

Особенности течения гепатита С у детей в зависимости от субтипа вируса

Е.А. Лейбман^{1,2} (dr.leybman@gmail.com), Л.И. Николаева², Е.И. Самохвалов², К.К. Кюрегян³, О.В. Исаева³, Г.В. Сапронов⁴, Т.В. Чередниченко¹, А.Г. Писарев¹, А.Е. Гришечкин², М.И. Михайлов³, В.Ф. Учайкин¹

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

² ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и вирусологии им. Н.Ф. Гамалеи. Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России

³ ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАН, Москва

⁴ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

⁵ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Обследованы 63 ребенка, инфицированные вирусом гепатита С (ВГС), проживающие в в Москве и Московской области. Выявлено преобладание вируса субтипа 3а (46,03%). У трех детей обнаружен ВГС, имеющий межгенотипную рекомбинацию – вариант RF_2к/1b. Большинство детей (69,8%) были инфицированы вертикальным путем. Достоверных различий в симптомах и синдромах в зависимости от субтипа ВГС не установлено. При сравнительном анализе клинико-биохимических характеристик групп больных не обнаружено их зависимости от субтипа вируса. Установлено, что вирус субтипа 3а ассоциирован с более высокой репликативной активностью. Анти-ВГС IgM и иммуноглобулины G к антигенам NS4 и NS5 у больных, инфицированных вирусом субтипа 3а, выявлялись реже.

Ключевые слова: гепатит С, дети, генотип вируса

Peculiarity of Clinical Course of Childhood Hepatitis C Depending on the Viral Genotype

E.A. Leybman^{1,2} (dr.leybman@gmail.com), L.I. Nikolaeva², E.I. Samokhvalov², K.K. Kyuregayn³, O.V. Isaeva³, G.V. Saproinov⁴, T.V. Cherednechenko¹, A.G. Pisarev¹, A.E. Grishechkin², M.I. Michailov³, V.F. Uchaikin¹

¹State Budgetary Education Establishment of Higher Professional Training «Russian National Research Medical University named by N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Federal Budgetary State Establishment «Federal State Research Centre of Epidemiology and Microbiology named by N.F. Gamaleya. Institute of Virology named by D.I. Ivanovsky» of the Russian Ministry of Healthcare, Moscow

³Federal Budgetary State Establishment «Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis named by M.P. Chumakov» of the Russian Academy of Sciences, Moscow

⁴State Budgetary Educational Institution for Additional Higher Professional Training «Russian Medical Academy of Post-Graduate Education», Moscow

⁵State Budgetary Establishment of Healthcare «Children's City Hospital № 9 named by G.N. Spiransky» of Healthcare Department of Moscow

Abstract

Hepatitis C is a serious problem for Russian Federation. Determination of HCV genotype/subtype is needed for epidemic control, development of antiviral drugs, vaccines, and planning expenditures for treatment. The aims of the study were to establish the structure of HCV genotype in infected children in Moscow region and to analyse the features of hepatitis, induced by different viral subtypes.

Methods. HCV RNA was detected by RT-PCR with a high sensitivity (15 ME/ml). Viral genotyping and determination of intergenotype recombination were done by sequencing HCV genome regions of 5'-NTR-core and NS5B. HCV nucleocapsid antigen (core-Ag) revealing and quantifying in serum were done by ELISA and immunochemioluminescent method. Antibodies to individual structural and nonstructural HCV antigens were determined by ELISA. The level of specific antibodies was determined by titration. Routes of HCV transmission was established by a survey of parents using the standard protocol.

Results. The average age of 63 infected children was 11.3 ± 0.78 years. The main HCV subtypes were 3a (46.03%), 1b (33.3%), and 1a (11.6%). Three children (4.8%) showed intergenotype recombinant RF_2k/1b. Most children have been infected by vertical transmission (69.8%). In order to identify significant differences in hepatitis features we analyzed three groups of children with chronic hepatitis C: the first group – 10 children with subtype 3a, the second group – 10 patients with subtype 1b, and the third group – 7 participants with subtype 1a. There are no significant differences in the symptoms, syndromes and biochemical parameters in these groups. The value of viral load and core-Ag were significantly higher in patients with subtype 3a ($P < 0.1$) than in the groups of children infected with subtype 1a or 1b. Anti-HCV IgM, anti-NS4 IgG and anti-NS5 IgG in patients, chronically infected by subtype 3a, were detected less often ($p < 0.05$) than in the other groups.

Conclusion. The proportion of HCV subtype 3a has increased in infected children in the Moscow region. Intergenotype recombinant RF_2k/1b was firstly detected in children. Patients, infected by HCV subtype 3a, displayed higher viral load and often lack of anti-HCV IgM, anti-NS4ab IgG, and anti-NS5a IgG. Children, infected by HCV subtypes 1a, 1b, and 3a, have no significant differences in the symptoms, syndromes and liver biochemical parameters.

