

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 7, № 4, 2015

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. Бабаченко И.В.

академик РАН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Клишко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

д.м.н. Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. профессор Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)

д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Иванова В.В. (Санкт-Петербург)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)

академик РАН

д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)

д.м.н. профессор Сыздыков М.С. (Казахстан)

д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)

M.D. Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Belakov N.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor Kovelenuov A.Yu.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. professor Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ivanova V.V. (Saint-Petersburg)

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlowsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Sizdikov M.S. (Kazakhstan)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнал www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Журнал входит в индекс научного цитирования www.elibrary.ru. Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Проблемная статья

- Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е.,
Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Белокуров М.А.,
Васильев И.В., Павлова М.В., Козак А.Р.*
Гранулематозное воспаление при микоплазменной
и хламидийной инфекциях5

Обзор

- Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М.,
Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В.*
Интерферон- γ : биологическая функция и значение
для диагностики клеточного иммунного ответа10
- Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В.*
Отечественные и зарубежные исследования
Анаферона детского: эффективность, безопасность
и опыт применения (обзор литературы)23

Оригинальное исследование

- Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н.*
Динамика уровня неоптерина у пациентов
с опоясывающим герпесом32
- Габдрахманов И.А., Семенов А.В., Останкова Ю.В.,
Козлов К.В., Жданов К.В., Гусев Д.А., Сукачев В.С.,
Шахманов Д.М., Жабров С.С., Перемышленко А.С.,
Буланьков Ю.И., Иванов А.М., Тотolian А.А.*
Взаимосвязи вирусологических и морфологических
показателей в фазах иммунного контроля
и реактивации у больных хроническим гепатитом В...37
- Королева М.В.*
Фармакоэпидемиологическая и клинико-лабораторная
характеристика лекарственно-индуцированного
поражения печени при туберкулезе44
- Эсауленко Е.В., Прийма Е.Н., Сухорук А.А.,
Понятышина М.В., Кузьмин А.В., Хомченко И.В.,
Яковлев А.А.*
Эффективность применения противовирусной
терапии при лечении тяжёлых форм острого гепатита В.... 51
- Петрова П.А., Коновалова Н.А., Даниленко Д.М.,
Лобова Т.Г., Еропкин М.Ю., Желтухина А.И.,
Васильева А.Д., Корнилова Е.Г., Афанасьева В.С.*
Антигенное разнообразие вирусов гриппа А и В,
выделенных от детей в г. Санкт-Петербурге в период
с 2013 по 2015 г.57
- Бондаренко А.Л., Аббасова С.В., Мирзоева Е.А.*
Клинико-эпидемиологическая характеристика
иерсиниозной инфекции на севере Волго-Вятского
региона64

CONTENTS

Problem article

- Zinserling V.A., Starshinova A.A., Karev V.E.,
Novitskaya T.A., Mazitova F.M., Belokurov M.A.,
Vasiliev I.V., Pavlova M.V., Kozak A.R.*
Granulomatous inflammation of Mycoplasma
and Chlamydia etiology5

Review

- Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M.,
Aleksееva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V.*
Interferon- γ : biological function and application
for study of cellular immune response10
- Lobzin Yu.V., De Rosa F., Esaulenko E.V.*
National and foreign research of Anaferon Kid: efficacy,
safety and experience of application (review)23

Original Research

- Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N.*
The dynamics of neopterin level in patients with herpes
zoster32
- Gabdrakhmanov I.A., Semenov A.V., Ostankova Yu.V.,
Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Gusev D.A., Sukachev V.S.,
Shakhmanov D.M., Zhabrov S.S., Peremyshlenko A.S.,
Bulankov Yu.I., Ivanov A.M., Totolian A.A.*
Virological and morphological relationships
in the phases of the immune control and reactivation
in patients with chronic hepatitis B37
- Koroleva M.V.*
Pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory
characteristics of drug-induced liver injury
in tuberculosis44
- Esaulenko E.V., Priima E.N., Sukhoruk A.A.,
Ponyatishina M.V., Kuzmin A.V., Khomchenko I.V.,
Yakovlev A.A.*
Efficacy of antiviral therapy in the treatment of severe
forms of acute hepatitis B51
- Petrova P.A., Konvalova N.A., Danilenko D.M.,
Lobova T.G., Erokin M.Yu., Zheltukhina A.I.,
Vasilieva A.D., Kornilova E.G., Afanas'eva V.S.*
Antigenic variability of influenza viruses A and B
isolated from children in Saint-Petersburg
in the period 2013 – 201557
- Bondarenko A.L., Abbasova S.V., Mirzoeva E.A.*
Clinical and epidemiological characteristics of Yersinia
infection in the north of the Volga-Vyatka region64

<i>Сабитов А.У., Ножкина Н.В., Зарипова Т.В.</i> Региональные особенности младенческой смертности на Среднем Урале.....	<i>A.U. Sabitov, N.V. Nozhkina, T.V. Zaripova</i> Regional characteristics of infant mortality in the Middle Urals	70	70
<i>Конькова-Рейдман А.Б., Селютина Л.И., Кузюкин Н.Н., Рухтина О.Л., Буланьков Ю.И.</i> ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке эффективности системы противодействия эпидемии	<i>Kon'kova-Rejdman A.B., Seljutina L.I., Kuzjukin N.N., Ruhtina O.L., Bulan'kov Yu.I.</i> HIV-infection in the South Ural region of Russia at the present stage: the analysis of the epidemiological situation and new approaches to evaluating the effectiveness of the response to the epidemic.....	77	77
<i>Гирина А.А., Добровольский А.А., Курганская А.Ю., Кошалева Н.А., Щеглинкова Н.Ю., Николаева Г.Д.</i> Вспышка туляремии в Ханты-Мансийке в 2013 г.: клинико-эпидемиологические особенности в детской популяции	<i>Girina A.A., Dobrovol'skij A.A., Kurganskaja A.Yu., Koshileva N.A., Shheglinkova N.Yu., Nikolaeva G.D.</i> The outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013: clinical and epidemiological features in children	83	83
<i>Филипович О.М., Кузнецов Н.И., Карев В.Е., Малаховская Е.А.</i> Влияние гепатита С на развитие гистологических и морфологических изменений в плаценте.	<i>Filipovich O.M., Kuznetsov N.I., Karev V.E., Malahovskaya E.A.</i> Influence of hepatitis C in the development of histological and morfological changes in the placenta	89	89
Фармакоэкономика			
<i>Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Лобзин Ю.В.</i> Эффективность затрат на противовирусную терапию хронического гепатита С (1 генотип)	<i>Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Lobzin Yu.V.</i> Cost-effectiveness of antiviral therapy in chronic hepatitis C (G1)	95	95
Клинический случай			
<i>Люзнов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л.</i> Лечение хронического гепатита С (генотипа 6) у больных, имеющих противопоказания к применению интерферона- α	<i>Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L.</i> Treatment of chronic hepatitis C (genotype 6) in patients with contraindications to interferon- α	100	100
Хроника	Chronicle	103	103
Правила для авторов	Instruction to autor	109	109
Перечень статей за 2015 год	List of Papers, 2015	113	113

ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЯХ

В.А. Цинзерлинг^{1,2}, А.А. Старшинова¹, В.Е. Карев³, Т.А. Новицкая¹, Ф.М. Мазитова¹, М.А. Белокуров¹, И.В. Васильев¹, М.В. Павлова¹, А.Р. Козак¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Granulomatous inflammation of Mycoplasma and Chlamydia etiology

V.A. Zinserling^{1,2}, A.A. Starshinova¹, V.E. Karev³, T.A. Novitskaya³, F.M. Mazitova¹, M.A. Belokurov¹, I.V. Vasiliev¹, M.V. Pavlova¹, A.R. Kozak¹

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthiisopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³ Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Проблема дифференциальной диагностики гранулематозных заболеваний остается актуальной до настоящего времени. Несмотря на широкое использование современных радиологических, микробиологических, иммунологических и традиционных морфологических методов не всегда возможно точно установить диагноз. Применение иммуногистохимии часто позволяет верифицировать наличие возбудителя заболевания. В работе даётся характеристика 17 пациентов после исключения туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Подробно приводятся морфологические данные, относящиеся к 4 наблюдениям микоплазмоза и 4 – хламидиоза. В качестве примера приводятся данные, относящиеся к наблюдению ранее не описанного в литературе респираторного хламидиоза.

Ключевые слова: диагностика, гранулематозные заболевания, хламидийная инфекция, микоплазменная инфекция.

Введение

Одной из наиболее трудных задач дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания по праву считаются гранулематозы.

Актуальность проблемы обусловлена начавшимся в середине прошлого века неуклонным ростом количества больных с данной патологией, обычно быстрым прогрессированием заболевания при отсутствии специфического лечения [1, 2, 3].

Трудности дифференциальной диагностики связаны с гетерогенностью этой группы патологических процессов, отсутствием знаний об этиологии некоторых из них, а также с отсутствием патогномичных критериев и универсального диагно-

Abstract

Problem of differential diagnostics of granulomatous diseases remains actual till nowadays. Despite the use of modern radiological, microbiological, immunological and routine morphological methods they don't allow always to formulate correct diagnosis. Use of immunohistochemistry frequently reveals the pathogen, this is very important to elaborate the tactic of patients treatment. In the paper are clinically characterized 17 cases in which clinical and laboratory data allowed to exclude tuberculosis and sarcoidosis. Are presented morphological data concerning mycoplasmosis (4) and chlamydiosis (4). As an example are given the details related to the first in the literature observation of respiratory granulomatous chlamydiosis.

Key words: diagnosis, granulomatous diseases, Chlamydia and Mycoplasma infections

стического алгоритма. Золотым стандартом дифференциальной диагностики в настоящее время признана морфологическая верификация диагноза [4, 5]. Именно она положена в основу современной классификации диссеминированных процессов.

Особую сложность в этой ситуации представляет диагностика гранулематозов разной этиологии, так как они имеют не только схожую клиническую симптоматику, рентгенологическую картину, функциональные нарушения, но и некоторые общие патофизиологические механизмы, а также схожую морфологическую картину [1, 2]. Несмотря на всю объективность морфологического исследования, оно не всегда позволяет поставить правильный диагноз [5].

Хотя во всех современных руководствах по патологии легких указывается на широкий круг причинных факторов гранулематозов (туберкулез, саркоидоз, микозы, лепра, гранулематоз Вегенера, первичный билиардный цирроз на ранних стадиях, ревматические болезни и др.), а в единичных источниках он расширяется за счёт хламидиоза и микоплазмоза [6, 7], в клинической практике морфолог чаще проводит дифференциальную диагностику между туберкулезом и саркоидозом. В части случаев абсолютно уверенно различить эти заболевания только по морфологическим данным невозможно.

В последние годы многие исследователи указывают на высокую информативность иммунологических методов в диагностике туберкулезной инфекции [8–10], что позволяет их применять для дифференциальной диагностики гранулематозов, прежде всего подтверждая или исключая наличие этого заболевания [11]. Вместе с тем, при клинической и морфологической оценке случаев с исключенным диагнозом туберкулеза сохраняются очень серьезные трудности, разрешение которых требует использование дополнительных гистологических и иммуногистохимических исследований.

Цель исследования — улучшение диагностики гранулематозных заболеваний с выявлением мало известных этиологических форм (микоплазмоза и хламидиоза).

Материалы и методы

За период с 2013 по 2014 г. на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России проведено проспективное исследование с комплексным обследованием 176 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (96 (54,6%) женщин и 80 (45,4%) мужчин) с синдромом легочной диссеминации.

Всем пациентам был выполнен диагностический комплекс исследований с оценкой: клинической и респираторной симптоматики, результатов лабораторной диагностики респираторного материала на наличие МБТ с использованием бактериоскопии, посева на плотные питательные среды (Левенштейна — Йенсена, Финна 2), посева на жидкую питательную среду ВАСТЕС MGIT 960 и молекулярно-генетических методов определения ДНК МБТ в режиме реального времени с использованием системы амплитуд — RW (производитель «Синтол», Россия, GeneXpert), рентгенологических (рентгенография грудной клетки в двух проекциях, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки) методов исследования. После распределения пациентов на группы всем был проведен иммуногенетический комплекс обследования с постановкой пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберку-

лезным рекомбинантным (АТР), квантифероновый тест (КФ), ELISPOT. Для морфологического исследования операционный и биопсийный материала фиксировался в формалине. Приготовленные стандартным образом парафиновые срезы окрашивались гематоксилином-эозином и по Цию — Нильсену, а в отдельных наблюдениях — и с использованием ПАС-реакции. Все микроскопические препараты оценивались в патоморфологической лаборатории Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии и, в отдельных наблюдениях, в лаборатории патоморфологии Научно-исследовательского института детских наук, где проводилось и иммуногистохимическое исследование.

В 34,7% (61) случаев диагностирован туберкулез легких (ТЛ), который в 32,5% (14) сопровождался положительным результатом мокроты на ДНК МБТ и выявлением характерных изменений при гистологическом исследовании. В 55,7% (98) поставлен диагноз саркоидоза органов дыхания II стадии на основании характерной клинико-рентгенологической симптоматики, отрицательных результатов иммунологических тестов и данных морфологического исследования диагностического материала. В 9,7% (17) случаев были диагностированы другие гранулематозные заболевания. Спектр данных заболеваний, особенности клинических, иммунологических и морфологических изменений, а также результаты иммуногистохимического исследования представляют особый интерес.

Результаты и обсуждение

У 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 21 до 65 лет были диагностированы различные гранулематозные заболевания: неходжкинская лимфома (1), фиброзирующий альвеолит (1), рак легкого (2), нетуберкулезный микобактериоз (1), экзогенный аллергический альвеолит (3), гранулематоз инфекционной природы, вызванный *M. pneumoniae* (4), *S. trachomatis* (4), *Toxoplasma gondii* (1).

Клиническая симптоматика отсутствовала у 70,6% (12) пациентов. У остальных имели место одышка (2), кашель (2), боль в грудной клетке (1). В большинстве случаев больные (58,8%; 10) выявлены при флюорографическом обследовании, остальные 7 человек направлены на обследование по поводу имеющихся жалоб. Рентгенологические изменения в виде синдрома легочной диссеминации были выявлены у всех. Однако отмечались односторонние очаговые изменения в 88,2% (15) с реакций внутригрудных лимфатических узлов до 10–15 мм обычной плотности. Положительная чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ отмечалась в 58,8% (10) случаев. Иммунологические тесты (проба с АТР, Квантифероновый тест

и ELISPOT) показали отрицательный результат в 94,1% (16) случаев. У одной пациентки после получения заключения двух специалистов поставлен диагноз экзогенного аллергического альвеолита на фоне латентной туберкулезной инфекции.

У 8 пациентов в возрасте 15–72 года анализ патоморфологических изменений и выявление макрофагальных гранулём без некрозов с мелкой вакуолизацией цитоплазмы макрофагов, содержащей мелкие PAS-позитивные включения, потребовал проведения иммуногистохимического исследования диагностического материала лимфатического узла и очага легочной ткани с применением антигенов *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, CD68 с помощью меченых антител. У 4 пациентов была выявлена экспрессия антигенов *Myc. pneumoniae*, у 4 человек — *Cl. trachomatis*. Клинические особенности у этих пациентов по сравнению с имеющими гранулематозы иной природы не выявлены.

Общий характер изменений при исследовании операционного и биопсийного материала оказался сходным. При микроскопическом исследовании ткани легкого определялась очаговая карнификация, местами утолщение межальвеолярных перегородок. Выраженное утолщение стенок кровеносных сосудов с периваскулярным фиброзом. В просвете альвеол многочисленные альвеолярные макрофаги с несколько увеличенной мелковакуолизированной цитоплазмой, содержащие ПАС-позитивные включения. Кислотоустойчивых бактерий при окраске по Цилю — Нельсену не обнаружено.

В лимфатических узлах наблюдались явления фолликулярной гиперплазии. В синусах, особенно краевых, имелись скопления макрофагов с вакуолизированной цитоплазмой и PAS-позитивными включениями. Единичные макрофагальные гранулёмы без признаков некроза.

Отмечалось совпадение между результатами гистологического и иммуногистохимического исследований. Полная клиничко-морфологическая характеристика нашего первого наблюдения с гранулематозом микоплазменной этиологии была дана нами ранее [12]. В данной работе подробно приводим недавнее наблюдение с хламидийной этиологией процесса.

Клинический пример

Пациент К.П. (37 лет). Жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, дискомфорт в области груди при дыхании. При плановом флюорографическом обследовании в октябре 2014 г. были выявлены изменения в легких. Консультирован в противотуберкулезном диспансере пр. Манту 2 ТЕ от 07.11.2014 — р 7 мм, в мокроте кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены.

Рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной полости.

Результаты лабораторной диагностики. ПЦР (Real Time) МБТ в смывах из бронхов от 17.12.14 отрицательная. Микроскопия и посев смывов из бронхов от 10.12.14 рост *Str. viridans* 1×10^5 КОЕ/мл. Цитологическое исследование мокроты от 10.12.14: альвеолярные макрофаги, слизь, бронхиальный эпителий без атипии. Иммунологическое обследование: проба с АТР — отрицательный, КФ — отрицательный и ELISPOT — отрицательный. АПФ- 53 ACE unit.

Рентгенологическое обследование. При МСКТ органов грудной полости от 03.12.14 в ткани легкого определяются многочисленные очаги от 0,1 см до 0,8 см. Инфильтративных изменений в легочной ткани не определяется. Вдоль правого верхнедолевого бронха определяется образование лимфоузлов с неровными стенками толщиной до 0,7 см и протяженностью до 1,7 см. Ход и проходимость трахеи, главных, долевых бронхов сохранены. Визуализируются увеличенные лимфоузлы практически всех групп: верхние паратрахеальные — 0,7×0,6 см, нижние — 1,3×0,9 см, 1,7×1,3 см, бифуркационные — до 1,8×1,7 см, правые бифуркационные — до 1,6×1,7 см, левые — до 1,5×6 см. Жидкость в плевральных полостях не определяется. Костно-деструктивных изменений в области сканирования не определяется, обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения в грудном отделе позвоночника. Заключение: КТ-картина диссеминированного поражения легких, аденопатия внутригрудных лимфатических узлов.

УЗИ органов брюшной полости и почек 11.12.14 № 3353: гепатомегалия, диффузное уплотнение ткани печени, косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей.

Фибробронхоскопия 10.12.14: в бронхах правого легкого — без видимых изменений. В бронхах левого легкого — без видимых изменений. Заключение: диффузный двухсторонний катаральный эндобронхит с выраженной сосудистой инъецией.

Чрезбронхиальная биопсия легкого из S3, S4, S5, S8, S9, S10, правого легкого (7 биоптатов). Гистологическое исследование ткани легкого: в биопсии участки ткани с несколькими небольшими эпителиоидноклеточными (макрофагальными) гранулёмами без гигантских клеток, к которым местами прилегают плотные лимфоцитарные инфильтраты (рис. 1), выраженная мелкая вакуолизация как макрофагов, так и клеток мерцательного эпителия. Некрозов нет. Кислотоустойчивая микробиота не определяется. Выявлены мелкие внутриклеточные ПАС-позитивные включения (рис. 2). Первичное гистологическое заключение: гранулематоз неутонченной природы. Данных, подтверждающих туберкулез, нет. Необходимо исключить микоплазмоз и

хламидиоз. Иммуногистохимическое исследование ткани легкого и лимфатического узла: при исследовании экспрессии антигенов *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii* не выявлено. Многочисленные CD68+ клетки (макрофаги). Выявлена экспрессия антигенов *Chlamydia trachomatis* в ткани легкого и лимфатического узла (рис. 3). Окончательный морфологический диагноз: хроническое гранулематозное воспаление, вызванное хламидиями.

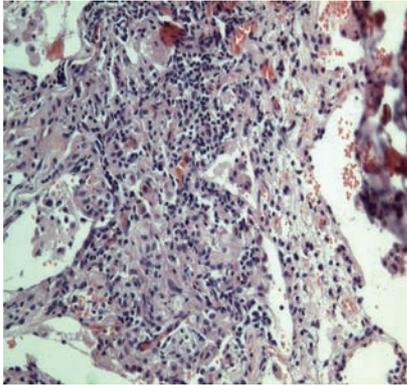


Рис. 1. Макрофагальная гранулема в легком, окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×125

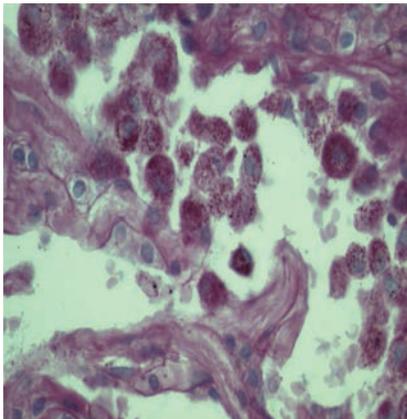


Рис. 2. Многочисленные ПАС-позитивные включения в вакуолизированной цитоплазме альвеолярных макрофагов. ПАС-реакция. Ув. ×400

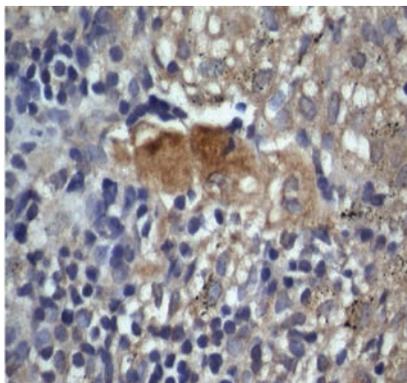


Рис. 3. Отчетливая положительная реакция с сывороткой к *C. trachomatis* в ткани лимфатического узла. Иммуногистохимическая реакция. Ув. ×400

Заключение

Таким образом, приведенные данные подтверждают сложность определения этиологии гранулематозов, даже при использовании всего арсенала современных методов. Часть гранулематозов не укладывается в диагноз ни туберкулеза, ни саркоидоза. Среди них могут быть выявлены поражения, обусловленные микоплазмами и хламидиями. Несмотря на некоторые характерные морфологические черты, их верификация возможна только при использовании иммуногистохимического метода. Респираторный гранулематозный хламидиоз ранее в литературе не описывался, но при других локализациях хламидиоза образование гранулём известно [13, 14]. Клиническая и радиологическая картина таких поражений, а также их реальная частота нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Борисов, С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема / С.Е. Борисов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 4. — С. 4–8.
2. Больные саркоидозом легких: медико-социальная характеристика / М.Ф. Евстафьева [и др.] // Мед. сестра. — 2013. — № 5. — С. 32–35.
3. Визель, И.Ю. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Consilium medicum. — 2012. — Т. 14, № 3. — С. 86–88.
4. Визель, И.Ю. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Практик. медицина. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 35–38.
5. Заболевания органов дыхания / под ред. М.М. Илькович. — СПб.: Нордмедиздат, 1998. — Т.2. — С. 109–312.
6. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2015. — № 3. — С. 3–9.
7. Цинзерлинг, В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 3–9.
8. Старшинова, А.А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — Т. 88, № 5. — С. 170–171.
9. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции: дис. ...д-ра. мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб.: ФГУ «СПб НИИФ», 2013. — 251 с.
10. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.
11. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.
12. К вопросу об этиологии макрофагальных гранулём в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдение из практики / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 67–70.
13. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции: диагностика, лечение, клиника, диагностика / Ю.В. Лобзин, А.Л. Поздняк, С.Н. Сидорчук. — СПб.: «Фолиант», 2010. — 275 с.
14. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагности-

ки / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — СПб.: Элби-СПб., 2011. — 583 с.

References

1. Borisov, S.E. Sarkoidoz kak biologicheskaja i medicinskaja problema / S.E. Borisov // Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. — 2006. — № 4. — С. 4–8 [Rus].
2. Bol'nye sarkoidozom legkih: mediko-social'naja harakteristika / M.F. Evstaf'eva [i dr.] // Med. sestra. — 2013. — № 5. — С. 32–35 [Rus].
3. Vizel', I.Ju. Sarkoidoz: vzgljad na realii segodnjashnego dnja / I.Ju. Vizel', A.A. Vizel' // Consilium medicum. — 2012. — Т. 14, № 3. — С. 86–88 [Rus].
4. Vizel', I.Ju. Sarkoidoz: sovremennoe ponimanie poliorgannogo granulematoza / I.Ju. Vizel', A.A. Vizel' // Prakt. medicina. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 35–38 [Rus].
5. Zabolevanija organov dyhanija / pod red. M.M. П'кович. — СПб.: Nordmedizdat, 1998. — Т. 2. — С. 109–312 [Rus].
6. Problemy morfologicheskoi diagnostiki tuberkuljoza / V.A. Zinserling [i dr.] // Arhiv patologii. — 2015. — № 3. — С. 3–9 [Rus].
7. Zinserling, V.A. Shkola infekcionnoj patologii A.V. Cinzerlinga: dostizhenija i perspektivy / V.A. Zinserling // Arhiv patologii. — 2014. — № 1. — С. 3–9 [Rus].
8. Starshinova, A.A. Sovremennije immunologicheskie testi v diagnostike tuberculosa vnutrigrudnich limfaticeskich uzlov

u detei / A.A. Starshinova, N.V. Korneva, I.F. Dovgaluk // Tuberculoz i bolezni legkich. — 2011. — Т. 88, № 5. — С. 170–171 [Rus].

