

Николаева Л.И.¹, Сапронов Г.В.², Колотвин А.В.¹, Самохвалов Е.И.^{1,3},
Лейбман Е.А.^{1,4}, Самоходская Л.М.³

ГЕПАТИТ С ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ РЕКОМБИНАНТНОЙ ФОРМОЙ ВИРУСА RF2k/1b: ТЕЧЕНИЕ И ТЕРАПИЯ

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16;

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2;

³ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Ленинские горы, 1;

⁴ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Межгенотипный рекомбинант RF2k/1b вируса гепатита С впервые был выявлен в 2002 г. в Российской Федерации. В нашем исследовании пациенты, инфицированные этим рекомбинантом, имели высокие показатели фиброза печени и не достигали устойчивого вирусологического ответа на стандартной двойной терапии, за исключением одного участника. Обсуждаются и предлагаются варианты лечения и диагностики таких пациентов.

Ключевые слова: вирусный гепатит С; генотип вируса; рекомбинантная форма; противовирусная терапия.

Nikolaeva L.I.¹, Sapronov G.V.², Kolotvin A.V.^{1,3}, Samokhvalov E.I.¹, Leybman E.A.¹, Samokhodskaya L.M.⁴

HEPATITIS C IN INFECTION WITH RECOMBINANT STRAIN RF2K/1B OF THE VIRUS: CLINICAL COURSE AND THERAPY

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology, 16, Gamaley Str., Moscow, Russian Federation, 123098

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation, 123995

³M.V. Lomonosov Moscow State University, 1, Vorbyovy gory, Moscow, Russian Federation, 119991

⁴N.I. Pirogov Russian National Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation, 117997

Intergenotype recombinant RF2k/1b of hepatitis C virus was firstly detected in 2002 in the Russian Federation. In our study patients, infected with this recombinant, had high indices of liver fibrosis and did not achieve a sustained viral response to standard double therapy with exception of one participant. There are discussed and proposed options for treatment and diagnosis of these patients.

Key words: viral hepatitis C; viral genotype; recombinant form; antiviral therapy.

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) вызывает острое и хроническое заболевание печени, последнее может стать причиной развития цирроза и гепатоклеточной карциномы. Отсутствие профилактической вакцины, скрытое течение острого и начальных стадий хронического гепатита С (ХГС) в большинстве случаев приводят к тому, что для многих стран мира, в том числе и для нашей, эпидемиологическая ситуация с ХГС остается сложной [1].

ВГС — представитель семейства *Flaviviridae* рода *Hepacivirus*. Отличительной генетической особенностью этого вируса является высокая изменчивость генома. Причиной такой изменчивости является отсутствие у вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы механизма исправления ошибок во вновь синтезируемой цепи РНК. Из-за этого в организме инфицированного человека ВГС представлен набором близкородственных генетических вариантов, которые меняются с течением времени: одни

варианты удаляются иммунной системой, когда на них сформирован эффективный Т- и В-клеточный ответ, другие — возникают.

В основу современной классификации изолятов ВГС положен филогенетический анализ областей генома core/E1 и NS5B, по структуре которых недавно выделено 7 генотипов и 67 субтипов [2]. В нашей стране наибольшее распространение получили вирусы генотипов 1, 2 и 3. Считается, что пациенты, инфицированные вирусом 1-го генотипа, реже достигают устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию пегилированным интерфероном- α_2 (пегИФН- α_2) и рибавирином, чем больные с вирусом 2-го и 3-го генотипов [3]. Однако, как показано недавно, пациенты, инфицированные вирусом 3-го генотипа, имеют более высокий риск агрессивного течения хронического гепатита и рецидива после терапии [4].

Впервые в мире в 2002 г. в Санкт-Петербурге группа исследователей, анализируя вирус, выделенный из крови инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), обнаружила естественный межгенотипный рекомбинант RF2k/1b [2, 5]. Возникновение этого рекомбинанта связывают с распростра-

Для корреспонденции: Николаева Людмила Ивановна, доктор биол. наук, руководитель лаб. генно-инженерных препаратов, e-mail: L.i.nikolaeva@mail.ru

нением гемотрансфузии и формированием банков крови в нашей стране в начале XX века. По молекулярно-генетическим данным, рекомбинант возник в период между 20-ми и 50-ми годами [6]. Затем во второй половине XX века он проник в среду ПИН, и это, очевидно, интенсифицировало его распространение. В последнее время межгенотипный рекомбинант RF2k/1b был обнаружен в разных странах Европы и Азии [6]. К настоящему времени установлено существование и других межгенотипных рекомбинантов ВГС: RF2i/6p, RF2b/1b_1, RF2/5, RF2b/6w, RF2b/1b_2, RF2b/1a, RF2b/1b_3, RF2b/1b_4 [2].