Key words: hepatitis C, children, viral genotype

Введение

Гепатит С – актуальная медико-социальная проблема для России. Стабильно высокими остаются показатели первично выявленного хронического гепатита С (ХГС) у взрослых и детей [1]. До настоящего времени нет специфической профилактики гепатита С, сохраняется невысокая доступность противовирусной терапии, существуют противопоказания к ней и риск формирования осложнений, которые плохо поддаются прогнозированию. Это особенно важно для детей, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС).

Течение гепатита С и эффективность лечения зависят от целого комплекса процессов, происходящих в организме пациента и генетических особенностей вируса, наиболее важной из которых является генотип/субтип. Информация о том, каким субтипом ВГС инфицирован пациент, необходима также для эпидемиологического надзора [2].

В основу классификации изолятов ВГС положен генетический анализ зон генома *core/E1* и *NS5B* [3]. В последней классификации выделяют семь генотипов и 67 субтипов вируса [4]. Гомология в нуклеотидных последовательностях между генотипами составляет менее 69%, уровень гомологии между различными субтипами в пределах одного генотипа – 75 – 80% [3].

ВГС, вероятнее всего, возник в Африке [5 – 10]. Точного ответа на вопрос, когда вирус проник в человеческую популяцию, нет. По данным филогенетического анализа разных генотипов, установлено, что наиболее древние генотипы вируса существуют около 1000 лет, а некоторые субтипы сформировались несколько сотен лет назад [6 – 12]. Вероятно, все генотипы, кроме 6-го [12], возникли в Африке [4, 6 – 9, 11].

Частота встречаемости различных генотипов варьируется [13]. Генотипы 1 и 3 довольно широко распространены по всему миру, генотип 4 чаще встречается на Ближнем Востоке, в странах Средиземноморья, в Центральной и Северной Африке, генотип 5 – в Южной Африке и генотип 6 – в Юго-Восточной Азии [11 – 14].

Считается, что генотип ВГС влияет на течение инфекции, на скорость фиброзирования печени и развитие внепеченочных проявлений, а также на интенсивность снижения вирусной нагрузки (ВН) при терапии и на достижение вирусологического ответа [15, 20]. Субтип 1b традиционно рассценивается как неблагоприятный: выше скорость развития фиброза и хуже ответ на стандартную двойную терапию (в последнее время эти закономерности пересматриваются). Известно, что субтип 1a хуже поддается современной терапии с использованием целенаправленных противовирусных препаратов. Субтип 3a рядом авторов не считается «благоприятным», его связывают со стеатозом печени, быстрыми темпами формирования фиброза печени, внепеченочными проявлениями и частыми рецидивами на фоне проводимой терапии [15].

В России в 1990-х годах преобладал ВГС генотипа 1, преимущественно 1b (около 70%), следующие позиции занимали субтипы 3a, 2a и 1a [16, 17]. В ряде городов обнаружены другие соотношения, например в Санкт-Петербурге в 2000 году превалировал вирус субтипа 3a (41%) и была высока доля субтипа 1a (20%) [18]. В последние годы многие исследователи отмечают увеличение в России доли вируса субтипа 3a [2, 16, 17, 19].

Данные по распределению субтипов ВГС у детей в Центральном регионе России в конце XX и начале XXI века малочисленны и представлены для небольших групп детей. Однако в большинстве публикаций отмечено, что и у детей преобладал ВГС субтипа 1b [20]. В начале 2000-х годов у больных гепатитом С детей Санкт-Петербурга доминировали субтипы 1b (33,8%), 1a (31%) и 3a (33%) [21].

В 2002 году в Санкт-Петербурге группа исследователей обнаружила естественный межгенотипный рекомбинант RF_2k/1b, выделенный из крови наркозависимых людей, инфицированных ВГС [22]. По молекулярно-генетическим данным, этот рекомбинант возник в нашей стране между 1923-м и 1956-м годами, чему способствовали распространение гемотрансфузий и формирование банков

крови [23]. Часть вирусного генома у этого рекомбинанта принадлежит субтипу 2k (это зона от 5'-нетранслируемой области (НТО) до точки рекомбинации в участке NS2), а другая часть – субтипу 1b (это область от места рекомбинации до 3'-НТО) [22]. Недавно данный рекомбинант был выделен также от больных в Ирландии, Франции, Кипре, Азербайджане, Узбекистане, Нидерландах [23]. Надо отметить, что большинство инфицированных пациентов – выходцы из Советского Союза или эмигранты из России.