9. Starshinova, A.A. Tuberkulez u detej iz semejnogo ochaga infekcii: dis. ...d-ra. med. nauk / A.A. Starshinova. — SPb.:FGU «SPb NIIF», 2013. — 251 s [Rus].
10. Znachenie sovremennyh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u detej / P.K. Jablonskij [i dr.] // Medicinskaja immunologija. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44 [Rus].
11. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noj diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dyhanija / M.A. Belokurov [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104 [Rus].
12. K voprosu ob etiologii makrofagal'nyh granulom v organah dyhanija i limfaticeskikh uzlah : nabludenije iz praktiki / V.A. Zinserling [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 67–70 [Rus].
13. Lobzin, Yu.V. Khamidijnye infekcii: diagnostika, klinika, lechenije, profilaktika / Yu.V. Lobzin, A.L. Poznjak, S.N. Sidorchuk. — SPb.: Foliant, 2010. — 275 s. [Rus].
14. Zinserling, V.A., Infectious Lesions of the Central Nervous System: Questions of Etiology, Pathogenesis and Diagnostics. Manual for doctors / V.A. Zinserling, M.G. Chukhlovina. — ELBI-SPB, 2011. — 583 p. [Rus]

Авторский коллектив:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий лабораторией патоморфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

Старшинова Анна Андреевна — руководитель отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Карев Вагим Евгеньевич — заведующий патоморфологической лабораторией Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)954-04-66, e-mail: karev@from.ru

Новицкая Татьяна Алесандровна — ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Мазитова Фарига Марсовна — заведующая патолого-анатомическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Белокуров Максим Андреевич — аспирант отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Васильев Игорь Владимирович — старший научный сотрудник отдела торакальной хирургии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Павлова Мария Васильевна — заведующая отделением терапии туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Козак Андрей Романович — заведующий дифференциально-диагностическим хирургическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

ИНТЕРФЕРОН- γ : БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

А.А. Луцкий¹, А.А. Жирков¹, Д.Ю. Лобзин², М. Рао³, Л.А. Алексеева¹, М. Мейер^{3,4,5}, Ю.В. Лобзин¹

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Отдел терапевтической иммунологии, Департамент лабораторной медицины, Каролинский университет, Стокгольм, Швеция

⁴ Департамент микробиологии, опухолевой и клеточной биологии, Каролинский университет, Стокгольм, Швеция

⁵ Центр трансплантации аллогенных стволовых клеток, Каролинский университетский госпиталь, Стокгольм, Швеция

Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response

A.A. Lutckii¹, A.A. Zhirkov¹, D.Yu. Lobzin², M. Rao³, L.A. Alekseeva¹, M. Maeurer^{3,4,5}, Yu.V. Lobzin¹

¹ Science Research Institute of Children's Infection, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

³ Division of Therapeutic Immunology (TIM), LABMED, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴ Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁵ CAST, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Резюме

Клеточный иммунный ответ играет важную роль в борьбе с внутриклеточными патогенами, такими как вирусы, некоторые бактерии и паразиты. Оценить наличие, специфичность и напряженность клеточного ответа можно путем исследования реакции клеток иммунной системы на специфические раздражители, такие как антиген. К основным реакциям на антиген-стимуляцию относятся продукция цитокинов, пролиферация и цитотоксичность. В данном обзоре рассмотрен интерферон-гамма как один из центральных Th1 цитокинов: его биология, иммунологическая роль и использование в качестве маркера клеточного иммунного ответа.

Ключевые слова: интерферон- γ , ИФН- γ , Interferon-gamma releasing assay, IGRA, Enzyme-Linked ImmunoSpots, ELISpot.

Введение

Исследование иммунного ответа является сложной задачей. Оценить состояние клеточного звена иммунной системы можно, исследуя количественное содержание иммунных клеток, относящихся к различным функциональным классам. Существуют маркеры, позволяющие различать клетки большинства субпопуляций лимфоцитов (такие как Т-лимфоциты и их субпопуляции, В-лимфоциты, НК-клетки и многие другие). Отдельная группа маркеров позволяет выделить клетки, находящиеся на различных стадиях созревания в составе основных субпопуляций: наивные, активированные, памяти, истощенные и другие.

Abstract

Cellular immune response plays a central role in control of intracellular pathogens like viruses, some bacteria and parasites. Evaluation of presence, specificity and strength of cellular immune response can be done by investigation of reaction of immune cells to specific stimulus, like antigen. The major cellular reactions to antigen stimulation are production of cytokines, proliferation and cytotoxicity. This review is focused on interferon-gamma as one of the central Th1 cytokines: its biology, immunological role and application as marker of cellular immune response.

Key words: Interferon- γ , IFN- γ , Interferon-gamma releasing assay, IGRA, Enzyme-linked immunospot, ELISpot

Клеточный иммунный ответ связан непосредственно с клетками и не может быть исследован изолированно. Одним из подходов к его исследованию является изучение реакций клеток *in vitro* или *ex vivo* в ответ на различные раздражители. Технологии синтеза пептидных структур высокой чистоты и небольшой длины (7 – 12 аминокислот) — иммуногенных фрагментов (эпитопов) белков, компонентов различных живых организмов, дают возможность исследовать иммунную реакцию клеток на специфические стимулы.

Иммунные клетки в ответ на стимуляцию способны проявлять три основные реакции: секреция

цитокинов, цитотоксичность и пролиферация. Существуют методики, позволяющие оценить каждую из них. В данном обзоре мы остановимся на одной — секреции цитокинов в ответ на стимуляцию специфическим антигеном.

Согласно существующему представлению, тип иммунного ответа может быть классифицирован на основании продуцируемых специфическими клетками, Т-хелперами цитокинов. Т-хелперы 1 класса (Тх1) продуцируют интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон (ИФН)- γ , фактор некроза опухоли (ФНО)- α и координируют клеточный иммунный ответ. Т-хелперы 2 (Тх2) класса координируют, в основном, гуморальный иммунный ответ, продуцируя ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10 и другие цитокины. Здесь мы остановимся на рассмотрении лабораторных методов, основанных на изучении антигениндуцированной продукции интерферона гамма (ИФН- γ) в качестве маркера специфического Тх1-иммунного ответа. Вначале мы представим имеющиеся данные относительно самого ИФН- γ — его природы и функции, поскольку без их понимания невозможно интерпретировать получаемые результаты. Затем рассмотрим примеры использования метода в лабораторной практике.

Интерферон- γ

Интерфероны (от английского *to interfere*) были открыты в 1957 г. сотрудниками Лондонского национального института Айзексом и Линдерманом, изучавшими феномен интерференции вирусов [1]. Интерференция вирусов — это подавление репликации вируса в результате предшествующей инфекции другим вирусом. В своей работе авторы изучали интерференцию инактивированного нагреванием вируса гриппа с ростом живого вируса гриппа на фрагментах куриной хорион-аллантаической мембраны. Было установлено, что инкубация инактивированного вируса и мембраны приводит к выделению ранее не известного фактора, способного вызывать интерференцию. Открытый фактор получил название интерферон. В дальнейшем было установлено, что интерферон представляет собой не уникальную молекулу, а целое семейство протеинов, которое, на основании характеристик специфического рецепторного аппарата, разделено на три типа: I тип — ИФН- α/β , II тип — ИФН- γ и III тип — ИФН- λ . Активация рецепторов специфических к различным типам (и подтипам) интерферонов приводит к различным клеточным реакциям, определяемым профилем транскрипции интерферон-стимулированных генов и, как следствие, различной противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью [2]. Для ИФН I и III типов характер-

на выраженная индукция «противовирусного» состояния клеток. При этом большинство клеток способны реагировать на ИФН I типа, в то время как способностью реагировать на ИФН III типа обладают в основном клетки, подвергающиеся высокому риску инфицирования — слизистые оболочки. Таким образом, ИФН- λ способен индуцировать выраженную противовирусную реакцию в тканях с высоким риском инфицирования, без индукции генерализованного воспалительного ответа [3].

В отличие от интерферонов I и III типов, продуцируемых различными клетками человеческого организма, в основном, в ответ на вирусную инфекцию, продукция ИФН- γ , являющегося единственным представителем II типа интерферонов, специфична для активированных клеток иммунной системы: Тх1, цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ), натуральные киллеры (НК) и антиген-презентирующие клетки (АПК) [4]. Хотя В-лимфоциты являются основными элементами гуморального иммунного ответа, недавно идентифицированные их субпопуляции, так называемые «врожденные» В-лимфоциты, также продуцируют ИФН- γ в ответ на бактериальные инфекции, способствуя активации макрофагов и врожденного иммунного ответа [5].

У человека ген ИФН- γ расположен на длинном плече 12 хромосомы. Зрелая мРНК ИФН- γ имеет длину около 1,2 кб и кодирует белок молекулярной массой 17 кДа. Функциональную активность ИФН- γ приобретает как N-гликозилированный гомодимер [6].

При инфицировании клетки внутриклеточными патогенами, такими как вирусы, в первую очередь реагирует система врожденного иммунитета. НК-клетки являются основным элементом последнего, так как для их активации не требуется специфическая антиген-стимуляция. Сигналом для активации НК служит уменьшение экспрессии специфических молекул на поверхности клеток, например, основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I (HLA-C), происходящее при нарушении (например, вследствие репликации вируса) внутриклеточного метаболизма, а также экспрессия клетками (по тем же причинам) стресс-индуцированных молекул (рис.). Активация НК-клеток приводит к секреции ими молекул перфорина и гранзима B, осуществляющих лизис поврежденных/измененных клеток и выбросу ИФН- γ . Следует отметить, что для НК характерна постоянная транскрипция генов, кодирующих ИФН- γ , ведущая к постоянному присутствию внутриклеточного ИФН- γ и способности секретировать последний непосредственно, при первичном контакте с поврежденной клеткой [7, 8].

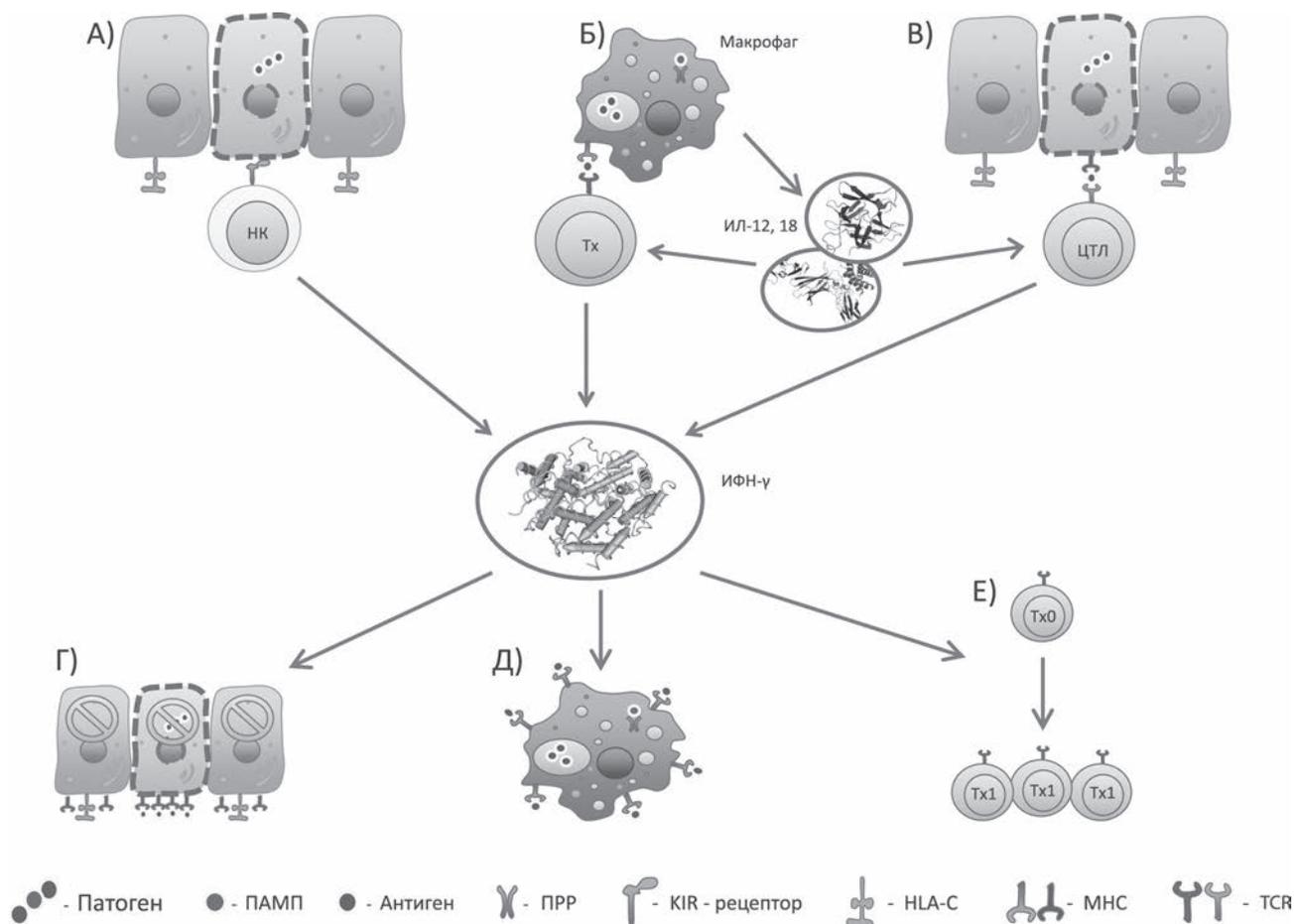


Рис. Основные пути индукции и биологические эффекты IFN- γ (схематично): А – Инфицированные патогеном клетки в результате нарушения функции снижают экспрессию молекул HLA-C на своей поверхности. HLA-C через связывание с рецептором KIR на поверхности НК угнетают активность последних. В случае отсутствия на поверхности клетки молекул HLA-C угнетения не происходит, НК активируются, вырабатывают ИФН- γ и молекулы мембрано-атакующего комплекса. Б – Патоген или его фрагменты (ПАМП), фагоцитированные макрофагами, распознаются PRR, такими как TLR, а также подвергаются расщеплению в антиген-презентирующем компартменте макрофагов с последующей экспрессией эпитопов на поверхности в комплексе с молекулами MHC. Активация PRR вызывает продукцию макрофагами цитокинов ИЛ-12, 18, которые, в комплексе с экспрессированными эпитопами, активируют продукцию IFN- γ (и других цитокинов) Т-хелперами. В – Белки, фрагменты внутриклеточного патогена, подвергаются деградации в протеасомах клетки. Эпитопы, продукты деградации, экспрессируются на поверхности в составе комплекса с MHC-I. Цитотоксические лимфоциты, активированные связыванием TCR на их поверхности с комплексом антиген-MHC на поверхности инфицированной клетки, в совокупности со стимуляцией интерлейкинами-12 и -18, лизируют инфицированную клетку и секретируют ИФН- γ . Г – Клетки в ответ на активацию рецептора ИФН- γ повышают экспрессию на своей поверхности молекул MHC и переходят в противовирусное «состояние» или подвергаются апоптозу. Д – Макрофаги в ответ на стимуляцию ИФН- γ повышают экспрессию MHC-II на своей поверхности, повышают микробицидную активность и производят хемокины, привлекающие в очаг воспаления лимфоциты. Е – Лимфоциты Т-хелперы в ответ на стимуляцию ИФН- γ дифференцируются в направлении Тх1. Сокращения: НК – натуральные киллеры, Тх – лимфоциты Т-хелперы, ИЛ- интерлейкин, ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты, ИФН- γ – интерферон- γ , ПАМП – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, PRR – паттерн-распознающие рецепторы, KIR – Killer-cell Immunoglobulin like Receptor, иммуноглобулин-подобный рецептор клеток киллеров, HLA – человеческий лейкоцитарный антиген, MHC – основной комплекс гистосовместимости, TCR – Т-клеточный рецептор, TLR – Толл-рецепторы

Первичным сигналом к активации Т-лимфоцитов является связывание Т-клеточного рецептора (TCR) с комплексом антиген (АГ)-MHC на поверхности клетки (инфицированные клетки в случае MHC-I, АПК в случае MHC-II). Механизмы сигнального пути TCR детально изложены в

обзорной статье Brownlie и Zamoyska [9]. Вкратце, связывание комплекса АГ-MHC и TCR приводит к фосфорилированию внутриклеточного домена последнего, активации внутриклеточных сигнальных каскадов реакций, связанных с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) и ну-

клеарного фактора каппа-В (NFκB), осуществляющих мобилизацию транскрипционных факторов генов, ответственных за рост, дифференциацию и эффекторные функции Т-клеток. Одной из таких функций является продукция различных провоспалительных цитокинов: ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-2, Тх1 и ЦТЛ, относящихся к специфическому иммунному ответу, которые в наивном состоянии не производят ИФН-γ. Для приобретения способности к антиген-индуцированной продукции цитокинов, клеткам, реализующим специфический иммунный ответ, необходимо пройти стадию активации. Следовательно, только активированные Т-лимфоциты и Т-клетки памяти способны вырабатывать цитокины непосредственно при контакте с антигеном. Для активации Т-клеток, помимо связывания антигена с TCR, необходима и цитокиновая ко-стимуляция.

ИЛ-12 и -18 являются основными ИФН-γ индуцирующими цитокинами, которые выделяют моноциты и АПК в ответ на патогены, оказавшиеся во внутриклеточном пространстве. ИЛ-12 активирует экспрессию рецептора ИЛ-18, и вместе они индуцируют транскрипцию гена ИФН-γ. Совместное действие данных цитокинов усиливает клеточно-опосредованный иммунный ответ [10, 11].

Хемокины, такие как ИФН-γ индуцируемый протеин 10 (IP-10), белок хемоаттрактант моноцитов 1 (MCP-1), хемокиновый лиганд 5 (CCL5) привлекают в очаг воспаления НК и Т-лимфоциты, а ИЛ-12 стимулирует продукцию ими ИФН-γ. Продолжающаяся стимуляция ИЛ-12 и ИЛ-18 приводит к дальнейшему усилению продукции ИФН-γ (см. рис.). Помимо ИЛ-12 и ИЛ-18, способностью активировать продукцию ИФН-γ обладает и недавно выявленный цитокин ИЛ-24 или MDA-7 (Melanoma differentiation associated 7), относящийся к семейству ИЛ-10, секретируемый активированными Т-лимфоцитами и моноцитами [12].

Ингибирующими сигналами для продукции ИФН-γ являются Тх2 цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, а также глюкокортикостероиды [13].

Рецептор ИФН-γ (ИФН-γR) состоит из двух субъединиц: лиганд-связывающей ИФН-γP1 и структурной ИФН-γP2. Ген, кодирующий субъединицу ИФН-γP1, у человека расположен на 6 хромосоме, ИФН-γP2 — на 21 хромосоме [14]. Рецепторы к ИФН-γ экспрессируются на поверхности практически всех клеток человеческого организма, за исключением эритроцитов. Установлено, что даже тромбоциты экспрессируют ИФН-γR в количестве порядка 300 молекул на клетку (в других тканях плотность экспрессии варьирует от 200 до 25 000 молекул на клетку). Также установлено что наибольшая экспрессия рецептора имеет место в тка-

нях, не относящихся к иммунной системе, — в коже, нервной ткани и плаценте (в 10–100 раз превышает экспрессию в селезенке и кроветворных органах) [15].

Внутриклеточная передача сигнала от ИФН-γP иницируется путём связывания димеров ИФН-γ с субъединицей ИФН-γP1, вызывая димеризацию рецептора, что, в свою очередь, активирует Янускиназу (JAK)-1 и JAK-2 [16]. JAK-1 взаимодействует с ИФН-γP1 субъединицей рецептора, а JAK-2 соответственно — с ИФН-γP2. Сигнал от активированного рецептора к ядру может передаваться посредством нескольких сигнальных каскадов.

Наиболее изученным является JAK/STAT-зависимый путь внутриклеточной сигнализации. Активация JAK-киназ приводит к фосфорилированию белка «проводник сигнала и активатор транскрипции» (STAT) 1 типа, латентного цитоплазматического транскрипционного фактора, который, димеризуясь, становится активным. Активный STAT-1 гомодимер перемещается к ядру, где активирует транскрипцию ИФН-γ активируемых (GAS) генов. На сегодняшний день известно о нескольких сотнях подобных генов, среди которых IRF1, IRF9, СИТА, iNOS-2, SOCS-1 и др. (табл.) Однако действие ИФН-γ не ограничивается транскрипцией только GAS-генов. Через продукты транскрипции GAS-генов данный цитокин регулирует транскрипцию факторов, индуцируемых ИФН I типа. Одним из них является интерферон-зависимый регуляторный фактор (IRF) — 1. Продукты его транскрипции связываются непосредственно с ИФН-стимулированными элементами (ISRE), последовательностью генов, которая является мишенью сигнального пути от ИФН-α и -β. Это свидетельствует о тесной взаимосвязи интерфероновых систем I и II типа [17].

Нарушение JAK/STAT сигнализации приводит к тяжелому иммунодефициту. В экспериментах, проведенных на мышах, нокаутированных по генам, кодирующим JAK1, JAK2 и STAT1, продемонстрировано влияние данных белков на развитие иммунного ответа [18]. Была показана повышенная чувствительность к вирусным и микобактериальным инфекциям у людей с мутациями в генах, кодирующих STAT1 и ИФН-γP [19].

Помимо классического JAK/STAT пути передачи сигнала, ИФН-γ способен активировать несколько дополнительных сигнальных каскадов, включая митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK1/2), и др. STAT-независимые пути ассоциированы с противовирусным, антипролиферативным и противоопухолевым эффектами ИФН-γ [20].

Гены, индуцируемые ИФН- γ , и биологические функции их продуктов [13]

Ген/белок	Биологический эффект/функция
Лёгкая цепь МНС I β 2-микροглобулин	Структурные компоненты МНС I, перемещающие чужеродные или собственные пептиды на клеточную поверхность для его распознавания цитотоксическими Т-клетками
α 1, α 2, β 1, β 2 МНС II	Структурные компоненты МНС II. МНС II перемещает на клеточную поверхность чужеродные и собственные белки для распознавания CD4 + лимфоцитами
СІПА Трансактиватор основного комплекса гистосовместимости II класса	Ген белка, выступающего в качестве активатора транскрипции и контроля экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости II класса
Протеинкиназа R (PKR)	Протеинкиназа, активируемая двуцепочечной РНК, обеспечивающая состояние противовирусной активности, фактор ингибирования клеточной пролиферации
ADAR РНК специфичная аденозин деаминаза	Фермент, нарушающий функциональность двуцепочечной РНК путём конвертации аденозина в инозин
IRF-1 интерферон-зависимый регуляторный фактор 1	Фактор активации и регуляции транскрипции генов, индуцируемых IFN- α и IFN- β . Регулятор апоптоза и супрессии опухоли
Каспаза 1	Протеолитический фермент, конвертер/активатор предшественников провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-18)
Рецептор ФНО α	Индукция транскрипции генов, и активация апоптоза
iNOS/NOS2 индуцируемая синтетаза оксид азота	Группа ферментов, катализирующих образование оксида азота из аргинина, кислорода и НАДФ
NRAMP1 Макрофагальный протеин, ассоциированный с естественной устойчивостью	Мембранный белок, увеличивающий естественную сопротивляемость макрофагов внутриклеточным патогенам
ИЛ-12	Фактор дифференциации CD4 + Т-клеток в сторону Th1 фенотипа. Активатор НК-клеток
Fc γ RI Fc γ -рецептор I	Связывание внеклеточного патогена через IgG в фазу адаптивного иммунного ответа
C2, C4, Factor B	Белки комплемента, секретируемые макрофагами и фибробластами в ответ на ИФН- γ . Связывают внеклеточные патогены для рецептор опосредованного фагоцитоза

Биологические эффекты ИФН- γ

К основным провоспалительным эффектам ИФН- γ относятся:

- потенцирование активности системы интерферонов I типа;
- активация презентации антигена молекулами МНС-I и МНС-II;
- поляризация клеточного иммунного ответа в направлении Тх1;
- активация внутриклеточных противовирусных механизмов;
- контроль клеточного цикла;
- активация микробицидных механизмов клетки;
- активация продукции иммуноглобулинов IgG B- и плазматическими клетками;
- активация адгезивных свойств лейкоцитов.

Интерфероны I и II типов повышают экспрессию поверхностных молекул МНС-I, что, в свою очередь, усиливает способность цитотоксических Т-лимфоцитов распознавать антигены. Также ИФН- γ смещает протеасомный баланс в сторону

так называемых «иммунопротеасом», что значительно увеличивает активность антигенпрезентации [21]. ИФН- γ также индуцирует экспрессию на АПК молекул МНС-II и ко-стимулирующих молекул CD80/CD86, необходимых для презентации антигена CD4 + Т-лимфоцитам через TCR [22].