Порядок расположения зон вирусных полипептидов в РНК рекомбинантной формы RF2k/1b не изменен [2, 5]. Но часть вирусного генома от 5'-н-транслируемой области (НТО) до точки рекомбинации, которая расположена в зоне NS2, относится к субтипу 2k, а далее от места рекомбинации, включая зоны всех неструктурных белков, до 3'-НТО к субтипу 1b. Такой рекомбинантный ВГС с фрагментами генома разных генотипов ставит клинически сложный вопрос, как расценивать и лечить инфицированного им больного: как пациента с вирусом генотипа 2 или 1. В печати имеются единичные публикации, касающиеся аспектов распространения межгенотипного рекомбинанта RF2k/1b в Московском регионе, а также чувствительности его к стандартной двойной терапии [7, 8]. Ранее в модельных экспериментах на химерных мышках, содержащих человеческие гепатоциты, была показана стандартная чувствительность рекомбинантной формы RF2k/1b к комбинированной терапии ИФН- α_2 и рибавирином [9]. До настоящего времени мало сведений об особенностях течения гепатита у пациентов, инфицированных этой рекомбинантной формой вируса, о скорости развития фиброза печени у них и эффективности антивирусной терапии.

Цель данного исследования — клинический анализ особенностей течения хронического гепатита С у пациентов, инфицированных рекомбинантом RF2k/1b, и оценка эффективности стандартной двойной терапии у этих больных.

Материалы и методы

Группы пациентов были сформированы из больных с хроническим гепатитом С, наблюдавшихся на кафедре инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО и на кафедре инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в Москве в период с 2010 по 2013 г. Факторы риска инфицирования больных устанавливались путем опроса по стандартному протоколу каждого из исследовательских центров. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РНК ВГС выявляли методом ОТ-ПЦР (обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция), как описано ранее [10]. Генотипирование и определение межгенотипной рекомбинации выполняли секвени-

рованием областей вирусного генома 5'-NTR-core и NS5B, которые были сопоставлены с референсными нуклеотидными последовательностями из базы данных GenBank NCBI (США). Вирусную нагрузку определяли с помощью коммерческих тест-систем «ОТ-гепатоген-С-количественный» («ДНК-технология», Россия) и «РеалБест РНК ВГС» («Вектор-Бест», Россия).

Серологические маркеры ВГС-инфекции — антитела к суммарным и раздельным антигенам — выявляли методом твердофазного иммуоферментного анализа, используя коммерческие тест-системы РекомбиБест анти-ВГС-IgM и Бест анти-ВГС-спектр («Вектор-Бест», Россия). Титрование сывороток крови выполняли по методике, описанной ранее [11].

Стадии фиброза печени определяли методом кратковременной эластографии печени или с помощью фибротеста по протоколу производителя. Эластографию печени проводили, используя аппарат фиброскан («Echosense», Франция). Стадии фиброза оценивали по системе METAVIR. Скорость развития фиброза печени оценивали в фибротических единицах в год (ФЕ/г) как частное от деления стадии фиброза печени на длительность ХГС, что было предложено Т. Rounard и соавт. [12].

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) гена IL28B по полиморфным локусам rs8099915 и rs12979860 определяли методом ПЦР в реальном времени с помощью тест-системы Иммуногенетика IL28B («ДНК-Технология», Россия), предварительно выделив ДНК пациента экспресс-методом, используя набор реактивов Проба-рапид-генетика («ДНК-Технология», Россия). Условия ПЦР соответствовали инструкции производителя.

Больным ХГС, инфицированным рекомбинантной формой RF2k/1b ВГС, была проведена стандартная двойная интерферонотерапия. Оценка эффективности терапии проводилась согласно рекомендациям EASL-2011. Дозировка пегилированного ИФН- α_2 и рибавирина подбиралась в соответствии с весовыми характеристиками больных.

Результаты и обсуждение

Анализируемая группа пациентов, инфицированных рекомбинантом RF2k/1b

За время наблюдения было выявлено 6 пациентов, инфицированных рекомбинантным вариантом ВГС RF2k/1b. Возраст инфицированных от 10 до 48 лет (табл. 1). Гендерное соотношение 1:1. Пять больных относились к возрастной группе взрослых и один пациент — ребенок 10 лет. Все взрослые пациенты были инфицированы в возрасте до 40 лет. В момент обращения в клинику все больные имели хроническую форму заболевания. Средняя продолжительность гепатита до постановки диагноза составила $11,3 \pm 2,2$ года без учета ребенка, инфицированного перинатально (пациент № 6). Двое пациентов из 5 взрослых больных имели высокий риск заражения при внутривенном введении психоактивных веществ.

Клинико-anamnestические данные пациентов, инфицированных рекомбинантом RF2k/1b

Пациент, №	Возраст при постановке диагноза, годы	Пол	Фактор риска	Длительность болезни, годы	Возраст при инфицировании, годы
1	25	М	ПИН	9	16
2	48	М	Не установлен	15	33
3	40	М	ПИН	18	22
4	42	Ж	Не установлен	13	29
5	40	Ж	Хирургические операции	2	38
6	10	Ж	Перинатально	10	0 (При рождении)

Средний возраст при постановке диагноза в группе взрослых больных составил $39,0 \pm 3,8$ года. Данные обследования пациентов перед началом лечения представлены в табл. 2.