Современные отечественные работы, посвященные анализу структуры различных субтипов ВГС и источников инфицирования ими у детей, в основном выполнены на небольших группах детей. Однако эти данные очень важны, так как, изучая распространенность отдельных субтипов ВГС у детей и особенности течения заболевания в зависимости от субтипа вируса, можно будет прогнозировать эпидемиологическую и социально-экономическую ситуацию на годы вперед. Ввиду больших сложностей, связанных с проведением терапии у детей (малодоступность, наличие противопоказаний и осложнений, отсутствие разрешения на использование препаратов прямого противовирусного действия), необходимо оценить влияние различных субтипов вируса на течение инфекции.

Цель исследования – изучение структуры распределения генотипов ВГС у детей в Москве и Московской области, а также особенностей течения болезни с учетом субтипов вируса.

Материалы и методы

Под наблюдением в гепатитном отделении ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва) в 2013 – 2014 годах находилось 63 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с гепатитом С. Диагноз «гепатит С» ставили при наличии клинико-лабораторного симптомокомплекса гепатита, выявлении антител и РНК ВГС в сыворотке крови и при отсут-

ствии в ней маркеров иных вирусных гепатитов. Установлено, что у пяти детей был острый гепатит, а у 58-ми – хронический. Факторы риска инфицирования больных устанавливались путем опроса по стандартному протоколу. От всех пациентов и/или их законных представителей получено информированное согласие на участие в исследовании.

Было проведено клиническое обследование всех детей с обязательным сбором анамнеза. Общий и биохимический анализы крови выполняли стандартными методами, ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось в отделении функциональной диагностики ДГКБ № 9. Стадия фиброза определялась методом фиброэластографии (аппарат Fibroscan, Echosense, Франция) на кафедре инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования или методом УЗИ на кафедре инфекционных болезней у детей по разработанным ранее специальным протоколам [24]. Обнаружение РНК ВГС выполняли в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского и в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова методом ОТ-ПЦР с высокой чувствительностью (15 МЕ/мл), используя тест-набор «РеалБест РНК ВГС» («Вектор-Бест», Россия); определение вирусной нагрузки – в ЦНИИ эпидемиологии (набор реагентов «АмплиСенс HCV-Монитор-FL», «ИнтерЛабСервис», Россия). Генотипирование вируса и определение межгенотипной рекомбинации выполняли секвенированием областей вирусного генома 5'-NTR-core и NS5B в трех вышеназванных институтах.

Выявляли нуклеокапсидный антиген (core-Ag) в сыворотке крови в тест-системе «ВГС core-антиген-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест) в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского. Количественное содержание core-Ag в сыворотке крови устанавливали в лаборатории ДГКБ № 9 с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Architect i2000 (Abbott, США).

Рисунок 1.

Структура субтипов ВГС у детей, больных гепатитом С

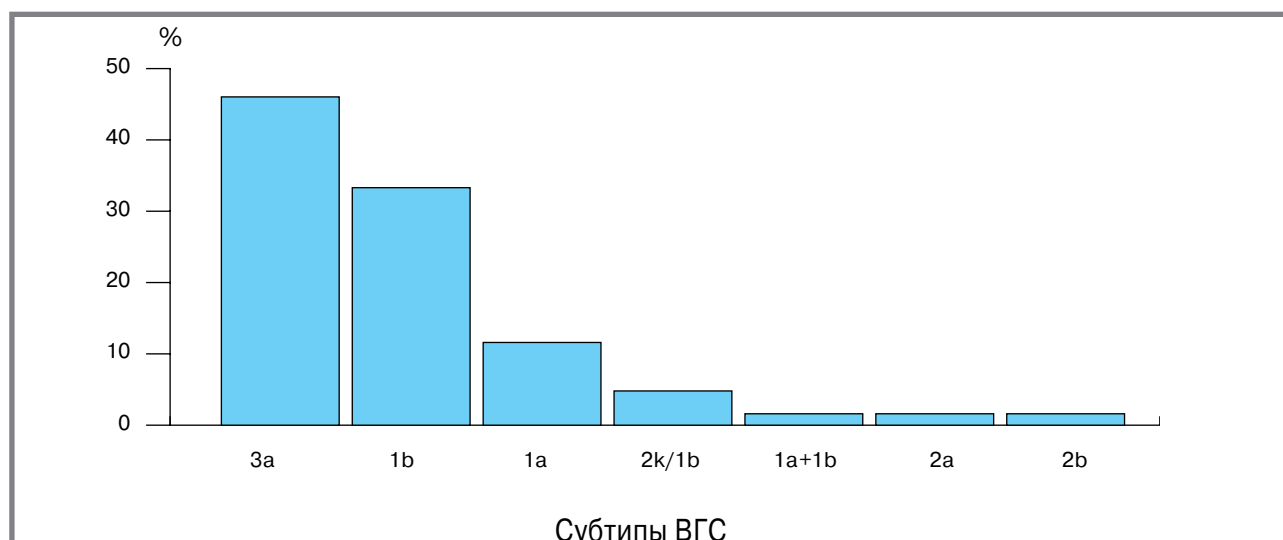


Таблица 1.
Распределение субтипов ВГС у пациентов в зависимости от возраста, пола и пути инфицирования