ИФН- γ является одним из основных продуктов Тх1 CD4 + клеток. Он приводит к развитию иммунного ответа по Тх1 типу, что выражается в характерных для этого типа иммунитета клеточных реакциях. ИФН- γ -зависимая стимуляция специфического клеточного иммунного ответа реализуется прямыми и косвенными механизмами, такими, как ингибирование Тх2 клеточной популяции в совокупности со стимуляцией процессинга и презентации антигенов, экспрессией поверхностных ко-стимулирующих молекул на АПК, и повышении дифференциации Тх0 CD4 + Т-лимфоцитов в направлении Тх1 фенотипа.

Важной функцией ИФН- γ является вызываемое им состояние противовирусной защиты (подавление продукции белка и разрушение РНК) за счет

индукции синтеза протеинкиназы R (PKR) — неактивной в конститутивной форме и требующей сигнала для автофосфорилирования/активации. Одним из активаторов PKR является РНК вирусов. При взаимодействии PKR и двуцепочечной РНК происходит демаскировка каталитического домена PKR, который отвечает за автофосфорилирование [23]. Активированная PKR фосфорилирует фактор иницирования трансляции эукариотов (EIF2a), подавляя активность последнего, приводя к снижению трансляции белков в клетке и, тем самым, подавляя синтез вирусных белков.

Другими клеточными эффектами ИФН- γ являются контроль клеточного цикла, роста и апоптоза макрофагов [24]. Также данный цитокин контролирует созревание моноцитов в эффекторные клетки, активацию нейтрофилов, усиление фагоцитоза, увеличение бактерицидной активности фагоцитирующих клеток (за счёт индукции синтеза iNOS и цитозольных компонентов НАДФ-Н-зависимой оксидазы фагоцитов), синтез макрофагального протеина NRAMP-1, который повышает резистентность макрофагов к внутриклеточным микроорганизмам [25]. Под влиянием ИФН- γ усиливается экспрессия таких комплексов распознавания бактериальных липополисахаридов, как Толл-рецепторы (TLR)-2, TLR-4, CD14. Дефицит данных молекул влияет на функции макрофагов распознавать и захватывать патоген, тем самым нарушая процессы активации АПК и запуска иммунного ответа.

Помимо провоспалительных, ИФН- γ обладает и рядом противовоспалительных эффектов:

- подавление миграции нейтрофилов;
- активация Т-регуляторных клеток;
- подавление дифференциации T_H2 и T_H17 клеток;
- активация апоптоза клеток эффекторов.

Нарушение функционирования системы ИФН- γ может проявляться различными состояниями: от предрасположенности к тяжелым и атипичным инфекциям и онкогенезу до аутоиммунных заболеваний различных органов и систем (воспалительные заболевания кожи, ЖКТ, ЦНС, опорно-двигательного аппарата, органов внутренней секреции и др.) [26].

Лабораторные методики на основе измерения продукции ИФН- γ : Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA)

Оценка функционального состояния иммунной системы

Для исследования иммунной реакции принципиальное значение имеет выбор раздражителя. *In vivo* белковые молекулы внутриклеточного патогена подвергаются деградации соматическими

клетками с использованием «штатных» элементов клетки — протеасом. Протеасомы — органеллы, осуществляющие разрушение белковых молекул, выполнивших свою функцию. Они разрезают длинные белковые молекулы на короткие, имеющие длину 8–16 аминокислот. Пептиды, имеющие длину 8–10 а.к, связываются с молекулами основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I. Комплексы пептид-МНС затем мигрируют на поверхность клетки, представляя иммунной системе информацию о белковом составе клетки. Профессиональные АПК поглощают патоген посредством фаго-, макропино- или эндоцитоза и затем в антиген-презентирующем компартменте клетки подвергают белковые молекулы деградации. Пептиды, продукты деградации, имеют несколько большую, по сравнению с получаемыми в соматических клетках, длину (15–24 а.к.). Последние связываются с молекулами МНС II и перемещаются на поверхность АПК. Комплексы МНС I в основном служат для представления антигена цитотоксическим лимфоцитам, в то время как МНС II — Т-хелперам. Существует феномен кросс-презентации, благодаря которому АПК способны представлять антиген цитотоксическим лимфоцитам, вызывая их активацию [27, 28].

Лимфоциты при первичном контакте с антигеном проходят фазу активации, результатом которой является появление антиген-специфичных клеток памяти, способных быстро реагировать при повторном контакте с антигеном и лежащих в основе специфического иммунитета. При повторном контакте с антигеном специфические T_H1 и цитотоксические лимфоциты продуцируют ИФН- γ *in vitro* [29].

Продукция ИФН- γ может быть измерена на различных уровнях:

- концентрация внутриклеточной РНК ИФН- γ (ПЦР в реальном времени, вестерн-блот, гибридизация *in situ*);
- внутриклеточная концентрация ИФН- γ и подсчет клеток, секретирующих ИФН- γ (проточная цитометрия);
- концентрация внеклеточного ИФН- γ в супернатанте культуры клеток или цельной крови (ИФА, Cytometric Bead Array (CBA) и xMAP технологии);
- подсчет числа ИФН- γ продуцирующих лимфоцитов (как пропорция антиген-специфических клеток в ELISpot).

Вне зависимости от метода детекции продукция ИФН- γ используется как показатель напряженности специфического T_H1 клеточного иммунного ответа. Методика может использоваться как для определения напряженности специфического иммунного ответа при условии знания молекулярной структуры антигена, так и для выявления

иммуногенных эпитопов (пептидов), которые в дальнейшем могут использоваться, например, при разработке вакцин.

Диагностика инфекционных заболеваний

Для диагностики туберкулеза (ТБ) относительно недавно разработаны и валидизированы диагностические системы, основанные на измерении продукции ИФН- γ в ответ на стимуляцию «коктейлем» из двух белков М.Тб, относящихся к так называемому отличительному региону 1: Early secretory antigenic target-6 (EAST-6) и culture filtrate protein-10 (CFP-10) в культуре цельной крови и в реакции ELISpot. Повышенное содержание ИФН- γ в супернатанте после инкубации говорит об активации инфекции. Большим числом исследований подтверждены преимущества метода над рутинной туберкулиновой пробой, проявляющиеся более высокой чувствительностью и специфичностью, способностью идентифицировать лиц с латентной инфекцией и высоким риском активации. Потенциально этот метод позволяет дифференцировать ТБ и поствакцинальный иммунитет (БЦЖ). Продолжаются исследования, направленные на уточнение эффективности метода в отдельных популяциях пациентов (дети, ВИЧ-инфицированные, лица из эндемичных регионов и др.) [30–34]. Tebruegge et al. с целью идентифицировать цитокиновый профиль, специфичный для туберкулеза, исследовали специфическую продукцию ИФН- γ , ИФН- γ индуцируемый белок 10 (IP10), ФНО- α , антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ра), ИЛ-2, ИЛ-13 и провоспалительный белок макрофагов 1β (MIP- 1β) в цельной крови в ответ на стимуляцию белками ESAT-6, CFP-10 и туберкулином у 149 детей, обследованных на активный и латентный туберкулез [35]. Продукция данных цитокинов была значительно повышена у пациентов как с активным, так и с латентным туберкулезом. Авторы установили, что измерение антиген-индуцированной продукции IP-10, ФНО- α и ИЛ-2 позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять тубинфицирование. При этом измерение продукции ФНО- α , ИЛ-1ра и ИЛ-10 наилучшим образом позволяет дифференцировать латентный и активный туберкулез. Использование отношений ФНО- α /ИЛ-1ра и ФНО- α /ИЛ-10 позволило правильно классифицировать 95,5% и 100% случаев соответственно. Авторы рекомендовали включить перечисленные биомаркеры в иммунодиагностические системы для повышения чувствительности последних.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция также широко распространена и имеет преимущественно латентное течение, но представляет смертельную опасность для пациентов с иммуносупрессией: ВИЧ-инфицированные, новорожденные, пациен-

ты после пересадки органов и стволовых клеток. Для идентификации пациентов с высоким риском реактивации латентной ЦМВ инфекции разработаны и валидизированы диагностикумы на основе инкубации цельной крови и периферических лимфоцитов с различными иммуногенными пептидами ЦМВ. Сниженная продукция ИФН- γ говорит о высоком риске реактивации инфекции. Тесты могут применяться в сочетании с определением вирусной нагрузки ЦМВ для оценки риска реактивации ЦМВ в трансплантологии с целью уточнения показаний для назначений противовирусных препаратов или коррекции иммуносупрессивной терапии [36, 37].

В работе Otani (2009) и позднее в работе Terada (2014) были продемонстрированы возможности использования вакцины Varicella Zoster в качестве антигена в культуре цельной крови (16–18 ч инкубации) для оценки напряженности специфического иммунитета против вируса Varicella Zoster (VZV) с целью определить перенесенную VZV-инфекцию в анамнезе, VZV-иммунный статус пациента, риск рецидива заболевания [38], пациентов, не ответивших на вакцинацию, а также пациентов высокого риска развития клинической VZV-инфекции [39].

Schoffelen et al. исследовали диагностические возможности методов, основанных на инкубации цельной крови с последующим измерением содержания ИФН- γ в ИФА и стимулирования периферических лимфоцитов в ELISpot для диагностики инфекций, вызванных Coxiella Burnetti (Ку-лихорадка) [40]. В качестве антигенов использовались инактивированный формалином штамм «Хензерлинг» и инактивированный нагреванием штамм «Девятая миля» *S. Burnetti*. Было установлено, что оба диагностикума имеют высокую чувствительность в диагностике Ку-лихорадки, и их результаты значимо коррелируют между собой. Авторы рекомендовали проведение валидации методов на большей когорте пациентов.

В работе Woolley (2004) было установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, Chlamidiae pneumoniae может вызывать различные клинические проявления, в зависимости от преобладания клеточного или гуморального иммунного ответа. В частности, при недостаточности клеточного иммунного ответа или относительном преобладании Th2 ответа (который оценивался по содержанию в сыворотке крови специфических антител различных классов), патоген имеет склонность вызывать сердечно-сосудистую патологию у ВИЧ (+) пациентов [41]. Авторы использовали в качестве объекта цельную кровь, которую культивировали в присутствии антигена, представляющего собой элементарные тельца *S. pneumoniae*.

В серии работ Sundar et al. (2014) использовали различные модификации методики измерения

продукции ИФН- γ в ответ на стимуляцию растворимым антигеном лейшмании [42]. В результате было установлено, что при использовании в качестве объекта периферических лимфоцитов достаточно сложно выявить продукцию ИФН- γ в ответ на антиген-стимуляцию у пациентов с активным лейшманиозом. Однако при использовании в качестве объекта культуры цельной крови был выявлен значимый ответ в виде продукции ИФН- γ и ИЛ-10. Авторы заключили, что использование показателя продукции ИФН- γ в качестве единственного маркера не эффективно, и рекомендовали использовать сочетание цитокинов и хемокинов, более полно отражающих специфический иммунный ответ.

Chapey et al. использовали методику IGRA для диагностики врожденного токсоплазмоза. В качестве объекта использовалась цельная кровь, которая культивировалась в течение 24 ч в присутствии антигена. В качестве стимула применялся фильтрат разрушенной несколькими циклами заморозки/разморозки с последующей обработкой ультразвуком токсоплазмы. При тестировании метода на взрослых пациентах (114 инфицированных и 58 не инфицированных) были установлены чувствительность и специфичность 96% и 91%, соответственно. В дальнейшем метод был использован для диагностики врожденного токсоплазмоза у детей. У 16 из 17 инфицированных детей была выявлена значительно более высокая продукция ИФН- γ в цельной крови, чем у 45 не инфицированных (все дети были рождены от матерей, имевших сероконверсию к токсоплазме во время беременности). В результате были установлены 94% чувствительность и 98% специфичность метода у детей. Авторы заключили, что метод является простым и доступным для исключения врожденного токсоплазмоза [43].

В работе Liu et al. продемонстрирована возможность использования анализа профиля продукции цитокинов при стимуляции митогенами в клинической практике для оценки функции иммунной системы у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Установлено, что различные иммуносупрессоры имеют специфический, доза-зависимый профиль снижения реактивности лимфоцитов, что может быть использовано для оптимального выбора препарата и подбора дозировки [44].

ELISpot

IGRA с использованием цельной крови в качестве исследуемого объекта является относительно простым и эффективным методом, позволяющим исследовать напряженность T α 1 клеточного иммунного ответа в диагностике тех инфекционных заболеваний, в патогенезе которых послед-

ний играет значимую роль. Другим направлением использования IGRA является оценка иммуногенности пептидов, при тестировании возможности их использования для разработки новых вакцин. ELISpot (Enzyme linked immunosorbent spot, ELISpot) – методика, основанная на принципах иммуноферментного анализа, в отличие от последнего, использует в качестве исследуемого объекта не жидкие среды (сыворотка, плазма), а клетки крови. Принцип метода заключается в культивировании известного количества периферических лимфоцитов с антигеном на поверхности полупроницаемой мембраны, покрытой антителами к исследуемому цитокину (ИФН- γ). Клетки, при контакте с антигеном, вырабатывают ИФН- γ , который связывается антителами. В дальнейшем мембрана обрабатывается биотинилированными антителами к тому же цитокину (ИФН- γ) и далее обрабатывается стрептавидин-связанным ферментом (пероксидаза или щелочная фосфатаза). В результате в тех участках мембраны, где находились клетки, вырабатывающие ИФН- γ , образуются участки с ферментативной активностью, способные при нанесении субстрата трансформировать последний с окрашиванием мембраны. Подсчет числа окрашенных пятен (spots) позволяет количественно оценить содержание антиген-специфических клеток. ИФН- γ ELISpot является наиболее часто используемым и валидизированным методом [45].

Основной областью применения ELISpot является скрининг антигенов с целью выявления иммуногенных эпитопов. Для этого создаются библиотеки перекрывающихся пептидов длиной 7–12 аминокислот, в совокупности охватывающие всю длину исследуемого белка. Те пептиды, которые распознаются антиген-специфическими клетками и вызывают выработку ИФН- γ , идентифицируются как иммуногенные и используются в составе вакцин. В дальнейшем, при иммунизации (лабораторных животных или человека) выбранными пептидами возможно оценить эффективность вакцины, исследовав подобным образом клетки до и после иммунизации.

ELISpot широко используется (в сочетании с другими методами) при разработке ДНК-вакцин против Кори [46], ВИЧ [47, 48], гепатита С [49–51], лихорадки Эбола [52], а также при разработке клеточных вакцин против онкологических заболеваний [53, 54].

Постановка IGRA

Поскольку исследование антиген-индуцированной продукции цитокинов требует одновременной оценки способности лимфоцитов производить и секретировать цитокины, необходимо включение в постановку неспецифических стимуляторов в качестве положительного контроля.

В работе Reddy et al. произведен сравнительный кинетический анализ секреции цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α) в сочетании с исследованием кинетики экспрессии маркеров активации лимфоцитов в ответ на стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА), форбол миристат ацетатом (ФМА), иономицином, стафилококковым энтеротоксином, антителами к CD3 — наиболее часто используемыми в качестве неспецифических стимуляторов агентами. Было установлено, что секреция ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФН- γ в ответ на все агенты ассоциирована с экспрессией маркеров активации лимфоцитов (CD25 и CD69). Пик продукции ИФН- γ был установлен через 48 ч стимуляции ФГА, анти-CD3 и 48–72 ч при стимуляции ФМА + иономицин и стафилококковым энтеротоксином. Интересно, что добавление дексаметазона в культуру существенно угнетало продукцию всех исследуемых цитокинов [55]. Также в качестве положительного контроля может быть использован «коктейль» антител к CD3 и CD28, вызывающих TCR-опосредованную активацию Т-клеток и секрецию цитокинов.

Для уточнения оптимальной длительности инкубирования цельной крови с антигенами Lagrelius et al. исследовали внутри- и внеклеточное содержание 11 цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13 и др.) при стимулировании культур цельной крови ФГА и антигенами ЦМВ. Было установлено, что, несмотря на нарастание внутриклеточной концентрации ИФН- γ , наблюдавшееся в течение 2–3 дней стимуляции с последующим снижением, оптимальной для определения концентрации внеклеточного содержания ИФН- γ является 7-дневная стимуляция, поскольку в течение данного периода наблюдалось нарастание концентрации ИФН- γ в супернатанте. Феномен объясняется выраженной пролиферацией лимфоцитов в течение данного периода инкубации: количество лимфоцитов в культуре нарастало в 100–1000 раз на 7-й день по сравнению с началом культивирования и несмотря на снижение относительного содержания ИФН- γ продуцирующих лимфоцитов на 3-й день, абсолютное число ИФН- γ продуцирующих клеток оставалось тем же или даже возрастало в результате пролиферации [56].

Следует отметить вопросы, которые необходимо принимать во внимание при использовании методов IGRA:

- возможность неспецифической выработки интерферона гамма в результате активации НК, клетками, поврежденными токсическим действием стимула;

- высокая чувствительность к контаминации;
- чувствительность к выбору стимула;

- возможность сниженной продукции ИФН- γ в результате развития феномена истощения специфического иммунного ответа;

- в отдельных случаях антиген-стимулированные клетки памяти могут подвергаться апоптозу;

- клетки памяти могут вырабатывать интерферон при изолированном (без антиген стимуляции) воздействии цитокинов (ИЛ-12 и -18);

- функциональное состояние тестируемых клеток, на которое оказывают влияние используемые протоколы выделения и сохранения клеток;

- особое внимание следует уделять интерпретации результатов — определению границ положительных/отрицательных значений;

- соотнесение положительных результатов с реальной картиной: антиген индуцированная продукция ИФН- γ не означает наличие защитного иммунитета.

Заключение

Детекция и исследование функциональной активности антиген-специфических Т-клеток представляет важную информацию о функционировании иммунной системы, наряду с определением специфических антител. Наиболее часто в лабораторной практике используются тесты на антиген-индуцированную продукцию интерферона-гамма. ИФН- γ является уникальным цитокином, обеспечивающим взаимодействие множества клеточных систем посредством контроля транскрипции большого количества генов [57]. Однако для всестороннего, комплексного понимания функционирования специфического клеточного иммунного ответа у конкретного пациента целесообразно исследование антиген-индуцированной продукции множества биоактивных молекул, обеспечивающих регуляторные и эффекторные функции Т-клеток (например, ИЛ-2, ИЛ-10, перфорин, гранзим-Б и др.). Выбор конкретных маркеров активации Т-клеток зависит от цели исследования, однако современные методики позволяют совмещать детекцию нескольких молекул в одной постановке лабораторного теста, открывая новые возможности для исследований в области иммунологии. Использование IGRA с комплексе с другими лабораторными методами исследования необходимо для преодоления ограничений метода и получения результатов, достоверно отражающих состояние специфического иммунитета.

Литература

1. Isaacs, A. Virus interference. I. The interferon / A. Isaacs and J. Lindenmann // Proc R Soc Lond B Biol Sci. — 1957. — Vol. 147, № 927. — P. 258–267.
2. Schneider, W.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses / W.M. Schneider, M.D. Chevillotte, C.M. Rice // Annu Rev Immunol. — 2014. — Vol. 32. — P. 513–545.
3. Wack, A. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons / A. Wack, E. Terczynska-Dyla, and R. Hartmann // Nat Immunol. — 2015. — Vol. 16, № 8. — P. 802–809.

4. Male, D.K. Immunology. United States: Elsevier/Saunders, c2013. 472 p.
5. Bao, Y. Identification of IFN-gamma-producing innate B cells / Y. Bao [et al.] // *Cell Res.* — 2014. — Vol. 24, № 2. — P. 161–176.
6. Walter, M.R. Crystal structure of a complex between interferon-gamma and its soluble high-affinity receptor. / M.R. Walter [et al.] // *Nature.* — 1995. — Vol. 376, № 6537. — P. 230–235.
7. Chan, C.J. Molecular mechanisms of natural killer cell activation in response to cellular stress / C.J. Chan, M.J. Smyth, L. Martinet // *Cell Death Differ.* — 2014. — Vol. 21, № 1. — P. 5–14.
8. Stetson, D.B. Constitutive cytokine mRNAs mark natural killer (NK) and NK T cells poised for rapid effector function / D.B. Stetson [et al.] // *J Exp Med.* — 2003. — Vol. 198, № 7. — P. 1069–1076.
9. Brownlie, R.J. T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded / R.J. Brownlie, R. Zamoyka. // *Nat Rev Immunol.* — 2013. — Vol. 13, № 4. — P. 257–269.
10. Hamza, T. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications / T. Hamza, J.B. Barnett, B. Li. // *Int J Mol Sci.* — 2010. — Vol. 11, № 3. — P. 789–806.
11. Akira, S. The role of IL-18 in innate immunity / S. Akira // *Curr Opin Immunol.* — 2000. — Vol. 12, № 1. — P. 59–63.
12. Caudell, E.G. The protein product of the tumor suppressor gene, melanoma differentiation-associated gene 7, exhibits immunostimulatory activity and is designated IL-24 / E.G. Caudell [et al.] // *J Immunol.* — 2002. — Vol. 168, № 12. — P. 6041–6046.
13. Schroder, K. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder [et al.] // *J Leukoc Biol.* — 2004. — Vol. 75, № 2. — P. 163–89.
14. Bach, E.A. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling / E.A. Bach, M. Aguet, R.D. Schreiber // *Annu Rev Immunol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 563–591.
15. Farrar, M.A. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor / M.A. Farrar, R.D. Schreiber // *Annu Rev Immunol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 571–611.
16. Schindler, C. Cytokines and JAK-STAT signaling / C. Schindler // *Exp Cell Res.* — 1999. — Vol. 253, № 1. — P. 7–14.
17. Shtrichman, R. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity / R. Shtrichman, C.E. Samuel // *Curr Opin Microbiol.* — 2001. — Vol. 4, № 3. — P. 251–259.
18. Meraz, M.A. Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway / M.A. Meraz [et al.] // *Cell.* — 1996. — Vol. 84, № 3. — P. 431–342.
19. Dorman, S.E. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies / S.E. Dorman [et al.] // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364, № 9451. — P. 2113–2121.
20. Gough, D.J. IFNgamma signaling-does it mean JAK-STAT? / D.J. Gough [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2008. — Vol. 19, № 5–6. — P. 383–394.
21. Groettrup, M. Interferon-gamma inducible exchanges of 20S proteasome active site subunits: why? / M. Groettrup [et al.] // *Biochimie.* — 2001. — Vol. 83, № 3–4. — P. 367–372.
22. Mach, B. Regulation of MHC class II genes: lessons from a disease / B. Mach [et al.] // *Annu Rev Immunol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 301–31.
23. Randall, R.E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures / R.E. Randall, S. Goodbourn // *J Gen Virol.* — 2008. — Vol. 89, № 1. — P. 1–47.
24. Xaus, J. Molecular mechanisms involved in macrophage survival, proliferation, activation or apoptosis / J. Xaus [et al.] // *Immunobiology.* — 2001. — Vol. 204, № 5. — P. 543–550.
25. Cellier, M. Expression of the human NRAMP1 gene in professional primary phagocytes: studies in blood cells and in HL-60 promyelocytic leukemia / M. Cellier [et al.] // *J Leukoc Biol.* — 1997. — Vol. 61, № 1. — P. 96–105.
26. Kelchtermans, H. How interferon-gamma keeps autoimmune diseases in check / H. Kelchtermans, A. Billiau, P. Matthys // *Trends Immunol.* — 2008. — Vol. 29, № 10. — P. 479–486.
27. Vyas, J.M. The known unknowns of antigen processing and presentation / J.M. Vyas, A.G. Van der Veen, H.L. Ploegh // *Nat Rev Immunol.* — 2008. — Vol. 8, № 8. — P. 607–618.
28. Roche, P.A. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation / P.A. Roche, K. Furuta // *Nat Rev Immunol.* — 2015. — Vol. 15, № 4. — P. 203–216.
29. Schlingmann, T.R. Increased per cell IFN-gamma productivity indicates recent in vivo activation of T cells / T.R. Schlingmann [et al.] // *Cell Immunol.* — 2009. — Vol. 258, № 2. — P. 131–137.
30. Pai, M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. / M. Pai, L.W. Riley, J.M. Colford, Jr. // *Lancet Infect Dis.* — 2004. — Vol. 4, № 12. — P. 761–776.
31. Karam, F. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression / F. Karam [et al.] // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3, № 1. — P. e1441.
32. Mandalakas, A.M. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children / A.M. Mandalakas [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 2008. — Vol. 12, № 4. — P. 417–423.
33. Александрова, Е.Н. Новые лабораторные тесты, основанные на определении продукции интерферона гамма in vitro, в диагностике латентной туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями при планировании и проведении лечения факторами некроза опухоли альфа / Е.Н. Александрова, М.Е. Диатропов, Е.А. Насонов // *Научно-практическая ревматология.* — 2010. — Т. 48, № 4. — С. 54–59.
34. Загдын, З.М. Исследование антиген-стимулированной продукции γ -интерферона ex vivo в периферической крови у больных активным туберкулезом легких / З.М. Загдын // *Журнал инфектологии.* — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 22–31.
35. Tebruegge, M. Mycobacteria-Specific Cytokine Responses Detect Tuberculosis Infection and Distinguish Latent from Active Tuberculosis / M. Tebruegge [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2015. — Vol. 192, № 4. — P. 485–99.
36. Abate, D. Comparison of cytomegalovirus (CMV) enzyme-linked immunosorbent spot and CMV quantiferon gamma interferon-releasing assays in assessing risk of CMV infection in kidney transplant recipients / D. Abate [et al.] // *J Clin Microbiol.* — 2013. — Vol. 51, № 8. — P. 2501–2507.
37. Giulieri, S. QuantiFERON(R)-CMV assay for the assessment of cytomegalovirus cell-mediated immunity / S. Giulieri, O. Manuel // *Expert Rev Mol Diagn.* — 2011. — Vol. 11, № 1. — P. 17–25.
38. Otani, N. Interferon-gamma release assay: a simple method for detection of varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity / N. Otani, K. Baba, T. Okuno. // *J Immunol Methods.* — 2009. — Vol. 351, № 1–2. — P. 71–74.
39. Terada, K. Varicella-zoster virus-specific, cell-mediated immunity with interferon-gamma release assay after vaccination of college students with no or intermediate IgG antibody response / K. Terada [et al.] // *J Med Virol.* — 2015. — Vol. 87, № 2. — P. 350–356.