Стандартная комбинированная интерферонотерапия не проводилась у одной пациентки № 6 (ребенок). У нее была обнаружена выраженная вирусемия при очень слабом гуморальном ответе на антигены ВГС. Перед назначением терапии все взрослые пациенты, кроме одной больной (№ 4), имели умеренную биохимическую активность. Средний показатель активностей АЛТ и АСТ в группе этих пациентов составил $3,13 \pm 0,53$ и $2,31 \pm 1,18$ относительно верхней границы нормы. Аллельные варианты по полиморфным локусам гена IL28B были неблагоприятными только у одной пациентки № 4. У половины больных локус rs12979860 гена IL28B имел благоприятный для достижения УВО вариант C/C. В этой группе пациентов доминировали стадии фиброза печени F2 и F3, которые в сумме составили 83,3%. Средняя скорость развития фиброза печени в группе составила $0,25 \pm 0,05$ ФЕ/г. Средняя вирусная нагрузка в группе имела значение $4,26 \cdot 10^6$ МЕ/мл. Только у одной пациентки №4 был выявлен неблагоприятный серологический маркер — высокие титры анти-ВГС IgM, что обычно сочетается с неудачей в терапии [13]. Средний геометрический титр анти-ВГС IgM составил 1:17, а IgG к белкам core, NS3, NS4AB и NS5A — 1:2089, 1:532, 1:131 и 1:138 соответственно.

Проведенные наблюдения за пациентами во время терапии показали, что 4 пациента из 5 оказались неответчиками. Только 1 участница достигла сначала

быстрого вирусологического ответа, а впоследствии и УВО.

Через несколько лет после неудачного завершения терапии у 2 пациентов (№ 2 и 3) был выявлен цирроз печени. Средний временной показатель от инфицирования до развития цирроза печени составил $16,5 \pm 1,5$ года.

Группа сравнения — пациенты, инфицированные ВГС субтипа 1b

Группу сравнения (ГС) сформировали из 42 пациентов, которые были инфицированы вирусом субтипа 1b. Пациентов, инфицированных вирусом субтипа 2k, за все время наблюдения не было выявлено. Средний возрастной показатель в ГС сравнения достиг $35,6 \pm 2,1$ года, доля мужчин (64,3%) была выше, чем доля женщин (35,7%). Ниже приведены клинико-anamnestические данные с учетом результата терапии (табл. 3).

Сопоставление данных ГС и анализируемой группы пациентов, инфицированных рекомбинантной формой RF2k/1b, показало, что по возрасту, когда проводилась терапия, и по длительности заболевания анализируемая группа близка к группе больных, инфицированных субтипом 1b и не достигших УВО.

Анализируемая группа пациентов, инфицированная рекомбинантом, имела сходство по активностям АЛТ и АСТ и по вирусной нагрузке с группой, инфицированной субтипом 1b и достигшей УВО, по стадии фиброза печени была близка к группе без УВО (табл. 4). Статистически значимых различий между всеми группами по ОНП гена IL28B не выявлено. В гуморальном ответе выявлено сходство с

Таблица 2

Данные обследования пациентов, инфицированных рекомбинантной формой RF2k/1b, перед началом терапии

Пациент, №	АЛТ/АСТ*	ОНП гена IL28B	Стадия фиброза	Вирусная нагрузка, МЕ/мл	Анти-ВГС IgM**	Анти-core IgG	Анти-NS3 IgG	Анти-NS4ab IgG	Анти-NS5a IgG
1	3,1/3,0	C/T, T/T	F3	$2,3 \cdot 10^6$	0	1:1024	1:512	1:256	1:256
2	1,75/1,0	C/C, T/G	F3	$1,7 \cdot 10^5$	1:16	1:4096	1:2048	1:1024	1:512
3	3,2/2,73	C/C, T/T	F3	$7,6 \cdot 10^6$	1:16	1:1024	1:1024	1:512	1:1024
4	5,56/4,08	T/T, G/G	F2	$1,3 \cdot 10^7$	1:64	1:4096	1:1024	1:64	1:512
5	2,85/1,84	C/T, T/T	F1	$2,4 \cdot 10^5$	0	1:4096	1:128	1:8	1:8
6	2,32/1,2	C/C, T/T	F1-2	$2,27 \cdot 10^6$	0	0	1:8	0	0

Примечание. * — активности АЛТ и АСТ представлены как кратное от верхней границы нормы. ** — приведены титры антител.

