смешивания крови с добавками, будь то активатор свертывания, антикоагулянт или другие реактивы. Несоблюдение этих правил приводит к образованию микросгустков, гемолизу, неполной коагуляции и другим нежелательным эффектам, сильно влияющим на результаты тестов.

В связи с централизацией лабораторной службы в последнее время становятся актуальными стандартизация и соблюдение условий хранения и транспортировки проб крови из первичных пунктов забора крови до лаборатории, где выполняются исследования. Для повышения стабильности пробы и увеличения сроков хранения полученную после центрифугирования пробу (сыворотку или плазму) нужно отделять от клеток крови. Для этого пробу в лаборатории переливают во вторичные пробирки, и возникает еще одна из самых распространенных ошибок, когда пробы просто путаются в процессе маркировки.

Необходимо отметить, что использование современных вакуумных систем взятия пробы, в частности венозной крови, позволяет если не избежать совсем, то минимизировать эти ошибки.

Вакуумные системы BD Vacutainer уже более 50 лет применяются в международной лабораторной практике и доказали свои преимущества по сравнению с традиционной методикой взятия венозной крови шприцем или иглой.

При использовании вакуумной системы BD Vacutainer:

- обеспечивается стандартизация условий взятия крови и процесса пробоподготовки;
- гарантируется четкая идентификация пробирок и содержащихся в них антикоагулянтов, используемых для различных типов анализов, за счет цветной кодировки крышек;
- обеспечивается точное соотношение кровь/антикоагулянт в пробе, практически устраняются случаи гемолиза и коагуляции пробы;
- появляется возможность прямого использования стандартной первичной пробирки в целом ряде автоматических анализаторов, а также транспортировки и хранения пробы в первичных пробирках с гелем после центрифугирования;
- герметичные и небьющиеся пробирки упрощают и делают безопасным процесс транспортировки и центрифугирования проб крови.

Для получения информации об использовании и приобретении продукции BD обращайтесь к координатору проекта "Вакуумные системы" Сазоновой Ирине по телефонам: (831) 461-92-15, 461-92-16, 461-92-17, 461-92-02