40. Schoffelen, T. Diagnosis of *Coxiella burnetii* Infection: Comparison of a Whole Blood Interferon-Gamma Production Assay and a *Coxiella* ELISPOT / T. Schoffelen [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 8. — P. e103749.
41. Woolley, I.J. Chlamydia pneumoniae in HIV-infected patients and controls assessed by a novel whole blood interferon-gamma assay, serology and PCR / I.J. Woolley et al. // *Clin Microbiol Infect.* — 2004. — Vol. 10, № 9. — P. 820–825.
42. Singh, O.P. Whole blood assay and visceral leishmaniasis: Challenges and promises / O.P. Singh, S. Sundar // *Immunobiology*. — 2014. — Vol. 219, № 4. — P. 323–328.
43. Chapey, E. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. / E. Chapey [et al.] // *J Clin Microbiol.* — 2010. — Vol. 48, № 1. — P. 41–45.
44. Liu, Z. Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood / Z. Liu [et al.] // *Cytokine*. — 2009. — Vol. 45, № 2. — P. 141–147.
45. Kalyuzhny, A.E. Handbook of ELISPOT: Methods and Protocols. Totova, New Jersey: Humana Press, c2010. 261 p.
46. Максимов, Н.Л. Противокоревая ДНК-иммунизация в эксперименте: иммуногенность и безопасность / Н.Л. Максимов [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2005. — Т. 50, № 1. — С. 4–8.
47. Streeck, H. The role of IFN-gamma Elispot assay in HIV vaccine research / H. Streeck, N. Frahm, B.D. Walker // *Nat Protoc.* — 2009. — Vol. 4, № 4. — P. 461–469.
48. Даниленко, А.В. Иммуногенные свойства ДНК вакцины, кодирующей ВИЧ-1 полиэпитопный CTL иммуноген в составе аттенуированного штамма *Salmonella enteritidis* E23 / А.В. Даниленко [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2009. — Т. 24, № 4–1. — С. 50–54.
49. Fournillier, A. A heterologous prime/boost vaccination strategy enhances the immunogenicity of therapeutic vaccines for hepatitis C virus. / A. Fournillier [et al.] // *J Infect Dis.* — 2013. — Vol. 208, № 6. — P. 1008–1019.
50. Масалова, О.В. Комбинированное применение нуклеотидных и аминокислотных последовательностей белка NS3 вируса гепатита с, гена гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и блокатора регуляторных Т-клеток индуцирует эффективный иммунный ответ против вируса гепатита С / О.В. Масалова [и др.] // *Молекулярная биология*. — 2012. — Т. 46, № 3. — С. 525–534.
51. Масалова, О.В. Сравнительный анализ иммунного ответа на ДНК-конструкции, кодирующие неструктурные белки вируса гепатита С / О.В. Масалова [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2013. — Т. 58, № 2. — С. 21–28.
52. Zhu, F.C. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial / F.C. Zhu [et al.] // *Lancet*. — 2015. — Vol. 385, № 9984. — P. 2272–2279.
53. Бармашов, А.Е. Оценка противоопухолевого иммунитета методом ELISpot у больных, получающих дендритноклеточную вакцину / А.Е. Бармашов [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 47–51.
54. Бармашов, А.Е. Оценка специфического противоопухолевого иммунитета методом Elispot у больных, получающих вакцину "Мелавак" / А.Е. Бармашов [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 37–40.
55. Reddy, M. Comparative analysis of lymphocyte activation marker expression and cytokine secretion profile in stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures: an in vitro model to monitor cellular immune function / M. Reddy [et al.] // *J Immunol Methods*. — 2004. — Vol. 293, № 1–2. — P. 127–42.
56. Lagrelius, M. Cytokine detection by multiplex technology useful for assessing antigen specific cytokine profiles and kinetics in whole blood cultured up to seven days / M. Lagrelius [et al.] // *Cytokine*. — 2006. — Vol. 33, № 3. — P. 156–165.
57. Billiau, A. Interferon-gamma: a historical perspective / A. Billiau, P. Matthys // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 97–113.

References

- Isaacs, A. Virus interference. I. The interferon / A. Isaacs and J. Lindenmann // *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* — 1957. — Vol. 147, № 927. — P. 258–267.
- Schneider, W.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses / W.M. Schneider, M.D. Chevillotte, C.M. Rice // *Annu Rev Immunol.* — 2014. — Vol. 32. — P. 513–545.
- Wack, A. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons / A. Wack, E. Terczynska-Dyla, and R. Hartmann // *Nat Immunol.* — 2015. — Vol. 16, № 8. — P. 802–809.
- Male, D.K. Immunology. United States: Elsevier/Saunders, c2013. 472 p.
- Bao, Y. Identification of IFN-gamma-producing innate B cells / Y. Bao [et al.] // *Cell Res.* — 2014. — Vol. 24, № 2. — P. 161–176.
- Walter, M.R. Crystal structure of a complex between interferon-gamma and its soluble high-affinity receptor. / M.R. Walter [et al.] // *Nature*. — 1995. — Vol. 376, № 6537. — P. 230–235.
- Chan, C.J. Molecular mechanisms of natural killer cell activation in response to cellular stress / C.J. Chan, M.J. Smyth, L. Martinet // *Cell Death Differ.* — 2014. — Vol. 21, № 1. — P. 5–14.
- Stetson, D.B. Constitutive cytokine mRNAs mark natural killer (NK) and NK T cells poised for rapid effector function / D.B. Stetson [et al.] // *J Exp Med.* — 2003. — Vol. 198, № 7. — P. 1069–1076.
- Brownlie, R.J. T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded / R.J. Brownlie, R. Zamoyka. // *Nat Rev Immunol.* — 2013. — Vol. 13, № 4. — P. 257–269.
- Hamza, T. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications / T. Hamza, J.B. Barnett, B. Li. // *Int J Mol Sci.* — 2010. — Vol. 11, № 3. — P. 789–806.
- Akira, S. The role of IL-18 in innate immunity / S. Akira // *Curr Opin Immunol.* — 2000. — Vol. 12, № 1. — P. 59–63.
- Caudell, E.G. The protein product of the tumor suppressor gene, melanoma differentiation-associated gene 7, exhibits immunostimulatory activity and is designated IL-24 / E.G. Caudell [et al.] // *J Immunol.* — 2002. — Vol. 168, № 12. — P. 6041–6046.
- Schroder, K. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder [et al.] // *J Leukoc Biol.* — 2004. — Vol. 75, № 2. — P. 163–89.
- Bach, E.A. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling / E.A. Bach, M. Aguet, R.D. Schreiber // *Annu Rev Immunol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 563–591.
- Farrar, M.A. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor / M.A. Farrar, R.D. Schreiber // *Annu Rev Immunol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 571–611.
- Schindler, C. Cytokines and JAK-STAT signaling / C. Schindler // *Exp Cell Res.* — 1999. — Vol. 253, № 1. — P. 7–14.
- Shtrichman, R. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity / R. Shtrichman, C.E. Samuel // *Curr Opin Microbiol.* — 2001. — Vol. 4, № 3. — P. 251–259.

18. Meraz, M.A. Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiological specificity in the JAK-STAT signaling pathway / M.A. Meraz [et al.] // *Cell*. — 1996. — Vol. 84, № 3. — P. 431–342.
19. Dorman, S.E. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies / S.E. Dorman [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364, № 9451. — P. 2113–2121.
20. Gough, D.J. IFN γ signaling—does it mean JAK-STAT? / D.J. Gough [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev*. — 2008. — Vol. 19, № 5–6. — P. 383–394.
21. Groettrup, M. Interferon-gamma inducible exchanges of 20S proteasome active site subunits: why? / M. Groettrup [et al.] // *Biochimie*. — 2001. — Vol. 83, № 3–4. — P. 367–372.
22. Mach, B. Regulation of MHC class II genes: lessons from a disease / B. Mach [et al.] // *Annu Rev Immunol*. — 1996. — Vol. 14. — P. 301–31.
23. Randall, R.E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures / R.E. Randall, S. Goodbourn // *J Gen Virol*. — 2008. — Vol. 89, № 1. — P. 1–47.
24. Xaus, J. Molecular mechanisms involved in macrophage survival, proliferation, activation or apoptosis / J. Xaus [et al.] // *Immunobiology*. — 2001. — Vol. 204, № 5. — P. 543–550.
25. Cellier, M. Expression of the human NRAM1 gene in professional primary phagocytes: studies in blood cells and in HL-60 promyelocytic leukemia / M. Cellier [et al.] // *J Leukoc Biol*. — 1997. — Vol. 61, № 1. — P. 96–105.
26. Kelchtermans, H. How interferon-gamma keeps autoimmune diseases in check / H. Kelchtermans, A. Billiau, P. Matthys // *Trends Immunol*. — 2008. — Vol. 29, № 10. — P. 479–486.
27. Vyas, J.M. The known unknowns of antigen processing and presentation / J.M. Vyas, A.G. Van der Veen, H.L. Ploegh // *Nat Rev Immunol*. — 2008. — Vol. 8, № 8. — P. 607–618.
28. Roche, P.A. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation / P.A. Roche, K. Furuta // *Nat Rev Immunol*. — 2015. — Vol. 15, № 4. — P. 203–216.
29. Schlingmann, T.R. Increased per cell IFN- γ productivity indicates recent in vivo activation of T cells / T.R. Schlingmann [et al.] // *Cell Immunol*. — 2009. — Vol. 258, № 2. — P. 131–137.
30. Pai, M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. / M. Pai, L.W. Riley, J.M. Colford, Jr. // *Lancet Infect Dis*. — 2004. — Vol. 4, № 12. — P. 761–776.
31. Karam, F. Sensitivity of IFN- γ release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression / F. Karam [et al.] // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3, № 1. — P. e1441.
32. Mandalakas, A.M. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children / A.M. Mandalakas [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. — 2008. — Vol. 12, № 4. — P. 417–423.
33. Aleksandrova, E.N. Novye laboratornye testy osnovannye na opredelenii produkcii interferona-gamma in-vitro v diagnostike latentnoj tuberkuleznoj infekcii u bolnyh revmaticheskimi zabollevaniami pri planirovanii i provedenii lecheniya faktorami nekroza opuholi alfa / E.N. Aleksandrova, M.E. Diatropov, E.L. Nasonov // *Nauchno-prkticheskaya revmatologiya*. — 2010. — T. 48, № 4. — S. 54–59.
34. Zagdyn, Z. Issledovanie antigen stimulirovannoj produkcii interferona ex vivo v perifericheskoj krovi u bolnyh aktivnym tuberkulezom legkih / Z. Zagdyn [i dr.] // *Jurnal Infektologii*. — 2013. — T. 5, № 2. — S. 22–31.
35. Tebruegge, M. Mycobacteria-Specific Cytokine Responses Detect Tuberculosis Infection and Distinguish Latent from Active Tuberculosis / M. Tebruegge [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2015. — Vol. 192, № 4. — P. 485–99.
36. Abate, D. Comparison of cytomegalovirus (CMV) enzyme-linked immunosorbent spot and CMV quantiferon gamma interferon-releasing assays in assessing risk of CMV infection in kidney transplant recipients / D. Abate [et al.] // *J Clin Microbiol*. — 2013. — Vol. 51, № 8. — P. 2501–2507.
37. Giulieri, S. QuantiFERON(R)-CMV assay for the assessment of cytomegalovirus cell-mediated immunity / S. Giulieri, O. Manuel // *Expert Rev Mol Diagn*. — 2011. — Vol. 11, № 1. — P. 17–25.
38. Otani, N. Interferon-gamma release assay: a simple method for detection of varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity / N. Otani, K. Baba, T. Okuno. // *J Immunol Methods*. — 2009. — Vol. 351, № 1–2. — P. 71–74.
39. Terada, K. Varicella-zoster virus-specific, cell-mediated immunity with interferon-gamma release assay after vaccination of college students with no or intermediate IgG antibody response / K. Terada [et al.] // *J Med Virol*. — 2015. — Vol. 87, № 2. — P. 350–356.
40. Schoffelen, T. Diagnosis of Coxiella burnetii Infection: Comparison of a Whole Blood Interferon-Gamma Production Assay and a Coxiella ELISPOT / T. Schoffelen [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 8. — P. e103749.
41. Woolley, I.J. Chlamydia pneumoniae in HIV-infected patients and controls assessed by a novel whole blood interferon-gamma assay, serology and PCR / I.J. Woolley et al. // *Clin Microbiol Infect*. — 2004. — Vol. 10, № 9. — P. 820–825.
42. Singh, O.P. Whole blood assay and visceral leishmaniasis: Challenges and promises / O.P. Singh, S. Sundar // *Immunobiology*. — 2014. — Vol. 219, № 4. — P. 323–328.
43. Chapey, E. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. / E. Chapey [et al.] // *J Clin Microbiol*. — 2010. — Vol. 48, № 1. — P. 41–45.
44. Liu, Z. Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood / Z. Liu [et al.] // *Cytokine*. — 2009. — Vol. 45, № 2. — P. 141–147.
45. Kalyuzhny, A.E. Handbook of ELISPOT: Methods and Protocols. Totova, New Jersey: Humana Press, c2010. 261 p.
46. Maximov, N.L. Protivokorevaya dnk immunizaciya v ehksperimente: immunogennost i bezopasnost. / N.L. Maximov [i dr.] // *Voprosy virusologii*. — 2005. — T. 50, № 1. — S. 4–8.
47. Streeck, H. The role of IFN- γ gamma Elispot assay in HIV vaccine research / H. Streeck, N. Frahm, B.D. Walker // *Nat Protoc*. — 2009. — Vol. 4, № 4. — P. 461–469.
48. Danilenko, A.V. Immunogennye svojstva dnk vakciny kodiruyushchej vich 1 poliehpitopnyj ctl immunogen v sostave attenuirovannogo shtamma salmonella enteritidis e23. / A.V. Danilenko [i dr.] // *Sibirskiy Medicinskiy Jurnal*. — 2009. — T. 24, № 4–1. — S. 50–54.
49. Fournillier, A. A heterologous prime/boost vaccination strategy enhances the immunogenicity of therapeutic vaccines for hepatitis C viru. / A. Fournillier [et al.] // *J Infect Dis*. — 2013. — Vol. 208, № 6. — P. 1008–1019.
50. Masalova, O.V. Kombinirovannoe primenenie nukleotidnyh i aminokislotnyh posledovatel'nostej belka ns3 virusa gepatita C, gena granulocitarno makrofagal'nogo koloniestimuliruyushchego faktora i blokatora regul'yatornyh T kletok inducirovannoj ehffektivnoj immunnij otvet protiv virusa gepatita C / O.V. Masalova [i dr.] // *Molekul'naya Biologiya*. — 2012. — T. 46, № 3. — S. 525–534.
51. Masalova, O.V. Sravnitel'nyj analiz immunnogo otveta na dnk konstrukcii kodiruyushchie nestrukturnye belki virusa gepatita C / O.V. Masalova [i dr.] // *Problemy virusologii*. — 2013. — T. 58, № 2. — S. 21–28.
52. Zhu, F.C. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-

blind, placebo-controlled, phase 1 trial / F.C. Zhu [et al.] // Lancet. — 2015. — Vol. 385, № 9984. — P. 2272–2279.

53. Barmashov, A.E. Ocenka protivopuholevogo immuniteta metodom elispot u bolnyh poluchayushchih dendritnokletochnuyu vakcinu / A.E. Barmashov [i dr.] // Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal. — 2012. — T. 11, № 3. — P. 47–51.

54. Barmashov, A.E. Ocenka specificheskogo protivopuholevogo immuniteta metodom elispot u bolnyh poluchayushchih vakcinu melavak / A.E. Barmashov [i dr.] // Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal. — 2010. — T. 9, № 3. — S. 37–40.

55. Reddy, M. Comparative analysis of lymphocyte activation marker expression and cytokine secretion profile in stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures: an in vitro model to monitor cellular immune function / M. Reddy [et al.] // J Immunol Methods. — 2004. — Vol. 293, № 1–2. — P. 127–42.

56. Lagrelius, M. Cytokine detection by multiplex technology useful for assessing antigen specific cytokine profiles and kinetics in whole blood cultured up to seven days / M. Lagrelius [et al.] // Cytokine. — 2006. — Vol. 33, № 3. — P. 156–165.

57. Billiau, A. Interferon-gamma: a historical perspective / A. Billiau, P. Matthys // Cytokine Growth Factor Rev. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 97–113.

Авторский коллектив:

Луцкий Антон Александрович — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: a.lutskij@niidi.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Лобзин Дмитрий Юрьевич — врач-инфекционист клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им С.М. Кирова; тел.: +7-999-200-24-45, e-mail: dlobzin89@mail.ru

Рао Мартин — PhD, исследователь-постдокторант отдела терапевтической иммунологии (TIM) департамента лабораторной медицины (LABMED) Каролинского университета; тел.: +46-7-621-84-653, e-mail: martin.rao@ki.se

Алексеева Лидия Аркадьевна — руководитель отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Мейерер Маркус Джозеф — MD, PhD, FRCP (Лондон), профессор отдела терапевтической иммунологии (TIM) департамента лабораторной медицины (LABMED) и департамента микробиологии, опухолевой и клеточной биологии Каролинского университета, Центра трансплантации аллогенных стволовых клеток (CAST) Каролинского университетского госпиталя; тел.: +46-8-585-816-23, e-mail: markus.maeurer@ki.se

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, академик РАН, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Лобзин¹, Ф. Де Роза², Е.В. Эсауленко³

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

² Римский университет Ла Сапиенца, Рим, Италия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

National and foreign research of Anaferon Kid: efficacy, safety and experience of application (review)

Yu.V. Lobzin¹, F. De Rosa², E.V. Esaulenko³

¹ Science Research Institute of Children's Infection, Saint-Petersburg, Russia

² Universita' di Roma La Sapienza, Rome, Italy

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Интерес к проблеме острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей не снижается и определяется их широким распространением, принадлежностью в большинстве случаев к «неуправляемым инфекциям» и наличием возрастных ограничений в использовании противовирусных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации делается акцент на использование в клинической практике лекарственных средств отечественного производства. Инновационным препаратом является Анаферон детский, разработанный российской фармацевтической компанией НПФ ООО «Материя Медика Холдинг» и зарегистрированный в России в 2002 г.

Цель обзора – систематизировать и проанализировать отечественные и зарубежные публикации о результатах доклинического и клинического изучения эффективности и безопасности препарата Анаферон детский при ОРВИ, а также других вирусных инфекций.

Метод исследования: поисково-аналитический.

Результаты. В обзоре представлены данные доклинических исследований, которые обосновывают механизм действия препарата на молекулярном уровне, обеспечивающий его сочетанную противовирусную и иммуномодулирующую эффективность. Полученные в эксперименте результаты подтверждены клиническими исследованиями и отражены в многочисленных научных публикациях, включая зарубежные. В обзоре приведен анализ результатов клинических исследований использования препарата у детей при ОРВИ, включая грипп. Доказано, что Анаферон детский значительно снижает продолжительность основных клинических симптомов ОРВИ и гриппа, частоту бактериальных осложнений, хорошо переносится и имеет высокий профиль безопасности. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности Анаферона детского при гриппе по сравнению с Осельтамивиром продемонстрировало клиническую эффективность указанных препаратов. Из многочисленных публикаций следует, что Анаферон детский проявляет противовирусное действие по отношению

Abstract

Interest in acute respiratory viral infections (ARVI) in children does not tend to decrease and is determined by their high prevalence, relatedness to «uncontrollable infections» in most cases and presence of age limits in the use of antiviral drugs. Presently, focus on the use of national drugs is made in the RF clinical practice. An innovative drug Anaferon for children was developed by the Russian pharmaceutical company ООО «NPF «Materia Medica Holding» and registered in Russia in 2002.

The summary purpose is to classify and analyze national and international publications on the results of non-clinical and clinical investigation of Anaferon for children efficacy and safety in ARVI and other viral infections.

Study method: exploratory and analytical.

Results: the summary presents the data of non-clinical studies justifying the drug mechanism of action at molecular level ensuring its combined antiviral and immunomodulating efficacy. The results obtained in the experiment were verified by clinical studies and are reflected in numerous scientific publications including international ones. The summary contains analysis of the results of clinical studies of the drug in children with ARVI including influenza. Anaferon for children was found to reduce duration of the main clinical symptoms of ARVI and influenza, incidence of bacterial complications, it is well-tolerated and has high safety profile. The open-label randomized comparative study of Anaferon for children efficacy and safety vs. Oseltamivir in influenza demonstrated clinical efficacy of these drugs. Numerous publications evidence that Anaferon for children exerts antiviral effect against most viruses causing acute respiratory viral infections as well as herpes viruses, viruses causing intestinal infections and tick-borne encephalitis. The list of scientific publications on the drug consists of approximately 800 references including more than 50 articles in foreign languages, particularly in journals with high citation index.

не только к большинству вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные инфекции, но и к вирусам герпеса, вирусам, вызывающим кишечные инфекции, вирусу клещевого энцефалита. Перечень научных публикаций по препарату составляет около 800 источников, включая более 50 публикаций на иностранных языках, в том числе в журналах с высоким индексом цитируемости.

Ключевые слова: Анаферон детский, ОРВИ, терапия, профилактика, интерферон-гамма.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей не теряют своей актуальности на протяжении десятилетий, несмотря на постоянный поиск новых терапевтических средств и способов профилактики. Это связано как с высокой изменчивостью наиболее часто вызывающих ОРВИ вирусов, так и с особенностями организма ребенка. Несомненным приоритетом для лечащего врача при доказанной эффективности фармакологического препарата является хорошо исследованная безопасность. В педиатрической практике данному аспекту уделяется особое значение. Согласно действующей процедуре регистрации лекарственных средств на территории Российской Федерации, до регистрации и при выходе на рынок лекарственные препараты проходят цикл изучения безопасности и эффективности в доклинических и клинических исследованиях. В дальнейшем изучение препарата продолжается в ходе пострегистрационных (маркетинговых) исследований, а также в условиях реальной клинической практики. Очевидно, ценным является наличие публикаций о полученных результатах клинических исследований, а также исследований отечественных препаратов за пределами России. В данном контексте среди множества аллопатических терапевтических и профилактических средств, обращает на себя внимание инновационный российский лекарственный препарат Анаферон детский.

Анаферон детский содержит аффинно очищенные антитела (АТ) к гамма-интерферону (ИФН- γ) человека в релиз-активной (РА) форме [1]. Препарат обладает сочетанным противовирусным и иммуномодулирующим действием при профилактическом и лечебном использовании без риска развития резистентности [2]. Рекомендованный спектр применения препарата достаточно широк. В первую очередь, это терапия и профилактика ОРВИ: гриппа, парагриппа, аденовирусной инфекции, респираторно-синцитиальной инфекции (РСВ) [1, 3–25].

Учитывая стабильно высокую заболеваемость в последние годы и отсутствие средств этиотропной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии, особо значима возможность эф-

Key words: Anaferon Kid, ARVI, treatment, prevention, interferon-gamma.

фективного использования Анаферона детского в комплексной терапии и профилактике заболеваний, вызванных энтеро-, рота-, корона-, калицивирусами.

Цель исследования — систематизация и анализ отечественных и зарубежных публикаций о результатах доклинического и клинического изучения эффективности и безопасности Анаферона детского при ОРВИ.