Анализируемые параметры	Субтип 3а (n = 29)	Субтип 1b, (n = 21)	Субтип 1а, (n = 7)
Средний возраст, лет	11,3 ± 1,07	12,5 ± 1,5	10,7 ± 2,4
Женский пол, %	58,6	23,8	14,3
Мужской пол, %	41,4	76,2	85,7
Вертикальный путь инфицирования, %	86,2	76,1	71,4
Гемотрансфузия и инвазивные медицинские манипуляции, %	0	19,1	14,2
Употребление инъекционных наркотиков, %	3,4	4,8	0
Неизвестный, %	10,3	0	14,2

Примечание: Здесь и далее показатели, где есть достоверные различия, отмечены жирным шрифтом.

Таблица 2.
Значения клинико-лабораторных и инструментальных данных в группах детей с ХГС, инфицированных различными субтипами вируса

Анализируемые параметры	Субтип 3а (n = 10)	Субтип 1b (n = 10)	Субтип 1а (n = 7)
Среднее значение стадии фиброза	0,9 ± 0,25	0,63 ± 0,16	1,4 ± 0,39
АЛТ, ед./л	64,76 ± 12,8	91,8 ± 18,7	65,85 ± 11,5
Тромбоциты, тыс./мкл	281,3 ± 23,5	255 ± 15,9	219,7 ± 21,25
Альбумин, г/л	42,3 ± 0,85	42,5 ± 1,17	42,1 ± 1,13
Билирубин, мкМоль/л	11,0 ± 1,42	15,1 ± 3,5	9,68 ± 0,66
Железо сывороточное, мкМоль/л	21,0 ± 2,9	15,8 ± 1,88	16,9 ± 4,9
ЩФ, ед./л	237,5 ± 17,8	198,3 ± 16,2	251 ± 31,5
ГГТП, ед./л	19,8 ± 2,6	23,6 ± 2,9	34 ± 7,5
Холестерин общий, моль/л	3,6 ± 0,18	3,68 ± 0,28	4,07 ± 0,25
Триглицериды, мМоль/л	0,7 ± 0,094	0,62 ± 0,08	0,67 ± 0,07
γ-глобулин, %	13,8 ± 0,92	16,3 ± 3,23	14,24 ± 1,9
ВН, МЕ/мл	(4,0 ± 1,4) × 10⁶	(2,5 ± 0,72) × 10⁵	(8,4 ± 4,0) × 10⁵
Core-Ag, фмоль/л	7265,7 ± 2539,6	1337,0 ± 459,2	1996,8 ± 928,4
Анти-ВГС IgM*,	1,6 ± 2,2	2,4 ± 2,2	1,14 ± 2,5
Анти--core IgG*,	11,5 ± 1,2	11,7 ± 1	9,8 ± 4,7
Анти -NS3 IgG*,	4,2 ± 3,4	6,7 ± 2,5	8,5 ± 2
Анти -NS4ab IgG*,	2,7 ± 4,3	2,5 ± 3,3	4,1 ± 3,7
Анти -NS5a IgG*,	2,2 ± 3,4	2,6 ± 3,5	2,28 ± 3,9
Отсутствие анти- ВГС IgM, %	70 ± 15,2	30,0 ± 15,2	42,0 ± 20,0
Отсутствие анти-NS4, -NS5 IgG, %	60,0 ± 16,3	30,0 ± 15,27	14,2 ± 14,2

Примечание: *Единицы измерения log₂ 1/титр.

Антитела к структурным и неструктурным антигенам ВГС определяли в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского методом ИФА в тест-системах «РекомбиБест анти-ВГС-IgM» и «Бест анти-ВГС-

спектр» (Вектор-Бест). Содержание специфических антител определяли путем титрования.

Количественные показатели результатов исследований представлены как среднее арифметиче-

ское (M) и его средняя ошибка (m). Достоверность различий сравниваемых показателей устанавливали, используя t -критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У всех 63 пациентов была выявлена вирусная РНК и выполнено генетическое типирование вируса. Средний возраст пациентов составил $11,3 \pm 0,78$ года, гендерное соотношение – 38 мальчиков и 25 девочек. При выяснении эпидемиологического анамнеза были установлены вероятные пути заражения: у 44 (69,8%) детей – вертикальный путь инфицирования, у 10 (15,8%) пациентов – гемотрансфузия и инвазивные медицинские манипуляции; у двух (3,2%) – потребление инъекционных наркотиков, у семи (11,1%) больных путь инфицирования остался неустановленным.