Таблица 3

Клинико-anamnestические данные пациентов, инфицированных вирусом субтипа 1b, с учетом ответа на терапию

Ответ на терапию	Возраст терапии, годы	Гендерный состав	Основные факторы риска	Длительность болезни, годы
Есть УВО	33,7 ± 1,3	М — 76,2%, Ж — 23,8%	ПИН — 38,1%, Неизвестен — 33,4%	6,62 ± 0,6
Нет УВО	37,6 ± 2,8	М — 37,6%, Ж — 47,6%	Неизвестен — 38,1%, ПИН — 23,8%	9,40 ± 0,9

группой с УВО по титрам анти-core IgG, но по титрам анти-ВГС IgM и по титрам иммуноглобулинов G ко всем неструктурным белкам — с группой пациентов, инфицированных вирусом субтипа 1b и не достигших УВО.

Течение и эффективность терапии у пациентов с ХГС при инфицировании вирусом субтипа 1b изучается давно и во многих странах, поскольку он широко распространен [3, 19]. С этим субтипом связывают более быстрое поражение печени и меньшую вероятность достижения УВО при двойной противовирусной терапии. Среди больных ХГС в цирротической стадии доминируют пациенты, инфицированные вирусом субтипа 1b, что может быть связано с его преобладанием относительно других субтипов и/или с его свойствами [12—15]. Данных в международной печати об особенностях течения ХГС у пациентов, инфицированных вирусом субтипа 2k, нет. Известно, что этот субтип выявляется на территории Азербайджана и Молдавии, откуда он был выделен впервые [16]. Для вируса 2-го генотипа показана высокая чувствительность к пегИФН- α_2 и рибавирину [3, 8, 17].

При ХГС развитие клинически значимых проявлений гепатита часто наступает поздно. Поэтому время от инфицирования до постановки диагноза может достигать, по данным разных авторов, от 10 до 38 лет [18, 19]. В нашем исследовании оно составило 11,3 года. Однако большинство пациентов уже имели фиброз печени в стадии F2-3. Скорость развития фиброза в нашем исследовании составила 0,25 ФЕ/г. Для сравнения: низкой скорости развития фиброза соответствуют показатели менее 0,08 ФЕ/г, умеренной — 0,13—19 ФЕ/г, а высокой — более 0,20 [12, 20]. Таким образом, наши пациенты, попадают в группу с высокой скоростью развития фиброза печени. Однако небольшая выборка пациентов позволяет только предположить высокую скорость фиброзирование печени у наших больных, инфицированных рекомбинантным вариантом вируса

RF2k/1b. Известно, что скорость развития фиброза является нелинейным параметром и зависит от возраста больного. Если инфицирование пациента произошло после 45 лет, то скорость может быть более высокой, особенно после стадии F2 [21]. В нашем исследовании 5 из 6 пациентов были инфицированы ВГС в возрасте до 40 лет и 1 — в детском возрасте. Таким образом, зрелый возраст как фактор, с которым ассоциируется более быстрое развитие фиброза печени, в нашем исследовании надо исключить.

Пациенты, инфицированные рекомбинантным вариантом ВГС RF2k/1b, имели умеренную биохимическую активность гепатита — 2—3-кратное превышение нормальных значений активности АЛТ и АСТ. По этим показателям они были похожи на пациентов, инфицированных ВГС субтипа 1b. Повышенные активности трансаминаз свидетельствуют о разрушении мембран гепатоцитов и/или их гибели. Не существует прямой зависимости между значениями АЛТ и АСТ и степенью поражения печени: при низких и даже при нормальных показателях трансаминаз фиброз печени также прогрессирует, хотя и медленнее [22].

Вирусная нагрузка, которая отражает репликативную активность вируса, у пациентов, инфицированных рекомбинантной формой ВГС, соответствовала таковой в группе больных, инфицированных субтипом 1b и достигших УВО. Однако она была на порядок меньше, чем у пациентов с вирусом 1b и не достигших УВО. Вероятно, для этой рекомбинантной формы вируса нехарактерна высокая репликативная активность.

Важный иммуногенетический фактор больного, который ассоциирован с достижением УВО, — это полиморфизм гена IL28B. У половины пациентов, инфицированных рекомбинантной формой, он имел благоприятный аллельный вариант С/С по локусу rs12979860. Поэтому генетический фактор пациентов по полиморфному гену IL28B надо исключить как ведущий компонент, обеспечивающий неэффек-

Таблица 4

Данные обследования пациентов, инфицированных вирусом субтипа 1b, с учетом результата терапии

Группа	АЛТ/АСТ*	ОНП гена IL28B, %	Стадия фиброза, %	Вирусная нагрузка, МЕ/мл	Анти-ВГС IgM**	Анти-core IgG	Анти-NS3 IgG	Анти-NS4ab IgG	Анти-NS5a IgG
УВО	3,15 ± 0,49/ 2,34 ± 0,56	С/С — 61,9 С/Т — 38,1 Т/Т — 0	F3 — 0 F1/2 — 39,5 F0 — 60,5	3,63 · 10 ⁶	1:4	1:2253	1:66	1:134	1:69
Без УВО	2,75 ± 0,24/ 2,00 ± 0,33	С/С — 38,1 С/Т — 38,1 Т/Т — 23,8	F3 — 50 F2 — 33,3 F1 — 16,7	8,16 · 10 ⁷	1:16	1:4174	1:262	1:261	1:129

Примечание. * — данные представлены как превышение верхней границы нормы; ** — указан средний геометрический титр для антител ко всем антигенам.