Сегодня существует доказательная база по исследованиям Анаферона детского. Перечень научных публикаций по препарату обширен и составляет около 800 источников, включая более 50 статей на иностранных языках, в том числе данные выполненных за рубежом доклинических и клинических исследований [1]. В настоящий обзор включены наиболее значимые, с точки зрения практической медицины, данные. Результаты, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований Анаферона детского, представлены в отечественной и зарубежной печати, включая журналы с высоким международным индексом цитируемости/импакт-фактором, такие как «Antiviral Research», «PLoS ONE», «Антибиотики и химиотерапия», «Успехи физиологических наук», «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» [1, 4–8]. Отчеты исследований доступны на крупнейших научных интернет-ресурсах, включая Кокрановскую библиотеку, где индексируются 12 публикаций, посвященных Анаферону детскому [9], Национальную библиотеку американского конгресса (PubMed), где представлено 14 публикаций [10], а также сайт ведущего мирового поставщика актуальной научной медицинской информации www.elsevier.com [5]. Информация о ряде клинических исследований компании-производителя Анаферона детского ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» размещена не только на сайте Министерства здравоохранения РФ, но и на сайте ClinicalTrials.gov Американского национального института здоровья, представляющего собой реестр и базу данных результатов клинических исследований, проводимых в мире. Так, например, на данном ресурсе доступны данные о стартовавшем в 2014 г. международном мультицентровом двой-

ном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном параллельногрупповом клиническом исследовании эффективности Анаферона детского в лечении гриппа и ОРВИ у детей [11].

Анаферон детский прошел полный цикл стандартных доклинических исследований, согласно нормативным документам Европейского союза (CPMP/ICH/140/95, Note for Guidance on the need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals) и Российской Федерации («Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»), подтверждающих его высокую безопасность. Изучение острой и хронической токсичности, а также исследования генотоксичности, репродуктивной токсичности и аллергизирующих свойств показало отсутствие повреждающего и мутагенного действия препарата. Он не вызывает хромосомных aberrаций и генных мутаций. Более того, в эксперименте установлены антимуtagenные свойства Анаферона детского [12, 13].

Все доклинические исследования по Анаферону детскому проведены в специализированных научно-исследовательских лабораториях и центрах, сертифицированных на проведение данных исследований. Компания-разработчик и производитель Анаферона детского использует в доклинических исследованиях только общепринятые и стандартизированные модели и методики, регламентированные действующими в нашей стране и за рубежом нормативными актами и руководствами, включая рекомендации GLP [26].

К настоящему времени проведено более 30 исследований *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* в России, Франции, США, Бельгии, Нидерландах [1]. Изучение Анаферона детского проводилось в ведущих научных центрах России: ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН, ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» РАМН. Кроме того, препарат испытан в ряде исследовательских центров за рубежом: Институт антивирусных исследований Государственного университета штата Юта (Логан, США), «APcis» (Майсон-Альфорт, Франция), «Euroscreen FAST» (Госселье, Бельгия), «U-Cytech bioscience» (Нидерланды) [8].

В доклинических исследованиях установлен молекулярный механизм действия Анаферона детского. В основе фармакологической активности препарата лежит его способность регулировать функциональную активность и продукцию эндогенных интерферонов, в том числе через влияние на взаимодействие ИФН- γ с его рецептором (CD-119), что является ключевым звеном в механизме действия препарата [6, 7]. Известно, что ИФН- γ имеет два основных рецептор-связывающих доме-

на, локализованных в N- и C-концевых фрагментах цитокина. Противовирусная активность реализуется преимущественно на C-конце молекулы, а для реализации биологических эффектов ИФН- γ важен процесс его димеризации [27]. В ходе экспериментального изучения в Отделе структурной биологии Университета Питтсбурга (США) с использованием метода двухмерной спектроскопии, проведенной на фоне ядерно-магнитно-резонансного (ЯМР) исследования молекул ИФН- γ , установлено, что РА АТ к ИФН- γ приводили к расширению ЯМР спектра ИФН- γ . Данный эффект свидетельствует об изменении общей динамики молекулы, а изменения химического сдвига наблюдались для аминокислотных остатков C-концевого фрагмента молекулы ИФН- γ , участвующих в формировании димера ИФН- γ и отвечающих за биологическую активность молекулы ИФН- γ [6, 8].

В других доклинических исследованиях доказано влияние РА АТ к ИФН- γ на повышение аффинности рецепторов к ИФН- γ . В серии экспериментов компании «Euroscreen FAST» (Бельгия) было доказано прямое участие лиганд-рецепторного взаимодействия в механизме действия РА АТ к ИФН- γ — они повышают уровень ИФН- γ , связавшегося со своим рецептором, более чем на 50% от исходного уровня, что подтверждает не только специфичность действия Анаферона детского, но и доказывает прямое участие рецепторов к ИФН- γ в механизме действия препарата [6, 8]. Полученные результаты по изучению ключевого звена механизма действия препарата — способность улучшать лиганд-рецепторные взаимодействия ИФН- γ с рецептором к ИФН- γ через конформационные изменения молекулы ИФН- γ — опубликованы в интернациональной работе ученых России, Украины и Великобритании в международном журнале «PLoS ONE» [4].

Фармакологической мишенью Анаферона детского является ИФН- γ и его рецептор, а мишенью иммуностропной активности — клетки иммунной системы, чувствительные к действию эндогенного ИФН- γ . В ходе исследований показано разностороннее модулирующее влияние препарата на гуморальное и клеточное звенья иммунной системы. Он способен стимулировать продукцию не только самого ИФН- γ , но и ряда функционально сопряженных с ним интерлейкинов (ИЛ), вырабатываемых макрофагами — ИЛ-1, Т-хелперами I типа — ИЛ-2 и Т-хелперами II типа — ИЛ-4, ИЛ-10. Это объясняет способность Анаферона детского стимулировать клеточный и гуморальный иммунный ответ, а также усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов [1, 6, 14]. Регулирующее влияние Анаферона детского на иммунную систему имеет большое значение, поскольку частота большинства вирусных и бактериальных

инфекций связана с нарушением защитных функций и снижением иммунологической реактивности организма.

Доказанные в ходе экспериментальных и клинических исследований повышение экспрессии ИФН- γ , ИФН- α/β и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), улучшение лиганд-рецепторного взаимодействия ИФН, нормализация концентрации и функциональной активности естественных антител к ИФН- γ под действием Анаферона детского обуславливают эффективную противовирусную защиту без риска развития резистентности в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ и различных штаммов вируса гриппа, включая высокопатогенные [4, 6].

Анаферон детский действует избирательно. Его влияние на естественную продукцию интерферонов возможно только в присутствии вируса. В доклинических («U-Cytech bioscience», Нидерланды, «Cellular Technology Limited», США) и клинических исследованиях, установлено, что РА АТ к ИФН- γ повышают уровень индуцированной продукции ИФН- γ в присутствии вируса и в период разгара вирусной инфекции. Влияя на систему ИФН как индуктор интерферонов ($-\gamma$ и $-\alpha/\beta$) избирательного действия, Анаферон детский является модификатором естественной активности ИФН- γ и его рецептора [1, 6, 14–16].

Полученные в эксперименте результаты подтверждены клиническими исследованиями и отражены в научных публикациях, включая зарубежные [1, 3, 5, 14].

За период 2002–2014 гг. проведена серия пострегистрационных и инициативных контролируемых, в том числе многоцентровых и с двойным слепым плацебо контролем, рандомизированных клинических исследований, в ходе которых продемонстрирована противовирусная терапевтическая и профилактическая эффективность и безопасность Анаферона детского при гриппе и других ОРВИ у детей в возрасте старше одного месяца. За указанный период в клинических исследованиях Анаферона детского приняло участие более 14 000 детей. Клинические исследования эффективности и безопасности препарата проведены в более чем 50 ведущих научно-исследовательских учреждениях в 40 городах России, стран СНГ, Вьетнама [14].

Анаферон детский более 10 лет успешно используется в реальной клинической практике по профилактике и лечению ОРВИ и гриппа, кишечных и герпес-вирусных инфекций, нейройнфекций, инфекционных заболеваний дыхательной системы вирусно-бактериальной природы и комплексной терапии бактериальных инфекций. В настоящее время Анаферон детский зарегистрирован и применяется в 15 странах: Азербайджан, Армения, Белоруссия, Вьетнам, Грузия, Казахстан,

Камбоджа, Кыргызстан, Мексика, Молдова, Монголия, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украина. Производство препарата соответствует международным требованиям, предприятие имеет Российский/межгосударственный (ISO 9001-2011) и Европейский/GMP сертификаты, в том числе GMP-сертификаты, выданные экспертами из Словакии и Украины [1].

Соответственно, и международный опыт применения и изучения эффективности и безопасности Анаферона детского при ОРВИ представлен странами ближнего и дальнего зарубежья. Например, в Национальном детском госпитале (№ 18/879, Ла Танх роуд, Донг Да Дистрикт, Ханой, Вьетнам) проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности Анаферона детского в терапии ОРВИ в параллельных группах с участием 100 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Результаты были представлены на XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», в докладе профессора Ле Ти Ми Хуонг на тему «Результаты международного рандомизированного контролируемого клинического исследования эффективности Анаферона детского» [17]. Пациенты были рандомизированы в две группы – 1 группа (основная), получавшая Анаферон детский по лечебной схеме и симптоматическую терапию в соответствии с протоколом учреждения, включающим жаропонижающие средства при температуре более 38,5°C, назальную гигиену, дезинтоксикационную терапию; 2 группа (сравнения) получала только симптоматическую терапию. При угрозе бактериальной инфекции (повышение уровня лейкоцитов более $12 \times 10^9/\text{л}$ и С-реактивного белка более 6 мг/л) пациенты обеих групп получали антибиотик. Следует отметить, что дизайн исследования исключал прием жаропонижающих средств в первые два часа от начала терапии ОРВИ. У всех пациентов была проведена идентификация возбудителя с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявлено следующее распределение пациентов по этиологическому фактору: по 32% составили дети с риновирусной инфекцией и гриппом А и В, у 27% пациентов выявлен респираторно-синцитиальный вирус, у 6% пациентов – аденовирусная инфекция, у 3% пациентов – парагрипп. На фоне терапии Анафероном детским отмечена меньшая выраженность основных клинических симптомов – лихорадки и кашля ($p < 0,05$), заложенности носа и ринореи ($p < 0,01$) – с их достоверно более быстрым разрешением по сравнению с контрольной группой. Продолжительность ОРВИ составила $3,9 \pm 0,24$ дня в основной группе и $5,7 \pm 0,28$ дня в контрольной ($p < 0,05$). Помимо клинического обследования, всем пациентам дважды – до начала

приема препаратов и на пике активной терапии (через три дня от начала лечения) — определялись уровни ИФН- α , - β и - γ . Установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровней ИФН- α и - γ в основной группе на 3-й день приема Анаферона детского, а также достоверные различия в уровнях цитокинов между группами на 3-й день терапии. Уровни ИФН- α , - β и - γ были в среднем в 1,4–1,8 раза выше в основной группе по сравнению с контрольной. Полученные в исследовании данные подтвердили эффективность Анаферона детского при лечении ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), парагриппа, адено- и риновирусами, РСВ. Кроме того, использование Анаферона детского у детей с ОРВИ снижало риск развития бактериальных осложнений и потребность в назначении антибиотиков. Отмечено, что Анаферон детский обладает хорошим профилем безопасности.

Результаты исследования эффективности и безопасности Анаферона детского в России и за рубежом широко представлены на ведущих зарубежных научных форумах. С 2002 г. результаты исследований были доложены на 20 международных конгрессах, конференциях и других научных мероприятиях в более чем 30 сообщениях, включая публикации в материалах форумов, вербальные доклады и участие в постерных сессиях [1, 14, 16, 18–24]. Только в 2013–2014 гг. результаты по исследованию Анаферона детского были представлены в 9 докладах и публикациях на 5 наиболее значимых зарубежных международных научных форумах: Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Берлин, ФРГ, 2013 г.) [15], 31-м Европейском конгрессе по детским инфекционным болезням (Милан, Италия, 2013 г.) [18–21], 27-м Всемирном конгрессе по педиатрии (Мельбурн, Австралия, 2013 г.) [16], Конгрессе Европейского Респираторного общества (Барселона, Испания, 2013 г.) [22], 17-м Всемирном конгрессе по общей и клинической фармакологии (Кейптаун, ЮАР, 2014 г.) [3]. Важным событием является доклад о феномене релиз-активности и препаратах, созданных на основе РА АТ, включая Анаферон детский на 3-й Международной конференции по клинической и клеточной иммунологии (США, 2014 г.) [23].

Наличие в доказательной базе Анаферона детского ряда многоцентровых, двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований с высоким уровнем доказательности позволяет использовать для обобщения и анализа их результатов с помощью такого инструмента доказательной медицины, как мета-анализ, обеспечивающего наивысший уровень доказательности полученных данных. Так, например, доклад на 27-м Всемирном конгрессе по педиатрии содержал именно результаты мета-анализа трех многоцентровых двойных слепых плацебо-контролиру-

емых рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности Анаферона детского в лечении гриппа и ОРВИ, проведенных в 2009–2012 гг. с участием 489 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Установлено, что частота вирусывыделения на 3-й день заболевания была достоверно ниже в группе детей, получавших Анаферон детский, и составляла 18% по сравнению с группой плацебо, где данный показатель составил 59% ($p < 0,05$). По данным мета-анализа, прием Анаферона детского статистически значимо по сравнению с плацебо сокращал интенсивность и длительность лихорадки, и продолжительность ОРВИ в среднем на 2 дня ($p < 0,05$). Кроме того, прием препарата способствовал снижению выраженности и продолжительности интоксикационного и катарального синдромов, снижал частоту развития осложнений, которая составила 5% при приеме препарата и 18% при использовании плацебо ($p < 0,05$). Согласно включенным в мета-анализ исследованиям, эффективность Анаферона детского была связана с его доказанным действием на продукцию лимфоцитами периферической крови таких цитокинов, как ИФН- α , - β , - γ , в присутствии тестовых вирусов и митогена. Также отмечено отсутствие данных о нежелательных явлениях, совместимость препарата с симптоматическими и антибактериальными средствами и отсутствие гипореактивности системы ИФН, типичной при применении других индукторов ИФН [16].

На Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням в Берлине были представлены результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности Анаферона детского при гриппе по сравнению с Осельтамивиром. Исследование проведено в параллельных группах у детей в возрасте от 1 до 12 лет при гриппе в сезоне 2012–2013 гг. В течение 5 дней пациенты основной группы получали Анаферон детский по лечебной схеме, в группе сравнения — Осельтамивир. Обе группы были сопоставимы по социально-демографическим, эпидемиологическим, клиническим и лабораторным исходным характеристикам. Установлено, что 75% детей имели вирус гриппа А (H1N1; $n = 32$; H1N1pdm09; $n = 28$) и 25% — вирус гриппа В ($n = 20$). Всем пациентам с использованием ПЦР ежедневно, начиная с момента старта терапии и далее каждый день в течение 5 дней определялось вирусывыделение, а также оценивалась митоген-индуцированная продукция ИФН- γ и - α на 1-й, 2-й, 3-й и 7-й день терапии. Доля пациентов с вирусывыделением в основной и контрольной группах была сопоставима и постепенно уменьшалась к 5-му дню до 2,2% в группе Анаферона детского и 2,9% в группе Осельтамивира. По сравнению с исходным уровнем, продукция ИФН- γ на фоне приема Анаферона детского была увеличена уже в первые сутки

терапии на 48%; во вторые — на 250%; в третьи — на 290% и на седьмые сутки — на 110%. Аналогичная динамика прослеживалась и для ИФН- α — повышение на 160%; 240%; 140% и 90% соответственно на 1-е, 2-е, 3-и и 7-е сутки терапии. В группе Осельтамивира не отмечалось каких-либо существенных изменений в концентрациях ИФН- γ и - α . Учитывая представленные данные, становится очевидным, что противовирусная эффективность Анаферона детского ассоциирована с повышенной продукцией ИФН- γ и - α и клинически сопоставима с Осельтамивиром [15].

Полученные результаты подтверждаются экспериментальными данными по противовирусному действию Анаферона детского в отношении гриппа и других ОРВИ за счет конформационного изменения молекул ИФН- γ и его рецептора [28]. На фоне активации продукции ИФН под действием вируса и развившегося инфекционного процесса, Анаферон детский обеспечивает усиление продукции ИФН- γ и - α и рецепции ИФН- γ . Клинически доказано, что в период разгара вирусной инфекции большее количество молекул ИФН- γ быстрее связывается с активированными рецепторами и успешнее реализует свои биологические функции [14, 28]. По мере элиминации вируса и наступления реконвалесценции уровень сывороточных ИФН снижается, т.к. организм перестает активно их продуцировать вследствие включения естественных регуляторных механизмов, в то время как Анаферон детский поддерживает на более высоком уровне по сравнению с плацебо способность клеток к продукции ИФН- α и - γ , которая отражает функциональные возможности системы ИФН и проявляется при повторном контакте с вирусом [28, 29]. Данный параметр определяется при изучении интерферонового статуса как показатель индуцированной продукции ИФН [30]. Анаферон детский не нарушает механизм регуляции продукции ИФН и не влияет на его синтез и секрецию в отсутствие вируса. Поэтому в период реконвалесценции и при профилактическом приеме здоровыми детьми Анаферон детский активирует лишь те пороговые количества молекул ИФН- γ , которые производятся иммунокомпетентными клетками организма даже в здоровом состоянии, а также рецепторы к ИФН- γ . Активированные молекулы и рецепторы полноценно выполняют свои базовые биологические функции и повышают готовность организма к ответу на инфекцию, что и объясняет способность Анаферона детского профилактировать ОРВИ, включая развитие супер- и реинфекции [14]. Избирательное действие Анаферона детского обеспечивает максимально близкий к физиологичному характер реакций организма на вирусную инфекцию и не предполагает развития гиперстимуляции и ее последствий, а также

предотвращает формирование гипореактивности системы ИФН [14, 29].

Одна из значимых проблем педиатрической практики — ОРВИ у детей с бронхиальной астмой (БА) [22]. Именно данной проблеме были посвящены доклады на Конгрессе Европейского Респираторного общества в Барселоне. В них были представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности применения Анаферона детского в течение 3 месяцев для профилактики ОРВИ и вирус-индуцированных обострений БА и терапии ОРВИ у 200 детей в возрасте от 1 года до 5 лет с легкой и среднетяжелой БА продолжительностью более 6 месяцев. Пациенты получали препарат в профилактическом режиме, при возникновении эпизода ОРВИ осуществлялся переход на прием Анаферона детского по лечебной схеме. Аналогичные режимы были использованы в группе плацебо. Установлено, что Анаферон детский приводит к снижению заболеваемости и частоты повторных эпизодов ОРВИ более чем в 2 раза и вирус-индуцированных обострений у детей с БА. За период наблюдения в группе Анаферона детского наблюдалось 60 случаев ОРВИ, из них 45% сопровождалась обострением БА. В группе плацебо было зафиксировано 132 случая ОРВИ, и в 88,6% случаев они провоцировали обострение БА ($p < 0,001$). Показано, что при ОРВИ у детей с БА прием Анаферона детского способствует значительному сокращению продолжительности основных симптомов заболевания — облегчение всех симптомов ОРВИ (лихорадка, интоксикация, катаральные симптомы) у пациентов группы Анаферона детского наступало значительно раньше, составив $5,5 \pm 0,9$ дней, по сравнению с группой плацебо — $9,4 \pm 1,1$ дня ($p < 0,05$). Авторами отмечено отсутствие снижения эффективности Анаферона детского в лечении рецидивов ОРВИ у детей с БА, которые недавно получили препарат для лечебных целей. Данное исследование продемонстрировало, что многократное использование Анаферона детского в профилактическом и терапевтическом режимах хорошо переносится и также способствует сокращению продолжительности вирус-индуцированных обострений БА.

В четырех докладах, представленных на 31-м Европейском конгрессе по детским инфекционным болезням, приведены доказательства эффективности и безопасности Анаферона детского в терапии и профилактике рекуррентных ОРВИ в детском возрасте [18, 19], а также для лечения острых гастроэнтеритов у детей и профилактики распространения нозокомиальных инфекций в детских стационарах [20, 21]. В двух докладах были освещены результаты открытого сравнительного проспективного двухцентрового клинического исследования Анаферона детского в лечении рекуррентных ОРВИ

в параллельных группах с участием 141 ребенка в возрасте от 1 до 5 лет, посещающего дошкольные учреждения. Установлено, что профилактическое применение Анаферона детского способствовало снижению частоты заболеваемости ОРВИ в 2 раза по сравнению с плацебо. Также продемонстрировано снижение продолжительности заболевания в среднем на 4,7 дня и сохранение эффективности препарата при повторном использовании. Еще два доклада представляли результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования с участием 86 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, посвященного изучению эффективности и безопасности Анаферона детского в лечении острых гастроэнтеритов и профилактики нозокомиальных инфекций у детей, получающих лечение в условиях детского инфекционного стационара. Установлено, что Анаферон детский способствует более быстрому разрешению симптомов острого ротавирусного гастроэнтерита с нормализацией стула к 4-му дню в 74% случаев по сравнению с группой плацебо (48%) и элиминаций ротавируса. Также показано, что использование препарата предупреждает внутрибольничную кросс-контаминацию гастроинтестинальных инфекций у детей.

Ряд посвященных Анаферону детскому материалам зарубежных конгрессов и конференций доступен на таких широко используемых врачами интернет-ресурсах, как Кокрановская библиотека [9], сайт Doctor's Guide Publishing – справочный ресурс для врачей, созданный для предоставления научных данных для эффективной помощи пациентам [25]. Например, в настоящее время в публикации на сайте Кокрановской библиотеки размещены представленные на 17-м Всемирном конгрессе по общей и клинической фармакологии обобщенные результаты доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности Анаферона детского при гриппе [3]. Авторами были проанализированы данные проведенных в России, Европе и США за последние 10 лет исследований по эффективности и безопасности использования препарата при гриппе. Важными представляются результаты, демонстрирующие эффективность Анаферона детского в отношении различных штаммов вируса гриппа – А/Н3N8, А/Н3N2, А/Н5N1, А/Н1N1v. В эксперименте продемонстрировано снижение смертности инфицированных животных в 2–4 раза по сравнению с контролем и концентрации вируса в пораженных тканях с сопоставимой с Осельтамивиром (в дозах 4–25 мг/кг/день) эффективностью. Установлено, что Анаферон детский ограничивает размеры очагов гриппозной пневмонии, снижает степень деструктивных и инфильтративных процессов в легких.

Заключение

Существующая база опубликованных за рубежом доклинических и клинических данных об эффективности и безопасности применения Анаферона детского при ОРВИ включает как отечественные, так и зарубежные исследования. Результаты проведенных за рубежом исследований подтверждают и дополняют отечественные данные экспериментальных и клинических исследований. Доказана эффективность и безопасность Анаферона детского для профилактики и лечения гриппа, включая вызванный вирусом гриппа А/Н1N1, А/Н3N2, В, и других ОРВИ (РСВ, парагрипп, аденовирусная инфекция и др.), а также острых вирусных гастроэнтеритов у детей в возрасте от 1 мес.

Анаферон детский значительно снижает продолжительность основных клинических симптомов ОРВИ и гриппа, частоту бактериальных осложнений, хорошо переносится и имеет высокий профиль безопасности. В ходе клинических исследований продемонстрировано отсутствие нежелательных явлений и полная совместимость с другими препаратами. Отсутствие риска формирования резистентных штаммов вирусов и истощающего влияния на систему ИФН и иммунную систему дает возможность многократного применения препарата с сохранением эффективности, что особенно важно у детей с рекуррентными инфекциями и для продолжительной профилактики вирусных инфекций.

Литература

1. Кондюрина, Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации / Е.Г. Кондюрина // Практика педиатра. – Февраль, 2015. – С. 56–63.
2. Инструкция к препарату Анаферон детский [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=12137&t=&isOld=1>.
3. Tarasov S, Gorbunov E, Myslivets M, Rodionova N, Epstein O. Novel antibody-based biotechnological approach of influenza management: Summary of preclinical and clinical studies // Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2014; 115: 230.
4. GavriloVA ES, Bobrovnik SA, Sherriff G, Myslivets AA, Tarasov SA, Epstein OI. Novel Approach to Activity Evaluation for Release-Active Forms of Anti-Interferon-Gamma Antibodies Based on Enzyme-Linked Immunoassay. PLoS ONE. 2014; 9 (5): 1-9.
5. Tarasov SA, Zarubaev VV, Gorbunov EA. et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. Antiviral Res. 2012; 93(2): 219-224.
6. Жавберт, Е.С. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского / Е.С. Жавберт, Ю.Л. Дугина, О.И. Эпштейн // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 5–6(58). – С. 17–23.
7. Эпштейн, О.И. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. / О.И. Эпштейн, М.Б. Штарк, А.М. Дыгай и др. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 226 с.
8. Эпштейн, О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств / О.И. Эпштейн // Бюл. экпер. биол. и мед. – 2012. – Т.154, № 7. – С. 62–67.

9. Интернет-ресурс: URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>.

10. Интернет-ресурс: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=anaferon+pediatric>

11. Интернет-ресурс: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=materia+medica+holding&Search=Search>.

12. Воронова, О.Л. Исследование мутагенных свойств лекарственных препаратов, содержащих сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам функций / О.Л. Воронова, О.П. Рогозина // VI международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств». — М. — 2007. — С. 38–39.

13. Малахов, А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы) / А.Б. Малахов // Поликлиника. — 2014. — № 6. — С. 1–5.

14. Волков, И.К. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей / И.К. Волков, Н.А. Геппе // Трудный пациент. — 2014. — Т. 12, № 5. — С. 10–16.