Вирус субтипа 3а выявлен у 29 детей, 1b – у 21, 1а – у семи, 2а – у одного, 2b – у одного, рекомбинант RF_2k/1b – у трех детей, два субтипа (1а + 1b) – у одного (рис. 1). Интересно, что у взрослого населения Москвы и Московской области отмечается рост выявления субтипа 3а, показатели обнаружения субтипов 1b и 3а сближаются [17, 25], но только в одной публикации отмечено доминирование субтипа 3а [19]. Широкое распространение внутривенной наркомании в нашей стране в 90-х годах XX века привело к увеличению в эпидемическом процессе доли вируса субтипа 3а. Определенная доля женщин, инфицированных при потреблении наркотиков, достигнув детородного возраста, стали источниками инфекции для своих детей, что повлияло на структуру генотипов среди детского населения.

Нами впервые обнаружено, что в детскую популяцию проник рекомбинант RF_2k/1b. Это представляет эпидемиологическую опасность, так как для данного рекомбинанта отмечены повышенный риск половой передачи и низкая чувствительность к стандартной двойной терапии [26, 27].

В нашем исследовании острый гепатит С, выявленный у пяти детей, был вызван вирусом субтипа 3а или 1b – в трех и двух случаях соответственно. У всех детей установлен вертикальный путь инфицирования.

У пациентов, инфицированных при гемотрансфузиях или инвазивных медицинских манипуляциях, был диагностирован вирус только 1-го генотипа. У пациентов с рекомбинантной формой RF_2k/1b был установлен вертикальный путь заражения. Не выявлено ассоциации вертикального пути инфицирования с каким-либо определенным субтипом вируса (табл. 1). Существует мнение, что инфицирование субтипом 1b и 2-м генотипом ассоциировано с переливанием крови и ее продуктов, субтипами 1а и 3а – со шприцевым путем заражения [28]. В нашем исследовании установлено, что мальчики достоверно чаще были инфицированы вирусом 1-го генотипа. Вероятно, это связано с их большей подверженностью травматизации и с необходимостью инвазивных манипуляций.

У детей ХГС протекал преимущественно с минимальной биохимической активностью в 59,3% случаев, без активности – в 25%, с умеренной и выраженной активностью – в 15,6%. Слабовыраженный фиброз наблюдался в 57,5% случаев, умеренно выраженный и выраженный фиброз встречался редко – в 7% случаев. Наиболее частыми симптомами и синдромами наблюдались: гепатомегалия – до 75%, диспепсический синдром – у 73% больных, астеновегетативный синдром – у 54%. Холестаза, аутоиммунного компонента, внепеченочных проявлений установлено не было.

С целью выявления значимых различий в инструментально-лабораторных показателях нами выделены три детально обследованные группы детей с ХГС: десять пациентов с субтипом 3а, десять – с 1b и семь – с 1а. Достоверных различий в симптомах, синдромах и биохимических показателях в зависимости от субтипа не выявлено (табл. 2).

ХГС при инфицировании субтипом 3а чаще всего протекает без биохимической активности (50%), реже – с минимальной (30%) и с умеренной биохимической активностью (20%), а при субтипах 1b и 1а – чаще с минимальной степенью активности (60 – 70%), реже – с умеренной (30%).

Обнаружено, что у больных ХГС, имеющих вирус субтипа 3а, в 90% случаев установлены минимальный фиброз или его отсутствие, только у одного ребенка – умеренный фиброз. В группе пациентов с субтипом 1а в 28,5% случаев выявлялись умеренный и тяжелый фиброз, в 71% случаев – минимальный или его отсутствие. В группе детей с вирусом субтипа 1b зарегистрированы слабый фиброз или его отсутствие у 90% больных, умеренный фиброз диагностирован у одного ребенка. При сравнении групп пациентов, инфицированных субтипами 1а и 1b, была установлена тенденция к большей выраженности фиброза при субтипе 1а ($t = 1,8$ при необходимом значении 2,13).

Обнаружены различия (имеющие характер тенденции) в количестве тромбоцитов между группами пациентов с вирусом субтипа 3а и 1а ($t = 1,8$ при необходимом значении 2,13). Более низкое содержание тромбоцитов при субтипе 1а, возможно, связано с более выраженным фиброзом в этой группе детей. Публикации о течении ХГС у детей в зависимости от субтипа вируса малочисленны. По данным F. Bortolotti и соавт., у пяти из шести детей с декомпенсированным циррозом печени был выявлен вирус субтипа 1а и установлен перинатальный путь передачи инфекции [29].