тивность двойной терапии у наших больных, инфицированных рекомбинантом RF2k/1b.

Специфический В-клеточный иммунный ответ (гуморальный иммунитет) у пациентов, инфицированных рекомбинантной формой, был близок по титрам анти-core IgG к больным, инфицированным вирусом субтипа 1b и достигшим УВО. Нуклеокапсидный (core) белок в рекомбинантной форме представлен core-протеином субтипа 2k. В-клеточный ответ в виде иммуноглобулинов G к неструктурным белкам, которые соответствовали протеинам субтипа 1b, по титрам приближался к значениям, обнаруженным в группе пациентов, инфицированных вирусом субтипа 1b и не достигших УВО. Среднее значение титров анти-ВГС IgM в группе пациентов, инфицированных RF2k/1b, практически соответствовало аналогичному показателю в группе больных, инфицированных субтипом 1b и не достигших УВО. Очевидны различия в В-клеточном ответе на структурный core-протеин и неструктурные белки в случае рекомбинантной формы.

Наиболее эффективным способом, препятствующим прогрессированию ХГС в цирроз печени, является стандартная противовирусная терапия. В литературе имеются единичные работы, касающиеся чувствительности рекомбинанта RF2k/1b к стандартной терапии пегИФН-α и рибавирином [9, 23]. В одной публикации, где у пациента были обнаружены как субтип 3a, так и рекомбинантная форма RF2k/1b, после стандартной двойной интерферонотерапии перестала выявляться вирусная РНК субтипа 3a, но рекомбинантная — определялась [23]. Этот случай свидетельствует в пользу плохой чувствительности рекомбинанта RF2k/1b к стандартной двойной интерферонотерапии.

В нашем исследовании только одной пациентке удалось достичь УВО. Вероятно, это связано с небольшой длительностью заболевания, стадией фиброза F1 и женским полом больной. Отсутствие УВО у большинства пациентов может быть связано, с одной стороны, с возрастом на момент терапии, продвинутой стадией фиброза печени и умеренной биохимической активностью, а с другой — с особенностями рекомбинантного варианта вируса.

Принадлежность неструктурной части генома рекомбинанта RF2k/1b к субтипу 1b позволяет дискутировать на тему эффективности лечения. Во-первых, известно, что пациенты, инфицированные 1-м генотипом ВГС, хуже отвечают на стандартную двойную интерферонотерапию и им рекомендовано более длительное лечение, чем пациентам, инфицированным 2-м или 3-м генотипом. Во-вторых, для больных, инфицированных 1-м генотипом ВГС, разработана новая схема лечения с использованием ингибиторов сериновой протеазы NS3/4A — теллапривира и боцепривира. Учитывая, что в рекомбинантном варианте вируса сериновая протеаза по структуре относится к 1-му генотипу, возможно применение ингибиторов протеазы

NS3/4. Очевидно, такая тройная терапия приведет к увеличению частоты достижения УВО. Следует ли перед назначением стандартной двойной терапии рассматривать больных с рекомбинантом RF2k/1b как пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС? Вероятно, да. В наших исследованиях и в работе V. MogeI и соавт. [23] больные, инфицированные рекомбинантной формой RF2k/1b ВГС, имели высокую скорость развития фиброза печени и чаще не отвечали на двойную интерферонотерапию за единственным исключением.

В последнее время коммерческие диагностические лаборатории стали предлагать типирование ВГС путем определения только генотипа, не проводя детализации до субтипов. Считается, что в алгоритме обследования с целью выбора эффективной схемы лечения будет достаточно дифференцировать пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, от больных, инфицированных другими генотипами. Однако не исключено, что в таких случаях, неудачи в терапии пациентов, инфицированных 2-м генотипом ВГС, могут быть связаны с наличием у них рекомбинантной формы RF2k/1b. В связи с этим целесообразно в клинической практике проводить субтипирование ВГС, если пациент инфицирован вирусом 2-го генотипа.