15. Lobzin Y, Volzhanin VM, Babachenko IV. Antiviral efficacy and interferon inducing activity of the release-active antibodies to interferon-gamma in children with influenza: results of randomized comparative (vs oseltamivir) parallel-group clinical study, season 2012-2013//European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — Berlin, Germany: April 27-30, 2013. — LB2955.

16. Andrianova E, Zak M. The efficacy and safety of use of anaferon for children in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children//International congress of pediatrics (ICP). — Melbourne, Australia: August 24-29, 2013. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.abstractserver.com/esp2013/planner/>.

17. Кулагина, Ю. Детский анаферон — 10 лет успеха / Ю. Кулагина // Медицинский вестник. — 2013. — № 13–14 (626–627). — С.16.

18. Zaplatnikov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/734.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov".

19. Zaplatnikov A. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. — [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1156.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov

20. Gorelov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention of the nosocomial gastrointestinal infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. — [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1143.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov".

21. Gorelov A., Ploskireva A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of acute gastroenteritis in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. — [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/592.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov".

22. Kondurina E., Elkina T., Zelenskaya V., Timinskaia N., M. Shably M. Prevention of the recurrent acute respiratory

viral infections and virus-induced exacerbation of bronchial asthma in children. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.erscongress2013.org/images/pdf/ERS_Final_programme_Barcelona.pdf.

23. Gavrilova E., Gorbunov E., Borshcheva A., Guryanova N., Tarasov S. Application of drugs based on release-active antibodies as immunotherapy agents//J. of Clinical & Cellular Immunology. 2014; 5 (5): 62.

24. Marteushev AV, Sherstoboyev EYu, Sergeeva SA, Belskiy YuP, Dygai AM, Goldberg ED, Epshtein OI. Ultralow doses of antibodies to interferon gamma (ULD anti-IFN) as a novel immunomodulator//Pharmacologist, XIV World Congress of Pharmacology The New Century of Pharmacology, Abstract Volume, July 7–12, 2002 Moscone Convention Center San Francisco California. 2002; 44 (2) (Suppl.1): A 240

25. Интернет-ресурс: URL:http://www.docguide.com/search/apachesolr_search/anaferon

26. Интернет-ресурс: URL: <http://gostbase.ru/>.

27. Киселев, О.И. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, Э.Г. Деева. — М.: Димитрейд График Групп, 2007. — 348 с.

28. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. академика РАН Д.К. Львова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 1200 с.

29. Романцов, М.Г. Респираторные заболевания у часто болеющих детей: настольный справочник врача / М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова, Ф.И. Ершов; под ред. Ф.И. Ершова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 160 с.

30. Григорян С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонов статуса / С.С. Григорян, Ф.И. Ершов // Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. — М., 1996. — С. 147–155.

References

1. Kondurina E.G. Practica pediatra. 2015: 56-63 (in Russian).

2. Instrukcija k preparatu Anaferon detskij [Elektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=12137&t=&isOld=1>. (in Russian).

3. Tarasov S, Gorbunov E, Myslivets M, Rodionova N, Epshtein O. Novel antibody-based biotechnological approach of influenza management: Summary of preclinical and clinical studies//Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2014; 115: 230.

4. Gavrilova ES, Bobrovnik SA, Sherriff G, Myslivets AA, Tarasov SA, Epstein OI. Novel Approach to Activity Evaluation for Release-Active Forms of Anti-Interferon-Gamma Antibodies Based on Enzyme-Linked Immunoassay. PLoS ONE. 2014; 9 (5): 1-9.

5. Tarasov SA, Zarubaev VV, Gorbunov EA. et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. Antiviral. Res. 2012; 93(2): 219-224.

6. Zhavbert, E.S., Dugina Ju.L., Jepshtejn O.I. Antibiotiki i himioterapija. 2013; 5-6(58): 17-23 (in Russian).

7. Jepshtejn O.I., Shtark M.B., Dygai A.M. i dr. Farmakologija sverhmalyh doz antitel k jendogennym reguljatoram funkcij. M.: Izd-vo RAMN; 2005: 226 s (in Russian).

8. Jepshtejn O.I. Bjul. jeksper. biol. i med. 2012; 154 (7): 62-67 (in Russian).

9. Internet-resurs: URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>

10. Internet-resurs: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=anaferon+pediatric>

11. Internet-resurs: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=materia+medica+holding&Search=Search>.
12. Voronova OL, Rogozina OP. Issledovanie mutagennyh svoystv lekarstvennyh preparatov, soderzhashhih sverhmalye dozy antitel k jendogennym reguljatoram funkcij. V: Materialy VI mezhdunarodnoj konferencii «Klinicheskie issledovanija lekarstvennyh sredstv». M.; 2007. p. 38-39 (in Russian).
13. Malahov, A.B. Poliklinika. 2014; 6: 1-5 (in Russian).
14. Volkov, I.K. Trudnyj pacient. 2014; 12(5): 10-16 (in Russian).
15. Lobzin Y, Volzhanin VM, Babachenko IV. Antiviral efficacy and interferon inducing activity of the release-active antibodies to interferon-gamma in children with influenza: results of randomized comparative (vs oseltamivir) parallel-group clinical study, season 2012-2013//European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — Berlin, Germany: April 27-30, 2013. — LB2955.
16. Andrianova E, Zak M. The efficacy and safety of use of anaferon for children in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children//International congress of pediatrics (ICP). — Melbourne, Australia: August 24-29, 2013. [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <http://www.abstractserver.com/esp2013/planner/>.
17. Kuligina, Ju. Medicinskij vestnik. 2013; 13-14 (626-627):16 (in Russian).
18. Zaplatnikov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/734.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov.
19. Zaplatnikov A. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. - [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://w3.kenes-roup.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1156.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov.
20. Gorelov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention of the nosocomial gastrointestinal infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. - [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa:http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1143.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov.
21. Gorelov A., Ploskireva A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of acute gastroenteritis in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. -[Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/592.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov.
22. Kondiurina E., Elkina T., Zelenskaya V., Timinskaia N., M. Shably M. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections and virus-induced exacerbation of bronchial asthma in children. [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://www.erscongress2013.org/images/pdf/ERS_Final_programme_Barcelona.pdf.
23. Gavrilova E., Gorbunov E., Borshcheva A., Guryanova N., Tarasov S. Application of drugs based on release-active antibodies as immunotherapy agents//J. of Clinical & Cellular Immunology. 2014; 5 (5): 62.
24. Marteushev AV, Sherstoboyev EYu, Sergeeva SA, Belskiy YuP, Dygai AM, Goldberg ED, Epshtein OI. Ultralow doses of antibodies to interferon gamma (ULD anti-IFN) as a novel immunomodulator//Pharmacologist, XIV World Congress of Pharmacology The New Century of Pharmacology, Abstract Volume, July 7 – 12, 2002 Moscone Convention Center San Francisco California. 2002; 44 (2) (Suppl.1): A 240
25. Internet-resurs: URL:http://www.docguide.com/search/apachesolr_search/anaferon
26. Internet-resurs: URL: <http://gostbase.ru/>.
27. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva Je.G. Interferon-gamma: novyj citokin v klinicheskoj praktike. Ingaron. M.: Dimitrejd Grafik Grupp; 2007: 348 s. (in Russian).
28. Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infekcii cheloveka i zhivotnyh / Pod red. akademika RAN D.K. L'vova. — M.: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2013: 1200 s. (in Russian).
29. Romancov M.G., Mel'nikova IJu., Ershov F.I. Respiratornye zabojevanija u chasto bolejušhijh detej: nastol'nyj spravochnik vracha. M.: GJeOTAR-Media; 2015: 160 s. (in Russian).
30. Grigorjan S.S., Ershov F.I. Metodicheskie principy opredelenija interferonovogo statusa. V kn.: Ershov F.I. Sistema interferona v norme i pri patologii. M.; 1996: S. 147 – 155 (in Russian).

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Де Роза Франко — профессор Римского университета Ла Сапиенца, действительный иностранный академик РАН, профессор; тел.: +39-334-222-80-43

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

ДИНАМИКА УРОВНЯ НЕОПТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ГЕРПЕСОМ

А.Л. Якубенко¹, А.А. Яковлев^{1,2}, В.Б. Мусатов^{1,2}, З.Н. Кинго²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

The dynamics of neopterin level in patients with herpes zoster

A.L. Yakubenko¹, A.A. Yakovlev^{1,2}, V.B. Musatov^{1,2}, Z.N. Kingo²

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Неоптерин является специфическим маркером активации клеточного и моноцитарно-макрофагального звеньев иммунной системы. Связь уровня сывороточного неоптерина с особенностями клинического течения опоясывающего герпеса не известна.

Цель: изучить концентрацию сывороточного неоптерина у больных опоясывающим герпесом.

Материалы и методы: в исследование были включены 55 пациентов с клинической картиной опоясывающего герпеса (30 ВИЧ-позитивных, 25 – с отрицательным ВИЧ-статусом). Трижды за период наблюдения измерялся уровень неоптерина в сыворотке крови (до начала лечения ацикловиром, на 3-й день лечения и после заживления высыпаний). Оценивались клиническое течение опоясывающего герпеса и динамика лабораторных показателей.

Результаты: было установлено, что уровень неоптерина повышен у всех больных с опоясывающим герпесом. В динамике лечения ацикловиром концентрация неоптерина достоверно снижалась (с 30(17;32) до 12(11;27) нмоль/л ($p=0,0000001$), но оставалась выше нормальных значений к моменту заживления высыпаний у большинства пациентов. Уровень неоптерина до начала и после окончания курса лечения не различался в зависимости от ВИЧ-статуса. Только на третий день наблюдения концентрация неоптерина была несколько выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что отражает изменённую реактивность иммунной системы в данной группе больных. У пациентов с варицелла зостер вiremией содержание неоптерина на третий день лечения ацикловиром было выше по сравнению с больными без вiremии (23,5(12,7;30,0) и 12(4,2;24,5) нмоль/л соответственно, $p=0,037$).

Заключение: полученные данные свидетельствуют, что динамика уровня сывороточного неоптерина может служить показателем эффективности иммунного ответа при опоясывающем герпесе.

Ключевые слова: неоптерин, герпес зостер, ВИЧ-инфекция, вирус варицелла зостер.

Введение

Опоясывающий герпес (ОГ) возникает при реактивации латентной варицелла зостер инфекции

Abstract

Neopterin is a specific marker of cellular immunity and monocytes/macrophages activation. Correlation between serum neopterin levels and clinical features of herpes zoster is unknown.

The objective of the study was to determine the concentration of serum neopterin in patients with herpes zoster.

Methods: 55 patients with herpes zoster (30 HIV-positive and 25 HIV-negative) were included. Serum neopterin levels were measured three times during the observation period (before onset of treatment with acyclovir, on the 3rd day of treatment and after healing of skin lesions). The clinical course and dynamics of laboratory data were also evaluated.

Results: The study showed that elevated serum neopterin levels were found in all patients with herpes zoster. Neopterin concentrations were significantly reduced during acyclovir treatment (from 30 (17; 32) to 12 (11; 27) nmol/L ($p = 0,0000001$), but remained above the upper limit of normal by the time skin lesions were healed in most patients. Neopterin levels before and after treatment weren't associated with HIV-status. Neopterin concentration was slightly higher in patients with HIV infection on the third day of observation only, that could reflect the abnormal immunoreactivity of this host. Neopterin levels in patients with varicella zoster viremia were higher compared to patients without viremia on the third day of treatment with acyclovir (23.5 (12.7; 30.0) and 12 (4.2, 24.5) nmol/L, respectively, $p = 0,037$).

Conclusions: These results suggest that the dynamics of serum neopterin could be a marker of effectiveness of immune response in herpes zoster.

Key words: neopterin, herpes zoster, HIV-infection, varicella zoster virus.

в организме человека. Основным фактором риска ОГ является наличие клеточного иммунодефицита, чаще всего ассоциированного с естественным

старением иммунной системы или с прогрессированием ВИЧ-инфекции [1, 2].

Одним из маркеров активации клеточного иммунного ответа является производное гуанозинтрифосфата — неоптерин. Уровень сывороточного неоптерина служит интегративным показателем действия цитокинов на популяцию моноцитов и макрофагов [3]. Молекула неоптерина, по сравнению с цитокинами, имеет высокую стабильность в различных биологических жидкостях и легко проникает из тканей в кровоток, что позволяет эффективно использовать его сывороточную концентрацию для мониторинга состояния клеточного иммунитета при многих заболеваниях, в том числе вирусной этиологии [4, 5].

В настоящее время роль неоптерина в течении ОГ не изучена: отсутствуют сведения о динамике уровня данного показателя в процессе развития заболевания, нет данных о связи уровня неоптерина с клиническим течением ОГ и ВИЧ-статусом пациентов.

Цель — изучить содержание неоптерина в сыворотке крови больных с опоясывающим герпесом.

Материалы и методы

В исследование были включены 55 пациентов с опоясывающим герпесом, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2012 — 2014 гг. Все больные имели свежие везикулёзные высыпания и не принимали специфического противовирусного лечения по поводу герпетической инфекции до начала процедур исследования. После первого забора крови пациентам назначалось стандартное лечение ацикловиром в дозе 0,8 г 5 раз в день перорально. Длительность терапии ацикловиром определялась клиническим течением заболевания и составила от 4 до 33 дней (медиана — 7 дней). Проводилась ежедневная оценка клинического состояния больных, в том числе динамика сыпи и температуры тела. Трижды за период наблюдения (до начала приема ацикловира, на третий день лечения и через два дня после окончания противовирусной терапии) проводился забор образцов крови для определения уровня неоптерина методом ИФА (IBL, Германия), а также на гемограмму, иммунограмму, вирусную нагрузку ВИЧ, качественную ПЦР на вирус варицелла зостер (ВЗВ) (АмлиСенс, Россия) и уровень антител IgM и IgG к ВЗВ методом ИФА (ВекторБест, Россия).

Каждый пациент был тестирован на ВИЧ-инфекцию: установлено 30 положительных и 25 отрицательных ВИЧ-статусов. Как видно из представленных данных (табл. 1), для ВИЧ-инфицированных пациентов был характерен

более молодой возраст и низкий уровень CD4-лимфоцитов по отношению к ВИЧ-негативному контингенту. Сравнимые группы оказались однородны по гендерному составу, срокам заболевания, локализации поражённого дерматомы и количеству осложнений. Частота выявления ВЗВ-виремии, обнаружение антител класса М к ВЗВ и уровень моноцитов (одних из основных продуцентов неоптерина) также значимо не различались (см. табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных с опоясывающим герпесом в зависимости от ВИЧ-статуса

Признак	ВИЧ+ (n = 30)	ВИЧ- (n = 25)	Значение p
Возраст, Ме (min — max)	36 (25 — 63) лет	58 (18 — 90) лет	0,0001
Пол (мужчины/женщины)	2/1	2/3	0,061
День сыпи на момент старта лечения, Ме (25%; 75%)	5 (4; 7) дней	4 (3; 5) дней	0,073
Локализация высыпаний (дерматомы); n (%)			
Шейные	9 (30%)	4 (16%)	0,341
Грудные	13 (43%)	12 (48%)	0,790
Поясничные	2 (7%)	0 (—)	0,495
Крестцовые	0 (—)	1 (4%)	0,455
Тригеминальные	6 (20%)	8 (32%)	0,363
Осложнения; n (%)	7 (23%)	10 (40%)	0,245
Уровень CD4-лимфоцитов до начала лечения, Ме (25%;75%)	274(158;423) кл/мкл	803(543;951) кл/мкл	0,0001
Уровень моноцитов до начала лечения, Ме (25%;75%)	0,77(0,55;1,01) *10 ⁹ /л	0,65(0,49;0,90) *10 ⁹ /л	0,133
ВЗВ-виремия до начала лечения, n из обследованных (%)	19 из 26 (73%)	18 из 22 (81%)	0,514
ВЗВ-IgM до начала лечения, n (%)	8 (27%)	11 (44%)	0,256

Осложнённое течение ОГ наблюдалось у 17 больных (31%). Среди осложнений встречались кожная диссеминация (3 ВИЧ+; 4 ВИЧ-), кератит (4 ВИЧ-), иридоциклит (1 ВИЧ-), кератоиридоциклит (2 ВИЧ+; 1 ВИЧ-), синдром Ханта (1 ВИЧ+), серозный менингит с периферическим парезом большеберцового нерва и кожной диссеминацией (1 ВИЧ+). Статистической достоверности в часто-

те развития осложнений между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными больными получено не было.

У 7 из 55 пациентов наблюдалось присоединение вторичной бактериальной инфекции (3 ВИЧ+; 4 ВИЧ-), по поводу которой назначалась терапия доксициклином 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней. Другой значимой патологии, требовавшей назначения антибиотикотерапии, у пациентов выявлено не было.

Верхняя граница нормального уровня сывороточного неоптерина составила 10 нмоль/л. Порог чувствительности качественной ПЦР ВЗВ был равен 500 к/мл.

Для статистической обработки использовалась программа SPSS, ver 20. При описании и анализе данных применялись среднее значение (95% доверительный интервал), медиана (25%; 75% процентиля), тест Фишера, коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмана, Т-тест для зависимых и независимых выборок, тест Манна – Уитни, ранговый тест Вилкоксона, а также одномерный дисперсионный анализ с повторными измерениями. При логарифмировании нулевые концентрации принимались за половину от минимально достоверно определяемого уровня тест-системы. Критический уровень значимости был равен 0,05. Все приводимые значения p – двусторонние.

Результаты и обсуждение

В результате проведённого исследования было обнаружено, что уровень сывороточного неоптерина повышен у всех обследованных пациентов с клинической картиной ОГ. Медиана данного показателя до начала лечения ацикловиром в три раза превышала верхнюю границу нормы (30(17;32) нмоль/л). Достоверных различий в концентрации неоптерина у больных с ОГ в зависимости от ВИЧ-статуса не наблюдалось (табл. 2).

Таблица 2

Уровень сывороточного неоптерина у пациентов с опоясывающим герпесом на фоне лечения ацикловиром в зависимости от ВИЧ-статуса

Время забора сыворотки	Уровень неоптерина; Ме (25% – 75%) нмоль/л			Значение p
	Все пациенты (n = 55)	ВИЧ+ (n = 30)	ВИЧ- (n = 25)	
До лечения	30 (17 – 32)	30 (17 – 33)	28 (18 – 35)	0,685
3-й день лечения	23 (12 – 30)	29 (13 – 30)	17,5 (12 – 28,5)	0,027
После лечения	12 (11 – 27)	12 (12 – 20)	12 (9 – 30)	0,578

Значение p – при сравнении показателей ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов.

На 3-й день терапии ацикловиром медиана уровня неоптерина в сыворотке ВИЧ-инфицированных больных достоверно превышала таковую у ВИЧ-отрицательного контингента (29(13;30) и 17,5(12;28,5) нмоль/л соответственно; $p = 0,027$) (см. табл. 2). Несколько замедленная скорость снижения данного показателя у пациентов с ВИЧ-инфекцией к 3-му дню наблюдения может отражать особенность реактивности иммунной системы.

Медиана значений сывороточного неоптерина после окончания лечения у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных не различалась (см. табл. 2). У абсолютного большинства пациентов в обеих сравниваемых группах уровень неоптерина к моменту заживления сыпи не достигал нормальных значений (ВИЧ+ – 93% (28/30), ВИЧ- – 76% (19/25), $p = 0,123$), что свидетельствует о продолжающейся активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и незавершённости патологического процесса.

При анализе динамики концентрации неоптерина в процессе лечения ОГ выявлено достоверное снижение данного показателя к моменту заживления кожных высыпаний ($p = 0,0000001$). Как видно из представленных данных (рис.), у пациентов с ВИЧ-инфекцией скорость снижения уровня неоптерина не имела значимых отличий от ВИЧ-негативной выборки ($p = 0,609$) (см. рис.).

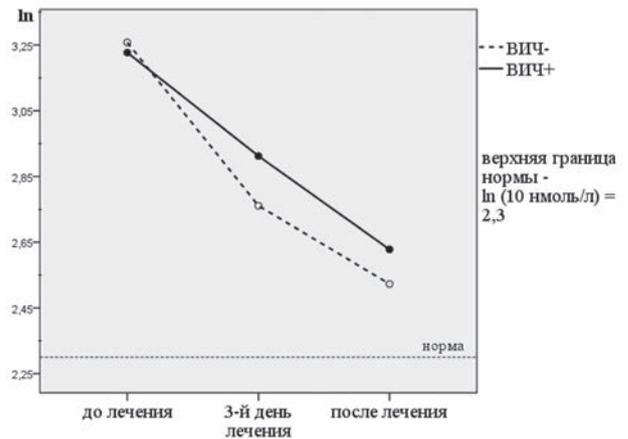


Рис. Динамика уровня сывороточного неоптерина (значения логарифмированы (ln)) у больных ОГ на фоне лечения ацикловиром в зависимости от ВИЧ-статуса (n = 55; однофакторный дисперсионный анализ с повторными наблюдениями; r -значение при сравнении групп = 0,609; p -значение между начальным и конечным уровнем неоптерина в обеих группах = 0,0000001)

При анализе клинических особенностей течения ОГ обнаружено, что локализация первично поражённого дерматома, осложненное течение

заболевания, наличие лихорадочного синдрома и сроки заживления высыпаний не коррелировали с уровнем неоптерина. У пациентов с более выраженной сыпью (обильной, сливного характера или при наличии геморрагического содержимого в полостных элементах) концентрация сывороточного неоптерина имела тенденцию к более выраженному повышению по сравнению с таковой у пациентов с умеренными кожными проявлениями ОГ (30 нмоль/л (23;36) и 28 нмоль/л (13;30) соответственно, $p=0,037$), что отражает активность воспалительного процесса в коже. Уровень неоптерина не зависел от наличия вторичной бактериальной инфекции ($p=0,776$), что, возможно, связано с ранней диагностикой и своевременным назначением антибиотикотерапии [6].

Известно, что основными продуцентами неоптерина являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда [4]. При анализе содержания неоптерина и уровня моноцитов крови корреляции между этими показателями выявлено не было ($r = 0,025$, $p=0,860$). Возможно, это связано с активным перемещением моноцитов из кровеносного русла с последующей макрофагальной трансформацией в поражённых органах и тканях. При анализе уровня моноцитов в процессе лечения ОГ отмечалась достоверная динамика ($p=0,002$): до начала лечения уровень моноцитов был повышен (среднее – $0,76 (0,67;0,85) \times 10^9/\text{л}$) и снижался к моменту заживления сыпи (среднее – $0,66 (0,61;0,72) \times 10^9/\text{л}$). Как и в случае с неоптеринем, уровень моноцитов у абсолютного большинства пациентов после заживления высыпаний не достигал нормальных значений (ВИЧ+ – 73% (22/30), ВИЧ– – 72% (18/25), $p=0,762$), что отражает активность воспалительного процесса.

Сопоставление содержания неоптерина с другими лабораторными показателями: уровнем лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, СОЭ, количеством циркулирующих CD4- и CD8-лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ не показало наличие каких-либо корреляций.

Пациенты включались в исследования на 2–7-й день от начала кожных высыпаний, при этом антитела класса М к ВЗВ выявились у 19 из 55 больных (8 ВИЧ+ и 11 ВИЧ-). К 3-му дню лечения ацикловиром ВЗВ IgM появились дополнительно у 4 человек (2 ВИЧ+ и 2 ВИЧ-). После окончания лечения, уже на фоне заживших кожных высыпаний, специфические антитела были определены ещё у 8 пациентов (6 ВИЧ+ и 2 ВИЧ-). Выявление IgM на фоне лечения ацикловиром может быть связано с эффективным подавлением репликации ВЗВ и, как следствие, отсутствием субстрата для реакции нейтрализации антигена.

Известно, что повышение содержания неоптерина в сыворотке крови обычно предшествует по-

явлению специфических IgM к инфекционному агенту [4, 5]. Прямой ассоциации между уровнем неоптерина и наличием ВЗВ антител класса М не установлено, однако была обнаружена связь между концентрацией неоптерина до начала лечения и присутствием ВЗВ IgM в сыворотке крови к 3-му дню терапии ($p=0,048$). Пограничный уровень значимости в данном случае может быть связан небольшим объёмом выборки и с особенностью гуморального иммунитета у пациентов с ОГ. Таким образом, увеличение уровня сывороточного неоптерина предшествовало появлению специфических антител к ВЗВ.

Варицелла зостер виремия методом качественной ПЦР была выявлена у 37 из 48 обследованных больных (19 ВИЧ+, 18 ВИЧ-) (см. табл. 1). Установлено, что у пациентов с ВЗВ виремией уровень неоптерина к 3-му дню лечения ацикловиром достоверно превышал таковой у больных без виремии (23,5 нмоль/л (12,7;30,0) и 12 нмоль/л (4,2;24,5) соответственно; $p=0,031$). Вероятно, замедление снижения концентрации неоптерина при циркуляции ВЗВ в крови связано с более напряженным клеточным иммунным ответом. Таким образом, высокий уровень неоптерина к третьему дню противовирусной терапии ОГ может служить маркёром виремии и свидетельствует об уровне активности клеточного и моноцитарно-макрофагального звеньев иммунного ответа на ВЗВ.