Значения вирусной нагрузки и core-Ag были достоверно выше в группе пациентов с вирусом субтипа 3а ($p < 0,1$), чем в группах детей, инфицированных субтипом 1а или 1b. В зарубежной и отечественной литературе встречаются противоречивые данные по этому поводу [2, 30].

Нами установлены различия в обнаружении антител к антигенам ВГС для групп детей, инфициро-

ванных вирусом субтипа 3а или 1-го генотипа. Для субтипа 3а характерно более частое отсутствие специфических антител класса IgM, а также IgG к антигенам NS4ab и NS5a (табл. 2). Это может быть связано с конструкцией тест-систем, где используются рекомбинантные антигены, полученные на основе 1-го генотипа вируса.

Итак, установлено, что у больных детей Московского региона доминирует ВГС субтипов 3а и 1b. Различий в клинико-биохимических показателях в зависимости от субтипа вируса не обнаружено. Отмечены различия в вирусной нагрузке, количестве core-Ag и специфических иммуноглобулинах.

Выводы

1. В данном исследовании у инфицированных ВГС детей из Москвы и Московской области существенно чаще обнаруживался вирус субтипа 3а. Впервые у детей обнаружен межгенотипный рекомбинантный RF_2k/1b.
2. Главным путем инфицирования детей в этом регионе является вертикальный.
3. Различий в симптомах, синдромах и биохимических показателях печени в зависимости от субтипа вируса не обнаружено.
4. Установлено, что при инфицировании детей вирусом субтипа 3а вирусная нагрузка более высока, чем при инфицировании вирусом 1-го генотипа.

Литература

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2007 – 2013 годы в РФ. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии РФ. Доступно на: <http://75.rospotrebnadzor.ru>.
2. Быстрова Т.Н., Михайлова Ю.В. Генотипическая структура и уровень вирусной нагрузки у больных с различными вариантами гепатита С-инфекции. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Микробиология и эпидемиология. 2012; 3: 25 – 29.
3. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N., Feinstone S. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42: 962 – 973.
4. 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: 318 – 327.
5. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013; 369: 1 – 15.
6. Lu L., Li C., Xu Y., Murphy D.G. Full-length genomes of 16 hepatitis C virus genotype 1 isolates representing subtypes 1c, 1d, 1e, 1g, 1h, 1i, 1j and 1k, and two new subtypes 1m and 1n, and four unclassified variants reveal ancestral relationships among subtypes. *J. Gen. Virol.* 2014; 95: 1479 – 1487.
7. Li C., Lu L., Murphy D.G., Negro F., Okamoto H. Origin of hepatitis C virus genotype 3 in Africa as estimated through an evolutionary analysis of the full-length genomes of nine subtypes, including the newly sequenced 3d and 3e. *Gen. Virol.* 2014; 95: 1677 – 1688.
8. Geddedha M.P., Selabe S.G., Blackard J.T., Kyaw T., Mphahlele M.J. Near full-length genome analysis of HCV genotype 5 strains from South Africa. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21: 118 – 123.
9. Li C., Cao H., Lu L., Murphy D. Full-length sequences of 11 hepatitis C virus genotype 2 isolates representing five subtypes and six unclassified lineages with unique geographical distributions and genetic variation patterns. *Gen. Virol.* 2012; 93: 1173 – 1184.
10. Li C., Njoum R., Pepin J., Nakano T., Bennett P., Pybus O.G. et al. Characterization of full-length hepatitis C virus sequences for subtypes 1e, 1h and 1l, and a novel variant revealed Cameroon as an area in origin for genotype. *Gen. Virology*. 2013; 94: 1780 – 1790.
11. Thong V.D., Akkarathamrongsin S., Poovorawan K., Tangkijvanich P., Poovorawan Y. Hepatitis C virus genotype 6: Virology, Epidemiology, Genetic Variation and Clinical Implication. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 2927 – 2940.
12. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R., Lemey P., Markov P.V., Rasachak B.J. et al. Genetic History of Hepatitis C Virus in East Asia. *Virol. Jan.* 2009; 83: 1071 – 1082.
13. Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. 2007; 13: 2436 – 2441.
14. Gower E., Estes C.C., Hindman S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 61: S45 – S47.
15. 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: 1 – 7.
16. Lvov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F., Selivanov N.A., Okamoto H., Stakhanova V.M. et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. *Arch. Virol.* 1996; 141: 1613 – 1622.
17. Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Заботина Е.Е., Кудрявцева Е.Н., Крель П.Е., Корабельникова М.И. и др. Структура генотипов вируса гепатита у пациентов с хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 3: 33 – 38.
18. Есауленко Е.В., Ветров Т.А., Дунаева Н.В., Го А.А. Распространение генотипов вируса гепатита С в Санкт-Петербурге. *Вирусные гепатиты: перспективы и достижения*. 2014; 1: 14 – 16.
19. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. Москва: Икар; 2013: 336.
20. Николаева Л.И., Тойчев Р.М., Лейбман Е.А., Гришечкин А.Е., Оморбекова Ч.Т., Ахмедова Д.П. и др. Факторы, влияющие на течение хронического гепатита С у детей. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2013; 6: 37 – 44.
21. Горячева Л.Г., Пономаренко М.А., Рогозина Н.В., Аксенов О.В., Мукомолов С.Л., Тихомирова И.В. и др. НС-инфекция у детей и подростков. Санкт-Петербург: Изд-во Санкт-Петербургской торгово-промышленной палаты; 2002: 44.
22. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnus L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002; 76: 4034 – 4043.
23. 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: 2212 – 2220.
24. Писарев А.Г. Ультразвуковая оценка степени фиброобразования печени при хронических вирусных гепатитах у детей. *Медицинская визуализация*. 2001; Спец. вып.: 48 – 53.
25. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В., Хлопова И.Н., Макашова В.В. и др. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопр. вирусол.* 2012; 1: 36 – 39.
26. Калинина О.В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита С RF1_2k/1b. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2: 677 – 686.
27. Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Колотвин А.В., Самохвалов Е.И., Самоходская Л.М., Лейбман Е.А. Гепатит С при инфицировании рекомбинантной формой вируса RF_2k/1b: течение и терапия. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; 3: 9 – 15.
28. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 558 – 567.
29. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C., Cabibbo G., Zancan L., Indolfi G. et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1900 – 1907.
30. Berg T., Hopf U., Stark K., Baumgarten R., Lobeck H., Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J. Hepatol.* 1997; 26: 484 – 491.