Выводы

1. Получены данные, свидетельствующие в пользу высокого риска быстрого развития фиброза печени у пациентов, инфицированных рекомбинантным вариантом 2k/1b ВГС.
2. Обнаружено, что для таких пациентов свойственна умеренная биохимическая активность гепатита и умеренно высокая вирусная нагрузка.
3. Стандартная двойная интерферонотерапия для таких пациентов в нашем исследовании была малоэффективна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. *Современная эпидемиология гепатита С в России*. <https://hepexpert.ru>. 2012; 1—6.
2. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59 (1): 318—27.
3. Бурневич Э. Уроки IDEAL. *Врач*. 2008; Специальный выпуск: 1—20.
4. Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П., Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив*. 2012; 11: 4—9.
5. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002; 76 (8): 4034—43.
6. Raghwan J., Thomas X.V., Koekkoek S.M., Schikel J., Molenkamp R., van de Laar T.J. et al. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J. Virol.* 2012; 86 (4): 2212—20.
7. Viazov S., Ross S.S., Kyuregyan K.K., Timm J., Neumann-Haefelin C., Isaeva O.V. et al. Hepatitis C virus recombinants are rare even among intravenous drug users. *J. Med. Virol.* 2010; 82: 232—8.
8. Николаева Л.И., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Макашова В.В., Токмалаев А.К. Генетический полиморфизм и эффективность противовирусной терапии при хроническом гепатите С. *Вестник Россий-*

- ского университета дружбы народов. Серия «Медицина». 2012; 2: 81—8.
9. Kurbanov F., Tanaka Y., Chub E., Maruyama I., Azlarova A., Kamitsukasa H. et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 1448—56.
 10. Николаева Л.И., Зверев С.Я., Петрова Е.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Токмалаев А.К. и др. Гуморальный ответ на антигены вируса гепатита С при коинфекции вирусом иммунодефицита человека 1-го типа. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2008; 7: 42—4.
 11. Nikolaeva L.I., Blokhina N.P., Tsurikova N.N., Voronkova N.V., Miminoshvili M.I., Braginsky D.M. et al. Virus-specific antibody titers in different phases of hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat.* 2002; 9 (6): 429—37.
 12. Poynard T., Ratziv V., Benmanov Y., Di Martiono V., Bedossa P., Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin. Liver Dis.* 2000; 20 (1): 47—54.
 13. Николаева Л.И., Макашова В.В., Петрова Е.В., Шипулин Г.А., Самохвалов Е.И., Токмалаев А.К., Львов Д.К. Снижение содержания антител к вирусу гепатита С при антивирусной терапии. *Биомедицинская химия.* 2009; 55 (2): 201—12.
 14. Tanaka Y., Kurbanov F., Mano S., Orito E., Vargas V., Esteban J.I. et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology.* 2006; 130 (3): 703—14.
 15. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В., Хлопова И.Н., Макашова В.В., Петрова Е.В. и др. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопросы вирусологии.* 2013; 1: 36—40.
 16. Samokhvalov E.I., Hijikata M., Gylka R.I., Lvov D.K., Mishiro S. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis C virus variant (isolate name VAT96) representing a new subtype within the genotype 2 (arbitrarily 2k). *Virus Genes.* 2000; 20 (2): 183—7.
 17. Lee H.S., Kweon Y.O., Tak W.Y., Park S.Y., Kang E.J., Lee Y.L. et al. Advanced fibrosis is not a negative pretreatment predictive factor for genotype 2 or 3 chronic hepatitis C patients. *Clin. Mol. Hepatol.* 2013; 19 (2): 148—55.
 18. Jouët P., Roudot-Thoraval F., Dhumeaux D., Mètreau J.M. Comparative efficacy of IFN alpha in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. Le Groupe Français pour l'Etude du Traitement des Hépatites Chroniques NANB/C. *Gastroenterology.* 1994; 106: 686—90.
 19. Tong M.J., el-Farra N.S., Reikes A.R., Co R.L. Clinical outcome after transfusion-associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (22): 1463—6.
 20. Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Сапронов Г.В., Макашова В.В., Самохвалов Е.И. и др. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012; 5: 7—13.
 21. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 418—31.
 22. Hui C.K., Belaye T., Montegrando K., Wright T.L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J. Hepatol.* 2003; 38: 511—7.
 23. Morel V., Descamps V., François C., Fournier C., Brochet E., Capron D. et al. Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed hepatitis C infection: a case report. *J. Clin. Virol.* 2010; 47 (4): 382—6.
 5. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002; 76 (8): 4034—43.
 6. Raghvani J., Thomas X.V., Koekkoek S.M., Schikel J., Molenkamp R., van de Laar T.J. et al. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J. Virol.* 2012; 86 (4): 2212—20.
 7. Viazov S., Ross S.S., Kyuregyan K.K., Timm J., Neumann-Haefelin C., Isaeva O.V. et al. Hepatitis C virus recombinants are rare even among intravenous drug users. *J. Med. Virol.* 2010; 82: 232—8.
 8. Nikolaeva L.I., Samokhvalov E.I., Al'khovskiy S.V., Kolotvin A.V., Samokhodskaya L.M., Makashova V.V., Tokmalaev A.K. Genetic polymorphisms and efficacy of antiviral therapy of chronic viral hepatitis C. *Vesnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya "Meditsina".* 2012; 2: 81—8. (in Russian)
 9. Kurbanov F., Tanaka Y., Chub E., Maruyama I., Azlarova A., Kamitsukasa H. et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 1448—56.
 10. Nikolaeva L.I., Zverev S.Ya., Petrova E.V., Samokhvalov E.I., Al'khovskiy S.V., Tokmalaev A.K. et al. Humoral response in hepatitis C virus antigen in co-infection with human immunodeficiency virus type 1. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2008; 7: 42—4. (in Russian)
 11. Nikolaeva L.I., Blokhina N.P., Tsurikova N.N., Voronkova N.V., Miminoshvili M.I., Braginsky D.M. et al. Virus-specific antibody titers in different phases of hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat.* 2002; 9 (6): 429—37.
 12. Poynard T., Ratziv V., Benmanov Y., Di Martiono V., Bedossa P., Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin. Liver Dis.* 2000; 20 (1): 47—54.
 13. Nikolaeva L.I., Makashova V.V., Petrova E.V., Shipulin G.A., Samokhvalov E.I., Tokmalaev A.K., Lvov D.K. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2009; 55 (2): 201—12. (in Russian)
 14. Tanaka Y., Kurbanov F., Mano S., Orito E., Vargas V., Esteban J.I. et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology.* 2006; 130 (3): 703—14.
 15. Samokhvalov E.I., Nikolaeva L.I., Alkhovskiy S.V., Khloпова I.N., Makashova V.V., Petrova E.V. et al. Frequency of detection of different hepatitis C virus subtypes in Moscow region. *Voprosy virusologii.* 2013; 1: 36—40. (in Russian)
 16. Samokhvalov E.I., Hijikata M., Gylka R.I., Lvov D.K., Mishiro S. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis C virus variant (isolate name VAT96) representing a new subtype within the genotype 2 (arbitrarily 2k). *Virus Genes.* 2000; 20 (2): 183—7.
 17. Lee H.S., Kweon Y.O., Tak W.Y., Park S.Y., Kang E.J., Lee Y.L. et al. Advanced fibrosis is not a negative pretreatment predictive factor for genotype 2 or 3 chronic hepatitis C patients. *Clin. Mol. Hepatol.* 2013; 19 (2): 148—55.
 18. Jouët P., Roudot-Thoraval F., Dhumeaux D., Mètreau J.M. Comparative efficacy of IFN alpha in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. Le Groupe Français pour l'Etude du Traitement des Hépatites Chroniques NANB/C. *Gastroenterology.* 1994; 106: 686—90.
 19. Tong M.J., el-Farra N.S., Reikes A.R., Co R.L. Clinical outcome after transfusion-associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (22): 1463—6.
 20. Nikolaeva L.I., Kolotvin A.V., Samokhodskaya L.M., Sapronov G.V., Makashova V.V., Samokhvalov E.I. et al. Analysis of the influence of genetic factors of hepatitis C virus and gene polymorphism in infected patients on the development of liver fibrosis. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012; 5: 7—13. (in Russian)
 21. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 418—31.
 22. Hui C.K., Belaye T., Montegrando K., Wright T.L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J. Hepatol.* 2003; 38: 511—7.
 23. Morel V., Descamps V., François C., Fournier C., Brochet E., Capron D. et al. Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed hepatitis C infection: a case report. *J. Clin. Virol.* 2010; 47 (4): 382—6.