Заключение

В результате проведённого исследования было установлено, что у всех пациентов с опоясывающим герпесом уровень неоптерина был повышен и достоверно снижался в процессе лечения ацикловиром. У ВИЧ-инфицированных пациентов концентрация неоптерина к 3-му дню терапии была несколько выше, чем у больных без ВИЧ-инфекции. Динамика уровня неоптерина в процессе лечения ацикловиром не зависела от ВИЧ-статуса ($p=0,609$). Вероятно, это связано с компенсированной работой моноцитарно-макрофагального звена клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных. Динамика количества моноцитов в процессе лечения ацикловиром оказалась сходной с динамикой уровня неоптерина, хотя прямой корреляции между данными показателями получено не было. К моменту заживления кожных высыпаний уровни неоптерина и моноцитов у большинства пациентов не достигали нормальных значений, что свидетельствует о продолжающейся активности иммунного процесса после клинического выздоровления от ОГ.

Высокий уровень неоптерина на третий день лечения ацикловиром (23,5 (12,7;30,0) нмоль/л) коррелировал с наличием варицелла зостер виремии. Высокий уровень неоптерина к 3-му дню

терапии ацикловиром свидетельствует о риске диссеминации и требует более длительного курса лечения с последующим ПЦР контролем эффективности проводимой терапии.

Полученные данные свидетельствуют, что динамика неоптерина является показателем активности клеточного и моноцитарно-макрофагального звеньев иммунного ответа при опоясывающем герпесе.

Литература

1. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010 May;48 Suppl 1:S2-7.
2. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков; под ред. В.А. Исакова. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб: СпецЛит, 2013. — 670 с.
3. Шевченко, О.П. Неоптерин / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова // *Лабораторная медицина.* — 2001. — № 4. — С. 55—61.
4. Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Exp Dermatol.* 1999; 8(3):167—176.

5. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J. Biomarkers.* 2013; 2013:1—10.

6. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infections. *Brazilian journal of infectious diseases.* 2010; 14(3):252-255.

References

1. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010 May;48 Suppl 1:S2-7.
2. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Herpesviral infections in human: Guidelines for physicians (2nd edition, revised and enlarged). — Saint Petersburg: SpecLit; 2013. — 670 pp. (in Russian).
3. Shevchenko O.P. Olefirenko G.A., Orlova O.V. *Laboratornaya medicina.* 2001; 4:55-61. (in Russian)
4. Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Exp Dermatol.* 1999; 8(3):167—176.
5. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J. Biomarkers.* 2013; 2013:1—10.
6. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infections. *Brazilian journal of infectious diseases.* 2010; 14(3):252-255.

Авторский коллектив:

Якубенко Александра Леонидовна — аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8(812) 717-89-60, e-mail: sasha.yakubenko@gmail.com

Яковлев Алексей Авенурович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru

Мусатов Владимир Борисович — доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru

Кинго Зоя Николаевна — врач лабораторной диагностики Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-78-02, e-mail: kingospb@mail.ru

ВЗАИМОСВЯЗИ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ФАЗАХ ИММУННОГО КОНТРОЛЯ И РЕАКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

И.А. Габдрахманов¹, А.В. Семенов², Ю.В. Останкова², К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, Д.А. Гусев¹, В.С. Сукачев¹, Д.М. Шахманов¹, С.С. Жабров¹, А.С. Перемышленко¹, Ю.И. Буланьков¹, А.М. Иванов¹, А.А. Тотолян²

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Virological and morphological relationships in the phases of the immune control and reactivation in patients with chronic hepatitis B

I.A. Gabdrakhmanov¹, A.V. Semenov², Yu.V. Ostantkova², K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹, D.A. Gusev¹, V.S. Sukachev¹, D.M. Shakhmanov¹, S.S. Zhabrov¹, A.S. Peremyshlenko¹, Yu.I. Bulankov¹, A.M. Ivanov¹, A.A. Totolian²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить взаимосвязь вирусологических и морфологических показателей у больных хроническим вирусным гепатитом В в фазах иммунного контроля и реактивации.

Материалы и методы: обследовано 46 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, определялись показатели содержания поверхностного антигена и ДНК вируса гепатита В в периферической крови, уровень кольцевой ковалентно замкнутой ДНК ВГВ в ткани печени, а также стадия фиброза и индекс гистологической активности по METAVIR.

Результаты: в ходе исследования выявлена прямая корреляция между уровнем кольцевой ковалентно замкнутой ДНК в биоптатах печени (количество копий на клетку) и количественным содержанием HBsAg в сыворотке крови ($r=0,51$, $p=0,03$) у больных хроническим гепатитом В только в фазе иммунного контроля. Также в фазе иммунного контроля обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между ДНК вируса гепатита В и уровнем HBsAg в сыворотке крови ($r=0,79$, $p=0,0001$). Уровень кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса гепатита В в биоптатах печени достоверно не различался у пациентов с хроническим гепатитом В в фазе иммунного контроля и в фазе реактивации ($1,02 \pm 0,01$ копий/клетку и $1,03 \pm 0,03$ копий/клетку, $p=0,72$). Индекс гистологической активности и степень фиброза не коррелировали ни с одним изученным вирусологическим показателем.

Заключение: результаты проведенного исследования подчеркнули сложность и неоднозначность взаимосвязей вирусологических и морфологических показателей у больных хроническим гепатитом В, предопределили направление для дальнейшего углубленного изучения данного вопроса (в частности, оценка эпигенетической регуляции синтеза кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК), а также создали предпосылки для совершенство-

Abstract

Objective: To evaluate relationships between virological and morphological data in patients with chronic hepatitis B in phase immune control and reactivation.

Materials and methods: The study involved 46 patients with chronic hepatitis B, indicators defined were content of surface antigen and hepatitis B virus DNA in the peripheral blood, the level of covalently closed circular HBV DNA in liver tissue and fibrosis stage and histological activity index (METAVIR).

Results: The study found a direct correlation between the level of covalently closed circular DNA in liver puncture biopsies (number of copies per cell) and quantitative content of HBsAg in serum ($r = 0,51$, $p = 0,03$) in patients with chronic hepatitis B in phase immune control. Also in the immune control phase a direct correlation between the HBV DNA and the level of HBsAg in serum ($r = 0,79$, $p = 0,0001$) is shown. The level of covalently closed circular HBV DNA in liver puncture biopsy specimens did not differ in patients with chronic hepatitis B in the phase of immune control in the phase of reactivation ($1,02 \pm 0,01$ copies / cell and $1,03 \pm 0,03$ copies / cell, $p = 0,72$). The index of histological activity and fibrosis were not correlated with any of the investigated virological indicator.

Conclusion: Results of the study emphasized the complexity and ambiguity of the relationships between both virological and morphological indicators in patients with chronic hepatitis B, determined the direction for further study (in particular the assessment of the epigenetic regulation of the synthesis of circular covalently closed DNA), as well as set the stage for improving the principles of dynamic observing the patients with chronic hepatitis B in a phase of immune control.

вания принципов динамического наблюдения за естественным течением хронического гепатита В у больных в фазе иммунного контроля.

Ключевые слова: вирус гепатита В, хронический вирусный гепатит В, кольцевая ковалентно замкнутая ДНК вируса гепатита В, поверхностный антиген вируса гепатита В, фиброз, индекс гистологической активности.

Введение

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) остается одной из наиболее серьезных проблем мирового здравоохранения, являясь одной из основных причин цирротической трансформации печени и гепатоцеллюлярного рака. Вирус гепатита В (ВГВ) — один из наиболее распространенных вирусов, вызывающих хронические диффузные заболевания печени. Несмотря на вакцинацию, значительно снизившую инфицированность ВГВ, по оценкам ВОЗ количество инфицированных в мире составляет почти 2 млрд человек, из них более 400 млн переносят хронический гепатит [10, 12, 20, 25]. Это представляет собой глобальную медико-социальную проблему, которую осложняют высокие затраты на диагностический и лечебный процессы [16]. Вероятность хронизации и степень активности течения инфекции ВГВ зависит как от иммунного ответа организма, так и от особенностей самого вируса. При этом клинические формы заболевания имеют широкий спектр, от бессимптомных (латентных) форм до тяжелых поражений печени, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [5, 9, 14].

В естественном течении ХВГВ выделяют 4 фазы: иммунной толерантности, клиренса, иммунного контроля, реактивации, сопровождающиеся разнообразными колебаниями вирусологических, биохимических и морфологических показателей.

Среди больных ХВГВ в Российской Федерации абсолютное большинство составляют пациенты в фазе иммунного контроля и реактивации [1].

Несмотря на то, что вирусологическая и морфологическая характеристика данных фаз достаточно хорошо изучена, связь гистопатологических изменений, уровня ДНК ВГВ в сыворотке и маркеров репликации ВГВ более сложна, чем полагали ранее. Согласно последним литературным данным, в организме больного ХВГВ вирус может быть локализован в гепатоцитах в виде кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккз ДНК), способной становиться матрицей для субгеномных и прегеномных копий РНК, которые, в свою очередь, являются матрицами для синтеза вирусного генома и вирусных белков [4, 13, 27]. При этом подавление репликации вируса не сопровождается элиминацией ккз ДНК ВГВ из гепатоцитов, что вносит существенные изменения в понимание патогенеза

Key words: hepatitis B, chronic viral hepatitis B, covalently closed circular DNA of hepatitis B virus, surface antigen of hepatitis B virus, fibrosis, histological activity index.

заболевания и указывает новые мишени для эффективной этиотропной терапии [13, 17, 18].

Следует отметить, что, несмотря на существенную роль ккз ДНК ВГВ в развитии хронической инфекции, исследования по этой проблеме малочисленны не только в РФ, но и во всем мире, так как имеют ряд этических и методических ограничений, таких как инвазивный характер морфологического исследования печени и отсутствие стандартизированных количественных методов для выявления ккз ДНК ВГВ в гепатобиоптатах [2, 6, 8, 15, 21].

Исходя из вышесказанного, количественная оценка содержания ккз ДНК ВГВ в пункционных биоптатах печени пациентов с ХВГВ на разных фазах естественного течения заболевания, а также корреляция с другими вирусологическими и морфологическими показателями имеет важное значение для понимания патогенеза хронической инфекции ВГВ.

Цель исследования — оценить взаимосвязь вирусологических и морфологических показателей у больных ХВГВ в фазах иммунного контроля и реактивации.

Материалы и методы

Проведено обследование 46 больных ХВГВ (HBeAg «+», ДНК ВГВ «+», HBeAg «-»), находящихся в фазе иммунного контроля (n = 25) и фазе реактивации (n = 21), все мужчины в возрасте от 20 до 59 лет, в среднем $37,5 \pm 9,5$ лет, генотип вируса -D (100%).

Критериями включения в исследование являлись показатели, условно характеризующие иммунный контроль при ХВГВ-инфекции (ДНК ВГВ <20000 МЕ/мл, F_с ≤ 2 по METAVIR, нормальная активность АЛТ и АСТ), а также реактивацию инфекционного процесса (ДНК ВГВ >20000 МЕ/мл, F_с ≥ 2 по METAVIR, повышенная активность АЛТ и АСТ). Критерии исключения: острый ВГВ, микст-гепатит, ВИЧ-коинфекция, аутоиммунное поражение печени, цирротическая стадия ХВГВ, наркопотребление и употребление алкоголя пациентами.

Распределение больных по стадиям и активности ВГВ-инфекции проводилось в соответствии со стандартизированной системой METAVIR и по R.G. Knodell.

В связи с небольшим количеством пациентов на стадии F0 и F3 были выделены группы, объединяющие больных на стадиях F0 и F1, а также F2 и F3. Таким образом, по стадиям ХВГВ пациенты были разделены на две группы: F0 и F1 – 16 больных (34,7%), F2 и F3 – 30 больных (65,3%).

По индексу гистологической активности больные разделялись следующим образом: с минимальной активностью (ИГА 1–3 балла) – 33 пациента (71,7%), со слабо выраженной активностью (ИГА 4–8 баллов) – 13 пациентов (28,3%).

Вирусологическое исследование крови проводили с использованием ИФА и ПЦР.

Для выявления ккз ДНК ВГВ из пункционных биоптатов печени применяли методику, приведенную в руководстве J. Sambrook et al. с некоторыми модификациями [23].

Аmplификацию проводили согласно методике T. Pollicino et al., с использованием TaqMan зондов для real-time ПЦР. Предварительно ДНК обрабатывали эндонуклеазой MungBean («Сибэнзим») из расчета 1 ед фермента на 1 мкг ДНК, согласно протоколу производителя, для удаления одноцепочечных ДНК и РНК и расщепления геномной ДНК ВГВ (частично-кольцевой). Использовали следующие праймеры: ВГВ fp23 5-ctgaatcctgcggacgaccc-3, ВГВ rp24 5-ccsaaggcacagcttgagg-3, ВГВ fp25b 5-gtctgtgccttctcatctgcc-3, ВГВ rp26b 5-agagatgattaggcagaggtg-3, ВГВ probeTaqMan ROX-tgtgcacttcgcttacctctgc-BHQ2. В качестве внутреннего контроля использовали ген домашнего хозяйства GAPDH: GAPDH-fp 5-atcttcaggagtgcgagc-3, GAPDH-rp 5-gactccacgacgtactcagc-3, GAPDH-ProbeTaqMan FAM-tccaaatcaagtggggcgatg-BHQ1 [22]. Подбор условий и выполнение исследования проводили на приборе CFX96 (Bio-Rad).

С целью подтверждения наличия ВГВ использовали необработанную эндонуклеазой ДНК в качестве матрицы для ПЦР с перекрывающимися парами праймеров, совместно фланкирующих регион протяженностью 1475 пар оснований (п.о.), включающий область Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 п.о. с 2848-3182 ... 1-835 нт., согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту Mart-B47 (HE974377.1) [7].

Продукты первичной амплификации и секвенирующей реакции очищали по методике, рекомендованной для Qiaquick PCR Purification kit фирмы «Qiagen» (Германия). Для анализа качества очищения осадок растворяли в 30 мкл ТЕ-буфера и визуализировали в агарозном геле. Концентрацию НК измеряли на флюориметре Qubit 2.0 по стандартной методике, рекомендованной производителем. Очищенный фрагмент с концентрацией 50–100 нг использовали для постановки секвенирующих реакций с прямого и обратного праймеров с использованием набора «GenomeLab

DTCS-Quick Start Kit» фирмы «Beckman Coulter Inc.» (США). Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок растворяли в SLS-буфере и помещали в генетический анализатор «GenomeLab GeXP Beckman Coulter Inc» (США).

Первичный анализ полученного фрагмента проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank.

Для статистической обработки использовали общепринятые методы статистического анализа с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 для Windows [3].

Результаты и обсуждение

При анализе содержания ккз ДНК ВГВ в ткани печени больных ХВГВ в фазах иммунного контроля и реактивации достоверных различий обнаружено не было: $1,02 \pm 0,01$ коп./кл. и $1,03 \pm 0,03$ коп./кл., $p = 0,72$ соответственно.

Выявлена прямая корреляция между уровнем ккз ДНК (количество копий на клетку) и количественным содержанием HBsAg в сыворотке крови ($r = 0,51$, $p = 0,03$) у больных ХВГВ только в фазе иммунного контроля. Также в фазе иммунного контроля показана прямая корреляция между репликативной активностью ДНК ВГВ и концентрацией HBsAg в сыворотке крови ($r = 0,79$, $p = 0,0001$). При этом у больных ХВГВ в фазе реактивации достоверных корреляций между изученными вирусологическими параметрами не выявлено (табл. 1 и 2).

При изучении анализируемых вирусологических показателей в зависимости от некротического активности в ткани печени и стадии фиброза статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3 и 4).

Выявленная в нашей работе умеренная прямая корреляция между содержанием в ткани печени ккз ДНК ВГВ и HBsAg в сыворотке крови у больных ХВГВ в фазе иммунного контроля согласуется с исследованиями А.В. Семенова и результатами работ Alghamdi и др., которые предполагают, что уровни HBsAg, коррелируя с общим содержанием ДНК ВГВ в печени, отражают транскрипционно-активную ккз ДНК, а не её абсолютное количество, при этом HBsAg в сыворотке характеризует количество ккз ДНК только при ее большой концентрации в ткани печени [2, 4]. Следует отметить, что в упомянутых работах анализ вирусологических показателей в зависимости от фаз ХВГВ не проводился. Кроме того, взаимосвязь, выявленная между ккз ДНК и концентрацией HBsAg в крови у больных ХВГВ в фазе иммунного контроля, на наш взгляд, позволит оптимизировать алгоритмы наблюдения за данной категорией пациентов, противовирусная терапия которым не показана.

Таблица 1

Вирусологические взаимосвязи у больных ХВГВ в фазе иммунного контроля

Вирусологические показатели	ккз ДНК, коп/кл	ДНК ВГВ, Ме/мл	log ДНК ВГВ	HBsAg, Ме/мл	log HBsAg
ккз ДНК, коп/кл	—	r=0,37 p=0,06 ДИ: 0,00-0,65	r=0,37 p=0,06	r=0,51 p=0,03	r=0,09 p=0,26
ДНК ВГВ, Ме/мл	r=0,37 p=0,06 ДИ: 0,00-0,65	—	—	r=0,79 p=0,0001	r=0,79 p=0,0001
log ДНК ВГВ	r=0,37 p=0,06	—	—	r=0,79 p=0,0001	r=0,79 p=0,0001
HBsAg, Ме/мл	r=0,51 p=0,03	r=0,79 p=0,0001	r=0,79 p=0,0001	—	—
log HBsAg	r=0,09 p=0,26	r=0,79 p=0,0001	r=0,79 p=0,0001	—	—

Таблица 2

Вирусологические взаимосвязи у больных ХВГВ в фазе реактивации

Вирусологические показатели	ккз ДНК, коп/кл	ДНК ВГВ, Ме/мл	log ДНК ВГВ	HBsAg, Ме/мл	log HBsAg
ккз ДНК, коп/кл	—	r=-0,06 p=0,77	r=-0,06 p=0,77	r=0,22 p=0,37	r=0,22 p=0,37
ДНК ВГВ, Ме/мл	r=-0,06 p=0,77	—	—	r=0,24 p=0,32	r=0,24 p=0,32
log ДНК ВГВ	r=-0,06 p=0,77	—	—	r=0,24 p=0,32	r=0,24 p=0,32
HBsAg, Ме/мл	r=0,22 p=0,37	r=0,24 p=0,32	r=0,24 p=0,32	—	—
log HBsAg	r=0,22 p=0,37	r=0,24 p=0,32	r=0,24 p=0,32	—	—

Таблица 3

Вирусологическая характеристика пациентов с ХВГВ (HBeAg –) в зависимости от некрвоспалительной активности в ткани печени

Фазы ХГВ	Фаза иммунного контроля		Фаза реактивации		Общая характеристика выборки	
	ИГА(0-3) n=33	ИГА(4-8) n=13	ИГА(0-3) n=33	ИГА(4-8) n=13	ИГА(0-3) n=33	ИГА(4-8) n=13
ИГА баллы						
ккз ДНК, коп/кл	1,01±0,03	1,09±0,08	0,63±0,03	1,09±0,04	1,03±0,02	1,09±0,03
ДНК ВГВ, МЕ/мл	5028±1723	2937±1621	577715±511912	1460750±1235571	223997,1±19693	974812±831022
HBsAg, МЕ/мл	11034±4968	1200±156	29129±10388	44830±14320	18406,3±5326	39375±13548

Таблица 4

Вирусологическая характеристика пациентов с ХВГВ (HBeAg –) в зависимости от стадии фиброза

Фазы ХГВ	Фаза иммунного контроля		Фаза реактивации		Общая характеристика выборки	
	F0-F1 n=16	F2-F3 n=30	F0-F1 n=16	F2-F3 n=30	F0-F1 n=16	F2-F3 n=30
Фиброз, METAVIR						
ккз ДНК, коп/кл	0,99±0,04	1,05±0,03	1,1±0,08	1,07±0,02	1,01±0,04	1,06±0,02
ДНК ВГВ, МЕ/мл	6090±2629	3180±1107	5568166±2940424	138433±91220	1048980±728256	25381±6280
HBsAg, чМЕ/мл	11647±6308	8753±7556	45706±36834	33141±7864	19506±9607	25381±6280

Отсутствие корреляции между вирусологическими показателями у больных ХВГВ в фазе реактивации, по нашему мнению, может быть объяснено снижением иммунной резистентности и, соответственно, повышением значимости в патогенезе ХВГВ факторов регуляции транскрипции и в дальнейшем трансляции с ккз ДНК ВГВ [13].

Мы не выявили достоверной корреляции между уровнем ккз ДНК ВГВ в ткани печени и уровнем ДНК ВГВ в периферической крови, что противоречит результатам работ T. Volz et al., показавшим, что репликативная активность ВГВ коррелирует с уровнями ккз ДНК и общей ДНК в ткани печени у пациентов с ХВГВ (HBeAg –), не получавших противовирусной терапии. При этом достоверных взаимосвязей HBeAg и ккз ДНК в данном исследовании установлено не было [26]. Следует отметить, что в данном исследовании также не проводился анализ вирусологических показателей в зависимости от фаз хронической HBV-инфекции.

В то же время нами наблюдалась тенденция к появлению взаимосвязи между содержанием ккз ДНК ВГВ в ткани печени и уровнем ДНК ВГВ в сыворотке крови у больных ХВГВ в фазе иммунного контроля ($r=0,37$, $p=0,06$), что требует дальнейших исследований с расширенными группами пациентов. В целом, все это согласуется с мнением некоторых авторов, считающих, что ДНК ВГВ в крови коррелирует с уровнями ккз ДНК и общей ДНК в ткани печени у пациентов с ХВГВ (HBeAg –), не получавших противовирусную терапию [19, 26].

Обнаруженная нами достоверная взаимосвязь между ДНК ВГВ и HBeAg в сыворотке крови ($r=0,79$, $p=0,0001$) у больных ХВГВ в фазе иммунного контроля подтверждается имеющимися на сегодняшний день литературными данными [11, 19].

В настоящем исследовании не было установлено достоверной корреляции между уровнем ккз ДНК ВГВ в гепатоцитах и морфологическими характеристиками ХВГВ, что может быть связано с малым количеством обследованных больных. В то же время отсутствие таких корреляций позволяет предположить триггерную роль ВГВ в развитии воспаления и фиброза. По имеющимся литературным данным, взаимосвязь между уровнем ДНК ВГВ в сыворотке крови и морфологическими характеристиками на доцирротических стадиях ХВГВ определена не установлена, а содержание ккз ДНК ВГВ на различных стадиях заболевания и в зависимости от некровоспалительной активности и степени фиброза описывалось на небольших выборках [11, 27].

Таким образом, полученные нами результаты позволяют предположить ведущую роль механизмов иммунной защиты больного ХВГВ в течении

инфекционного процесса [13, 24]. Отсутствие статистически значимых различий между ключевыми вирусологическими параметрами в фазе реактивации, по нашему мнению, может свидетельствовать о дисбалансе факторов иммунной резистентности, позволяющих ВГВ инициировать более агрессивное, с клинической точки зрения, течение инфекционного процесса [24].

Заключение

Результаты проведенного исследования подчеркнули сложность и неоднозначность взаимосвязей вирусологических и морфологических показателей у больных ХВГВ, предопределили направление для дальнейшего углубленного изучения данного вопроса (в частности, оценка эпигенетической регуляции синтеза ккз ДНК), а также создали предпосылки для совершенствования принципов динамического наблюдения за естественным течением хронической HBV-инфекции у так называемых «носителей» ВГВ, по сути, являющихся больными ХВГВ в фазе иммунного контроля.

Литература

1. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.] – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2011. – 26 с.
2. Семенов, А.В. Количественное определение HBeAg в сыворотке крови и кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса гепатита В в ткани печени как маркеры активности хронического вирусного гепатита В / А.В. Семенов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2014. – № 1. – С. 55–61.
3. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – 2-е изд., доп. – СПб.: ВМедА, 2005 – 292 с.
4. Alghamdi, A. Correlation between Hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels / A. Alghamdi [et al.] // Saudi Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 252–256.
5. Beasley RP, Hwang LY. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. Viral hepatitis and liver disease. Baltimore: Williams & Wilkins, c1991; p. 532–535.
6. Branco, F. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Brazil / F. Branco [et al.] // Arq Gastroenterol. – 2007 – Vol.44 – №1 – P. 58–63.
7. Brichtler, S. et al. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique / S. Brichtler [et al.] // Journal of General Virology. – 2013. – Vol. 94. – № 10. – P. 2318–2329.
8. Cacciola, I. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease / I. Cacciola [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341, № 1. – P. 22–26.
9. Chisari, F.V. Viruses, immunity, and cancer: lessons from hepatitis B / F.V. Chisari // The American journal of pathology. – 2000. – Vol. 156, № 4. – P. 1117–1132.
10. El-Serag, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / H.B. El-Serag // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, № 6. – P. 1264–1273.
11. Guner, R. Correlation between intrahepatic hepatitis B virus cccDNA levels and other activity markers in patients with

HBeAg-negative chronic hepatitis B infection / R. Guner [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. — 2011. — Vol. 23, № 12. — P. 1185–1191.