References

1. Information on infectious and parasitic diseases for January - December 2007-2013 in Russia. Federal Center of Hygiene and Epidemiology of the Russian Federation. Available at: <http://75.rospotrebnadzor.ru> (in Russian).

2. Bystrova T.N., Mikhailova Yu.V. Genotype structure and viral load levels in patients with various forms of HCV infection. Vestnik Nizhegorodskogo Universiteta of N.I. Lobachevskogo. Series: Microbiologiya i epidemiologiya. 2012; 3 (2): 25 – 29 (in Russian).
3. Simmonds P, Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology. 2005; 42: 962 – 973.
4. 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 – 327.
5. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2013; 369: 1 – 15.
6. Lu L., Li C., Xu Y., Murphy D.G. Full-length genomes of 16 hepatitis C virus genotype 1 isolates representing subtypes 1c, 1d, 1e, 1g, 1h, 1i, 1j and 1k, and two new subtypes 1m and 1n, and four unclassified variants reveal ancestral relationships among subtypes. Gen. Virol. 2014; 95: 1479 – 1487.
7. Li C., Lu L., Murphy D.G., Negro F., Okamoto H. Origin of hepatitis C virus genotype 3 in Africa as estimated through an evolutionary analysis of the full-length genomes of nine subtypes, including the newly sequenced 3d and 3e. Gen. Virol. 2014; 95: 1677 – 1688.
8. Gededzha M.P., Selabe S.G., Blackard J.T., Kyaw T., Mphahlele M.J. Near full-length genome analysis of HCV genotype 5 strains from South Africa. Infect. Genet. Evol. 2014; 21: 118 – 123.
9. Li C., Cao H., Lu L., Murphy D. Full-length sequences of 11 hepatitis C virus genotype 2 isolates representing five subtypes and six unclassified lineages with unique geographical distributions and genetic variation patterns. Gen. Virol. 2012; 93: 1173 – 1184.
10. Li C., Njoum R., Pepin J., Nakano T., Bennett P., Pybus O.G. et al. Characterization of full-length hepatitis C virus sequences for subtypes 1e, 1h and 1l, and a novel variant revealed Cameroon as an area in origin for genotype. Gen. Virol. 2013; 94: 1780 – 1790.
11. Thong V.D., Akkarathamrongsin S., Poovorawan K., Tangkijvanich P., Poovorawan Y. Hepatitis C virus genotype 6: Virology, Epidemiology, Genetic Variation and Clinical Implication. World J. Gastroenterol. 2014; 20: 2927 – 2940.
12. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R., Lemey P., Markov P.V., Rasachak B.J. et al. Genetic History of Hepatitis C Virus in East Asia. Virol. Jan. 2009; 83: 1071 – 1082.
13. Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. 2007; 13: 2436 – 2441.
14. Gower E., Estes C.C., Hindman S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J. Hepatol. 2014. 61: S45 – S47.
15. Batskikh S.N., Morozov S.V., Chulanov V.P., Pokrovsky V.I. Hepatitis C virus genotype 3: so simple, so complex Ter. Arkh. 2012; 11: 1 – 7 (in Russian).
16. Lvov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F., Selivanov N.A., Okamoto H., Stakhanova V.M. et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. Arch. Virol. 1996; 141: 1613 – 1622.
17. Kusun S.N., Samokhalov E.I., Zabolina E.E., Kudriavtseva E.N., Krel P.E., Korabelnikova M.I., et al. Hepatitis C virus genotype structure in patients with chronic hepatitis C. Zn. Mikrobiol. Epidemiol Immunobiol. 2011; 3: 33 – 38 (in Russian).
18. Esaulenko E.V., Vetrov T.A., Dunaev N.V., Go A.A. Distribution of hepatitis C virus genotypes in St.-Peterburg. Virusnie hepatiti: perspektivii i dostizheniya. 2014; 1: 14 – 16 (in Russian).
19. Kyuregyan K.K., Michilov M.I. Molecular and biological bases of control of viral hepatitis. Moscow: Ikar; 2013: 336 (in Russian).