REFERENCES

1. Mukomolov S.L., Levakova I.A., Sulyagina L.G., Sinayskaya E.V., Bolsun D.D., Ivanova N.V. *Contemporary epidemiology of hepatitis C in Russia.* <https://hepexpert.ru>. 2012; 1—6. (in Russian)
2. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014; 59 (1): 318—27.
3. Burnevich E.Z. Lessons of IDEAL. *Vrach.* 2008; special release: 1—20. (in Russian)
4. Batskikh S.N., Morozov S.V., Chulanov V.P., Pokrovskiy V.I. Hepatitis C virus genotype 3: so simple, so complex. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012; 11: 4—9. (in Russian)

Получила 16.04.14

Received 16.04.14

Сведения об авторах:

Сапронов Георгий Витальевич, доцент каф. инфекционных болезней, e-mail: geo8@inbox.ru; **Самохвалов Евгений Иванович**, вед. науч. сотр. лаб. экологии вирусов, канд. биол. наук, e-mail: e_samokh@hotmail.com; **Колотвин Андрей Васильевич**, protey8484@mail.ru, 1-е место работы: ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского», науч. сотр. лаб. генно-инженерных препаратов, 2-е место работы: МГУ им. М.В. Ломоносова, фак. фундаментальной медицины, науч. сотр. каф. биохимии и молекулярной медицины;

Лейбман Елена Александровна, работа: ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского», млад. науч. сотр. лаб. генно-инженерных препаратов, НИИ вирусологии, место учебы: ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, аспирант каф. инфекционных болезней у детей №1 педиатрического факультета, e-mail: dr.leybman@gmail.com; **Самоходская Лариса Михайловна**, ст. науч. сотр., доцент каф. генных и клеточных технологий, канд. мед. наук, МГУ им. М.В. Ломоносова, фак. фундаментальной медицины, e-mail: slm@fbm.msu.ru.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.98:578.835.1]-06:616.831.9-002]-036.1

Петрова И.С.¹, Шишов А.С.², Базарова М.В.¹, Русанова С.А.¹, Бургасова О.А.³, Бланк И.А.¹, Лева В.Г.¹, Шуренкова Е.Н.¹, Москалева Е.В.⁴

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С МЕНИНГИТОМ У ВЗРОСЛЫХ В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ СЕЗОНЕ 2013 Г.