20. Nikolaeva L.I., Toichuev R.M., Leibman E.A., Grishchkin A.E., Omorbekova Ch.T., Akhmedova D.P. et al. Factors influencing on the course of chronic hepatitis C in children. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2013; 6: 37 – 44 (in Russian).
21. Goryacheva L.G., Ponomoreva M.A., Rogozina N.V., Aksenov O.A., Mukomolov S.L., Tikhonova I.V. et al. HCV infection in children and teenagers. St.-Peterburg. Commercial and Industrial Palace of St.-Peterburg. 2002: 44 (in Russian).
22. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in Saint-Petersburg. J. Virol. 2002; 76: 4034 – 4043.
23. 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: 2212 – 2220.
24. Pisarev A.G. Ultrasound assessment of liver fibrosis degree in children with chronic viral hepatitis. Medical imagin. 2001; Special issue: 48 – 53 (in Russian).
25. Samokhvalov E.I., Nikolaeva L.I., Alkhovskiy S.V., Khlopova I.N., Petrova E.V. et al. Frequency of detection of different hepatitis C virus subtypes in the Moscow region. Vopr. virusol. 2012; 1: 36 – 39 (in Russian).
26. Kalinina O.V. Genome organization and geographical distribution of the natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus RF1_2k/1b. Infektsiya i immunitet. 2012; 2: 677 – 686 (in Russian).
27. Nikolaeva L.I., Sapronov G.V., Samokhvalov E.I., Kolotvin A.V., Samokhotskaya L.M., Leybman E.A. Hepatitis C caused by recombinant form RF 2k/1b of the hepatitis virus: clinical course and therapy. Epidemiologiya i infektsionii bolezni. 2014; 3: 9 – 15 (in Russian).
28. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect. Dis. 2005; 5: 558 – 567.
29. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C., Cabibbo G., Zancan L., Indolfi G. et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008; 134: 1900 – 1907.
30. Berg T., Hopf U., Stark K., Baumgarten R., Lobeck H., Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. J. Hepatol. 1997; 26: 484 – 491.

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Вакцины против геморрагической лихорадки Эбола

Одна из вакцин-кандидатов против геморрагической лихорадки Эбола представляет собой рекомбинантный аденовирус шимпанзе типа 3 (ChAd3), в который встроены два сегмента гена вируса Эбола. Вакцина разработана компанией ГлаксоСмитКляйн и Национальным институтом США по аллергии и инфекционным болезням (NIAID). Результаты первой фазы клинических испытаний, в которых участвовали здоровые, взрослые добровольцы из Уганды, показали, что вакцина ChAd3 безопасна и иммуногенна. В настоящее время вакцина находится во второй фазе клинических испытаний.

Другая вакцина – рекомбинантный вирус везикулярного стоматита (rVSV), экспрессирующий протеин вируса Эбола – разработана Министерством общественного здравоохранения Канады и американской фирмой «НьюЛинк фармасьютикэлз». Вакцина продемонстрировала хорошие защитные свойства при испытаниях на животных. Компания

«НьюЛинк» недавно передала лицензию на технологию производства препарата фирме «Мерк», которая возьмет на себя будущую разработку вакцин.

Третья вакцина, разрабатываемая фирмой «Джонсон энд Джонсон», подлежит тестированию в ходе первого этапа клинических испытаний.

Кроме того, 5 фирм США – «Профектус байосайенсиз», «Протеин сайенсиз», «Новавакс», «Ваксарт» и «Иновио» – разрабатывают собственные вакцины-кандидаты, и еще три вакцины-кандидата создаются в Российской Федерации и других европейских странах.

Разработкой вакцин против вируса Эбола в России занимаются: Вирусологический центр НИИ микробиологии Минобороны в Сергиевом Посаде (г. Загорск-6) и Государственный НЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск).

Продолжение на странице 64.