¹ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 63;

²ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, 142782, Московская область, Ленинский район, 27 км Киевского шоссе;

³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения РФ, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁴«Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Обследована сплошная выборка из 135 больных энтеровирусной инфекцией с менингитом в возрасте 15—17 лет ($n = 54$), 18—19 лет ($n = 18$), 20—59 лет ($n = 63$). Пик заболеваний отмечен в июле ($n = 43$), августе ($n = 46$), сентябре ($n = 22$). Состояние средней тяжести было у всех больных. Сопоставлена частота и выраженность симптомов у лиц старше 20 лет и подростков 15—17 лет. Начальный плеоцитоз в ликворе на 1—3-й день (4—7-й день при двухволновом течении) был менее 100 у 10, от 100 до 1000 у 40, более 1000 клеток в 3 мм^3 у 13 взрослых больных, в том числе у 17 — с преобладанием нейтрофилов (от 71 до 93 % при цитозе 160—1584 клетки в 3 мм^3). РНК энтеровирусов в ликворе методом ПЦР обнаружена у 132 больных, включая 12 пациентов с цитозом 3—28 клеток в 3 мм^3 . Максимальный цитоз составил 5952 клетки в 3 мм^3 у больного 17 лет. В периферической крови у 28 больных отмечался лейкоцитоз 12 000—18 700 со сдвигом формулы влево. Большинство пациентов выписаны на 9—13-й день пребывания в стационаре. В 45,9% случаев заболевания, зарегистрированных в Москве, являлись завозными из других областей и дальнего зарубежья.

Ключевые слова: энтеровирусные инфекции; клиническая картина; серозный менингит; менингизм; спинномозговая жидкость; гемограмма; завозные случаи.

Petrova I. S.¹, Shyshov A. S.², Bazarova M. V.¹, Rusanova S. A.¹, Burgasova O. A.³, Blank I. A.¹, Leva V. G.¹, Shurenkova E. N.¹, Moskalova E. V.⁴

FEATURES OF THE COURSE OF ENTEROVIRAL INFECTIONS WITH MENINGITIS IN ADULTS DURING THE EPIDEMIC SEASON IN 2013.

¹Infectious Clinical Hospital № 1, 63, Volokolamskoye Sh, Moscow, Russian Federation, 125367

²M. P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, 27th km. of Kiev Highway, Moscow Region, Russian Federation, 142782

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation, 123995

⁴Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russian Federation, 117198

Solid sample of 135 patients aged of 15—17 years (54), 18—19 years (18), 20—59 years (63) with enteroviral infection and meningitis was examined. The peak of diseases was observed in July (43 persons), August (46), and September (22). The state of the moderate grade was in all patients. There were compared the frequency and severity of symptoms in individuals older than 20 years and adolescents aged 15—17 years. Initial pleocytosis in CSF — at day 1—3 (4—7th day in case of two-wave current) was less than 100 in 10, from 100 to 1000 in 40, more 1000 cells per 3 mm^3 — in 13 adult patients, including 17 — with a predominance of neutrophils (71 to 93% in cytos of 160—1584 cells per 3 mm^3). Enteroviral RNA in CSF was detected with the use of PCR in 132 patients, including 12 patients with cytos of 3—28 cells in 3 mm^3 . Maximum cytos was 5952 cells per 3 mm^3 in patient of 17 years old. In the peripheral blood of 28 patients there was noted leukocytosis of 12,000—18,700 with a shift of the formula to the left. Most patients were discharged at the 9—13th day of the hospital stay. In 45,9% of patients the cases registered in Moscow were introduced from other regions and far abroad.

Key words: enteroviral infections, clinical picture, serous meningitis, pseudomeningitis, cerebrospinal fluid, hemogram, introduced cases

Важнейшая энтеровирусная инфекция получила эпидемическое распространение с середины

Для корреспонденции: **Петрова Ирина Сергеевна**, врач-инфекционист, e-mail: irepark@yandex.ru

XIX века [1] с первоначальным названием «детский спинальный паралич» (Гейне Я., 1860), «острый (передний) полиомиелит» [2, 3]. Данные о вирусной природе возбудителя этого заболевания были получены в 1908 г. [4, 5]. Другие представители большой