12. Günther, S. Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants / S. Günther // *Journal of clinical virology*. — 2006. — Vol. 36. — P. S3–S11.

13. Guo J.T., Guo H. Metabolism and function of hepatitis B virus cccDNA: Implications for the development of cccDNA-targeting antiviral therapeutics / J.T. Guo [et al.] // *Antiviral research*. — 2015. — Vol. 122. — P. 91–100.

14. Hilleman, M.R. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications / M.R. Hilleman // *Vaccine*. — 2001. — Vol. 19, № 15. — P. 1837–1848.

15. Huang, X. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review / X. Huang, F.B. Hollinger // *Journal of viral hepatitis*. — 2014. — Vol. 21, № 3. — P. 153–162.

16. Hwang, E.W., Cheung R. Global epidemiology of hepatitis B virus infection / E.W. Hwang [et al.] // *N Am J Med Sci*. — 2011. — Vol. 4, № 1. — P. 7–13.

17. Levrero, M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection / M. Levrero [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2009. — Vol. 51, № 3. — P. 581–592.

18. Locarnini, S. Molecular virology of hepatitis B virus / S. Locarnini [et al.] // *Seminars in liver disease*. — 2004. — Vol. 24. — P. 3–10.

19. Manesis, E.K. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B / E.K. Manesis [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2011. — Vol. 55. — № 1. — P. 61–68.

20. McMahon, B.J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B / B.J. McMahon // *Hepatology international*. — 2009. — Vol. 3, № 2. — P. 334–342.

21. Pollicino, T., Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma / T. Pollicino, C. Saitta // *World journal of gastroenterology: WJG*. — 2014. — Vol. 20, № 20. — P. 5951.

22. Pollicino, T. et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection / T. Pollicino [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126, № 1. — P. 102–110.

23. Sambrook J., Fritsch E.P., Maniatis T. *Molecular cloning: a Laboratory. ColdSpringHarbour Lab.* — NY: ColdSpringHarbour, 1989.

24. Seeger, C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection / C. Seeger [et al.] // *Virology*. — 2015. — Vol. 479. — P. 672–686.

25. Stasi C. et al. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine / Stasi C. et al. // *Journal of infection and public health*. — 2015 Jul 4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science>.

26. Volz, T. Impaired intrahepatic hepatitis B virus productivity contributes to low viremia in most HBeAg-negative patients / T. Volz [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133. — № 3. — P. 843–852.

27. Zhu, C.J., Hussain M., Lok A.S.F. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection / C.J. Zhu [et al.] // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — № 6. — P. 1408–1415.

References

1. Zhdanov, K.V. *Virusnyie gepatityi* / K.V. Zhdanov [i dr.] — SPb.: IKF «Foliant», 2011. — 26 s.

2. Semenov, A.V. Kolichestvennoe opredelenie HBsAg v syvorotke krovi i koltsevoy kovalentno zamknutoy DNK virusa gepatita V v tkani pečeni kak markeryi aktivnosti hronicheskogo virusnogo gepatita V / A.V.Semenov, I.A.Vlasova, Yu.V. Ostankova, Areg A. Totolyan // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* — 2014 — №1 — S. 55–61.

3. Yunkerov V.I. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannyih meditsinskih issledovaniy / V.I. Yunkerov, S.G. Grigorev. — 2-e izd., dop. — SPb.: VMedA, 2005 — 292 s.

4. Alghamdi, A. Correlation between Hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels / A. Alghamdi [et al.] // *Saudi Journal of Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 19. — № 6. — P. 252–256.

5. Beasley RP, Hwang LY. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, c1991; p. 532–535.

6. Branco, F. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Brazil / F. Branco [et al.] // *Arq Gastroenterol*. — 2007 — Vol.44 — №1 — P. 58–63.

7. Brichtler, S. et al. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique / S. Brichtler. [et al.] // *Journal of General Virology*. — 2013. — Vol. 94. — № 10. — P. 2318–2329.

8. Cacciola, I. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease / I. Cacciola [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 1999. — Vol. 341. — № 1. — P. 22–26.

9. Chisari, F.V. Viruses, immunity, and cancer: lessons from hepatitis B / F.V. Chisari // *The American journal of pathology*. — 2000. — Vol. 156. — № 4. — P. 1117–1132.

10. El-Serag, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / H.B. El-Serag // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142. — № 6. — P. 1264–1273.

11. Guner, R. Correlation between intrahepatic hepatitis B virus cccDNA levels and other activity markers in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B infection / R. Guner [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. — 2011. — Vol. 23. — № 12. — P. 1185–1191.

12. Günther, S. Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants / S. Günther // *Journal of clinical virology*. — 2006. — Vol. 36. — P. S3–S11.

13. Guo J.T., Guo H. Metabolism and function of hepatitis B virus cccDNA: Implications for the development of cccDNA-targeting antiviral therapeutics / J.T. Guo [et al.] // *Antiviral research*. — 2015. — Vol. 122. — P. 91–100.

14. Hilleman, M.R. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications / M.R. Hilleman // *Vaccine*. — 2001. — Vol. 19. — № 15. — P. 1837–1848.

15. Huang, X., Hollinger F.B. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review / X. Huang, F.B. Hollinger // *Journal of viral hepatitis*. — 2014. — Vol. 21. — № 3. — P. 153–162.

16. Hwang, E.W., Cheung R. Global epidemiology of hepatitis B virus infection / E.W. Hwang [et al.] // *N Am J Med Sci*. — 2011. — Vol. 4. — № 1. — P. 7–13.

17. Levrero, M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection / M. Levrero [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2009. — Vol. 51. — № 3. — P. 581–592.

18. Locarnini, S. Molecular virology of hepatitis B virus / S. Locarnini [et al.] // *Seminars in liver disease*. — 2004. — Vol. 24. — P. 3–10.

19. Manesis, E.K. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B / E. K. Manesis [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2011. — Vol. 55. — № 1. — P. 61–68.

20. McMahon, B.J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B / B.J. McMahon // *Hepatology international*. — 2009. — Vol. 3. — №. 2. — P. 334–342.

21. Pollicino, T., Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma / T. Pollicino, C. Saitta // *World journal of gastroenterology: WJG*. — 2014. — Vol. 20. — №. 20. — P. 5951.

22. Pollicino, T. et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection / T. Pollicino [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — №. 1. — P. 102–110.

23. Sambrook J., Fritsch E.P., Maniatis T. *Molecular cloning: a Laboratory*. ColdSpringHarbour Lab. — NY: ColdSpringHarbour, 1989.

24. Seeger, C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection / C. Seeger [et al.] // *Virology*. — 2015. — Vol. 479. — P. 672–686.

25. Stasi C. et al. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine / Stasi C. et al. // *Journal of infection and public health*. — 2015 Jul 4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science>.

26. Volz, T. Impaired intrahepatic hepatitis B virus productivity contributes to low viremia in most HBeAg-negative patients / T. Volz [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133. — №. 3. — P. 843–852.

27. Zhu, C.J., Hussain M., Lok A.S.F. Quantitative serum BГB DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection / C.J. Zhu [et al.] // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — №. 6. — P. 1408–1415.

Авторский коллектив:

Габдрахманов Ильнур Агисович — адъюнкт кафедры инфекционных болезней с курсом тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-921-885-37-57, e-mail: ilnur87rahmanov@yandex.ru

Семенов Александр Владимирович — заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-34-83, e-mail: alexsemenov@yahoo.com

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru

Козлов Константин Вагимович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru

Жганов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней с курсом тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: zhdanovkv@gmail.com

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Шахманов Дмитрий Михайлович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: Dmitry.shakhmanov@gmail.com

Жабров Сергей Сергеевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: 812-77@mail.ru

Перемышленко Алексей Сергеевич — заведующий патолого-анатомическим отделением патолого-анатомической лаборатории Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)299-33-40, e-mail: alecseisergeevich@yandex.ru

Буланьков Юрий Иванович — заведующий отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Центра клинической и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)329-71-98, e-mail: Dr.Bulankov@mail.ru

Иванов Андрей Михайлович — заведующий кафедрой биохимии и лабораторного дела Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-32-45, e-mail: iamvma@mail.ru

Топольян Арег Артемович — заведующий лабораторией молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)233-00-66, e-mail: Totolian@spbiraaci.ru

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

М.В. Королева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory characteristics of drug-induced liver injury in tuberculosis

M.V. Koroleva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Цель исследования: повышение эффективности фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени у больных, получающих специфическую противотуберкулезную химиотерапию, за счет уточнения фармакоэпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей заболевания.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 250 больных туберкулёзом лёгких, пациентов ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер №1». Дана оценка динамики биохимических показателей, характеризующих развитие печеночного цитолитического синдрома, проведена оценка влияния пола и возраста на частоту повреждения печени, изучена взаимосвязь клинических форм туберкулеза и режима химиотерапии с частотой развития лекарственно-индуцированного поражения печени, изучены клинические проявления поражения печени.

Результаты: лекарственно-индуцированное поражение печени как осложнение специфической противотуберкулезной терапии диагностировано у 67 пациентов (26,8%), у 170 больных (68,0%) выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспарагинаминотрансферазы. Гепатотоксические реакции статистически значимо чаще наблюдались у больных с диссеминированной формой туберкулеза с распадом легочной ткани, бактериовыделением и высокой степенью тяжести заболевания. Факторами риска лекарственного поражения печени являлись женский пол и возраст старше 50 лет. У женщин поражение печени развивается в более ранние сроки, и проявления его интенсивнее, чем у мужчин. Самыми ранними и наиболее информативными рутинными биохимическими тестами, отражающими состояние печени в динамике, являются АЛТ и АсАТ. Выявлено, что режим стандартной противотуберкулезной химиотерапии определяет тип поражения печени: при 1, 2а и 3 режимах преобладает цитолитический гепатоцеллюлярный тип, при 2б режиме – комбинированный (смешанный) тип, при 4 режиме – холестатический тип повреждения печени. Выявлено, что повторное, после развития гепатотоксических реакций, назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 94% пациентов приводит к повторному лекарственно-индуцированному поражению печени. Отме-

Abstract

Objective: improving the efficiency of pharmacotherapy of drug-induced liver injury in tuberculosis by clarifying pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory features.

Materials and Methods: A retrospective analysis of primary medical records of 250 patients with pulmonary tuberculosis, patients «Volgograd Regional Clinical TB Dispensary № 1». We evaluated the dynamics of biochemical parameters characterizing the development of hepatic cytolytic syndrome, examined the impact of gender and age on the incidence of liver damage, we investigated the relationship of clinical tuberculosis and chemotherapy regimen with the incidence of drug-induced liver injury, examined the clinical manifestations of liver disease.

Results: Drug-induced liver injury as a complication of a specific anti-TB treatment was diagnosed in 67 patients (26,8%). In 170 patients (68,0%) showed increase in alanine aminotransferase and asparaginaminotrasferazy. Hepatotoxicity significantly more common in patients with disseminated tuberculosis with the collapse of the lung tissue, smear, and a high degree of disease severity. Risk factors for drug liver damage were female gender and age older than 50 years. Women develop liver disease at an earlier date, and displays it harder than men. The earliest and most informative routine biochemical tests, reflecting the state of the liver in the dynamics are ALT and AST. It was found that the mode of the standard anti-TB treatment determines the type of liver injury: the first, 2a and 3rd modes prevails cytolytic hepatocellular type, with 2b mode – combined (mixed) type 4th – type of cholestatic liver damage. It was found that repeated, after the development of hepatotoxic reactions, the appointment of anti-TB drugs without hepatoproteksii in 94% of patients leads to repeated drug-induced liver damage. Cancel specific therapy against the background of cytolytic syndrome promotes the formation of drug-resistant forms of mycobacteria, and reduces the effectiveness of treatment for tuberculosis.

на специфической терапии на фоне цитолитического синдрома способствует формированию лекарственно-устойчивых форм микобактерий и снижает эффективность лечения туберкулеза.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированное поражение печени, цитолитический синдром, туберкулез, специфическая противотуберкулезная терапия.

Введение

Поражения печени, вызванные прямым или опосредованным воздействием лекарственных средств или их метаболитов, считаются лекарственно-индуцированными (ЛИПД). К ним относят разнородную группу клинико-морфологических вариантов повреждения печени лекарственными средствами, применяемыми по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводимыми в организм предусмотренными инструкцией путями [1]. В последние годы с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей, и лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему внутренней медицины. Возможно, это объясняется увеличением количества фармакологических препаратов, отпускаемых без рецепта; нарушением способов и режимов их приема; а также высоким распространением сопутствующих хронических диффузных заболеваний печени. В настоящее время насчитывается более тысячи лекарственных средств, способных вызывать поражения печени, а четверть фульминантных гепатитов связывают с ее острым токсическим лекарственным поражением [2, 3].

Достоверные сведения о частоте поражений печени, вызванных медикаментозной терапией, отсутствуют. Считается, что они составляют около 10% от всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением лекарственных препаратов. Есть сведения, что 2–5% всех случаев желтухи и 50% всех случаев острой печеночной недостаточности обусловлены действием лекарств. 30–40% пациентов с острым гепатитом страдают одновременно вирусным и/или алкогольным заболеваниями печени [4, 5]. Медикаментозные поражения печени чаще встречаются у пожилых людей и у женщин. Распространенность лекарственных поражений печени неодинакова в разных странах. В Западной Европе на острый лекарственный гепатит приходится 15–20% молниеносных гепатитов, в Японии — 10%, в России — 5%. В Англии первое место в этиологии фульминантной печеночной недостаточности занимает передозировка парацетамолом, оттесняя на второй план острые вирусные гепатиты. В США острые отравления парацетамолом, требующие госпитализации, ежегодно регистрируются с частотой 29 на 100 000 населения, в Израиле — 57, в Великобритании — 200 [2, 3, 6].

В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 3–5% госпитализированных

Key words: drug-induced liver injury, cytolytic syndrome, tuberculosis, TB specific therapy.

больных. В качестве провоцирующего повреждение печени фактора на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем нестероидные противовоспалительные препараты, лекарства, регулирующие деятельность нервной системы, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические препараты. Значительное большинство лекарственно-ассоциированных заболеваний печени изначально протекают нетяжело и не требуют госпитализации. Однако нельзя исключить, что немалая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные, на самом деле связаны с лекарственным поражением печени [1, 4].

Наиболее часто гепатотоксическое влияние оказывают препараты, применяемые для специфической противотуберкулезной химиотерапии [6, 7]. Высокая частота патологии печени при туберкулезе всегда отмечалась исследователями, что объяснялось воздействием туберкулезной интоксикации; длительным приемом гепатотоксичных туберкулостатических препаратов, хроническим алкоголизмом, употреблением наркотиков, наличием сопутствующих заболеваний, в том числе и вирусных гепатитов [8]. В России частота лекарственных поражений печени при туберкулезе, по данным некоторых исследователей, составляет от 15 до 20% [9, 11].

Фармакоэпидемиологические и клинико-лабораторные особенности, а также и патогенетические механизмы лекарственного поражения печени у больных туберкулезом изучены недостаточно, что определило цели и задачи исследования.

Цель исследования — повышение эффективности фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени у больных, получающих специфическую противотуберкулезную химиотерапию, за счет уточнения фармакоэпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей заболевания.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета (ректор и заведующий кафедрой — академик РАМН, профессор, д.м.н. В.И. Петров). Клинические исследования проводились на базе ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противо-

туберкулезный диспансер» и гастроэнтерологического отделения МУЗ ГКБ № 25 г. Волгограда. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации 1996 г. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета.

Дизайн исследования: ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации 250 больных туберкулезом лёгких, пациентов ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер № 1».

Критерии включения:

1. Наличие подтвержденного диагноза туберкулеза легких.
2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Злоупотребление алкоголем.
3. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
4. Беременные или кормящие женщины.
5. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
6. Любое клинически значимое заболевание.

Контрольную группу первого этапа исследования составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки. Среди них 8 (40,0%) женщин и 12 (60,0%) мужчин в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст которых составил $39,62 \pm 19,47$ лет ($M \pm s$). Обследованные соматически были практически здоровы, не включались в исследование пациенты с заболеваниями почек и печени, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями и алкоголизмом.

При диагностике туберкулеза учитывались данные рентгенологического исследования органов грудной клетки, клинической картины заболевания, бактериологического и микроскопического анализа мокроты. Клиническая форма туберкулеза определялась на основании анализа результатов рентгенографии.

Для постановки диагноза ЛИПП и оценки функционального состояния печени применялся комплекс лабораторных исследований, включающий осмотр, сбор анамнеза, физикальное исследование, лабораторное и инструментальное исследование. Гепатотоксичность на фоне противотуберкулезной химиотерапии считали вероятной при повышении АлАТ в 2 раза выше нормы в условиях от-

сутствия альтернативного клинического диагноза. Диагноз лекарственного поражения печени устанавливали в соответствии с критериями Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001 [1]. Для оценки вероятности связи поражения печени с приемом противотуберкулезных препаратов использовали критерий Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) [11].

Все пациенты обследовались при поступлении в стационар, затем ежемесячно. Результаты заносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента. Обработка результатов, в зависимости от характера распределения, проводилась методами параметрической и непараметрической статистики [12] с использованием пакета программ «Statgraphics 3.0», «Statistica 6.0 for Windows», непараметрического метода анализа с коэффициентом корреляции Спирмена.

Результаты их и обсуждение

В рамках данного исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 250 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер № 1». Среди обследованных 165 мужчин (66%) и 85 женщин (34%) в возрасте от 18 до 67 лет. Средний возраст больных ($M \pm s$) составил $39,9 \pm 21,6$ лет. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту ($t = 0,71$, $p > 0,05$). Распределение больных туберкулезом органов дыхания по полу и возрасту представлено на рисунке 1.

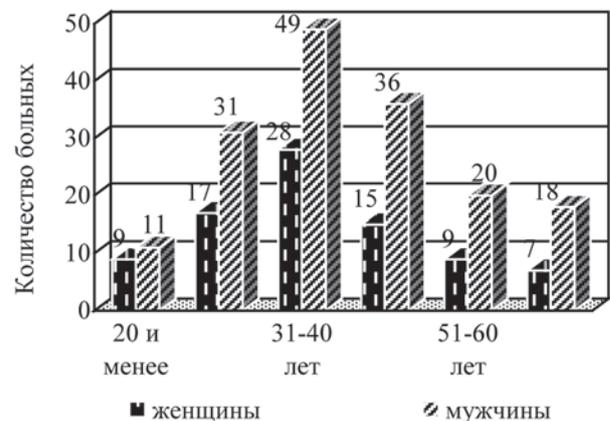


Рис. 1. Распределение больных по возрасту и полу

Согласно первичной медицинской документации, в зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам больные получали лечение по стандартным режимам химиотерапии: 1 режим – 112 человек, 2а – 12, 2б – 52, 3 – 62, 4 – 12 человек, что представлено на рисунке 2. Видно, что чаще всего пациенты проходили лечение по 1-му и 3-му режимам химиотерапии.

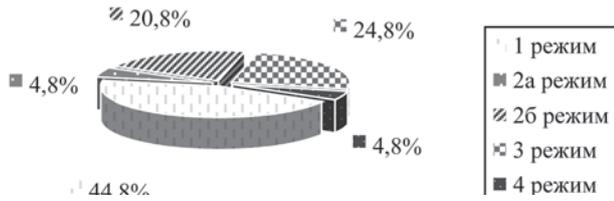


Рис. 2. Распределение больных по режимам химиотерапии

Была проанализирована динамика уровня биохимических показателей на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Согласно первичной медицинской документации, к третьему месяцу специфической терапии достоверным изменениям подверглись только уровни трансаминаз: уровень АсАТ достоверно повысился в 2,43 раза, АлАТ – 2,58 раза, изменения других биохимических показателей были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1
Динамика биохимических показателей на фоне химиотерапии

Показатели	Больные туберкулезом (n = 250)		Достоверность
	до лечения	после лечения	
АсАТ	24,9±1,9	60,4±6,2	t = 5,47, p < 0,001
АлАТ	27,6±2,8	71,2±9,4	t = 4,45, p < 0,001
Щелочная фосфатаза	58,0±17,4	94,5±19,1	t = 1,39, p > 0,05
Общий билирубин	14,7±2,1	19,4±2,3	t = 1,51, p > 0,05
Триглицериды	0,98±0,1	1,12±0,11	t = 0,94, p > 0,05
Общий холестерин	5,4±0,1	5,7±0,12	t = 1,92, p > 0,05

Повышенные уровни трансаминаз к третьему месяцу активной фазы лечения туберкулеза были выявлены у 170 пациентов, что составило 68%. Диагноз лекарственно-индуцированного поражения печени ставили в соответствии с критериями консенсуса Совета международных научно-медицинских организаций при повышении сывороточной АлАТ в два раза выше нормы при отсутствии альтернативных диагнозов. Данные представлены на рисунке 3.

Итак, лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 67 пациентов, что составило 26,8% от всех больных туберкулезом. Из них поражение печени наблюдалось у 31 женщины (36,47% от всех женщин, больных туберкулезом, наблюдаемых на первом этапе) и 36 мужчин (21,82%). Из этого следует, что частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени у женщин была статистически значимо, в 1,67 раза выше, чем у мужчин ($\chi^2 = 6,14$, $p = 0,0132$).

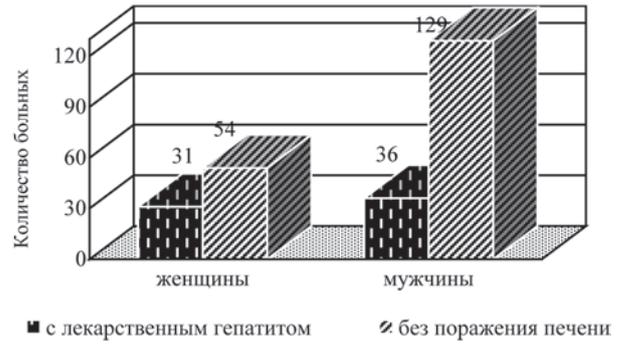


Рис. 3. Частота развития ЛИПП у больных туберкулезом

Была проведена оценка влияния возраста на частоту развития поражения печени отдельно для женщин и мужчин. Выявлено, что уже в возрасте 41 года и старше у больных на фоне противотуберкулезной терапии наблюдалась тенденция к повышению частоты поражения печени, статистически значимо чаще лекарственно-индуцированное поражение печени развивалось у лиц старше 50 лет ($\chi^2 = 14,902$, $p = 0,0001$). Данные представлены на рисунках 4 и 5.

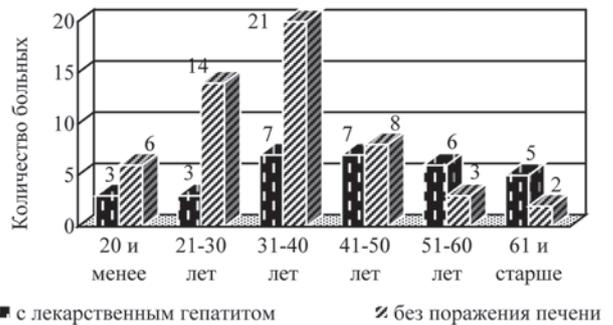


Рис. 4. Частота развития лекарственного поражения печени у женщин в зависимости от возраста

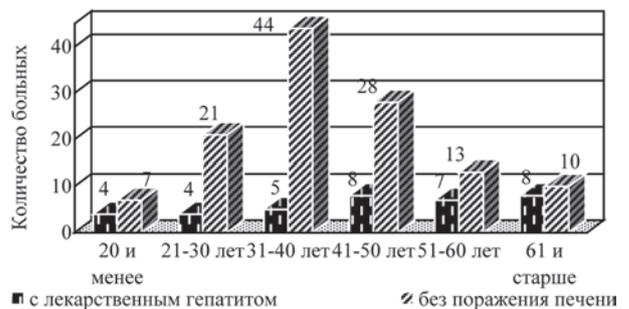


Рис. 5. Частота развития лекарственного поражения печени у мужчин в зависимости от возраста

Выявлено, что достоверными факторами, повышающими риск развития поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии, являются женский пол и возраст старше 50 лет.

Был проведен анализ взаимосвязи клинических форм туберкулеза легких у больных первого этапа с частотой развития лекарственно-индуцированного поражения печени. Данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что лекарственно-индуцированное поражение печени статистически значимо чаще развивается при диссеминированной форме туберкулеза с распадом легочной ткани и бактериовыделением ($p < 0,001$).

Проведен анализ скорости развития ЛИПП у лиц разного пола и возраста. Выявлены достоверные гендерные различия. Так, вне зависимости от схемы противотуберкулезной терапии у женщин наблюдался более выраженный подъем уровня АлАТ за первый месяц терапии – на 60%, при этом у мужчин подъем составил 30% от исходного уровня. Уровень АсАТ у женщин повысился на 28,5%, у мужчин – на 21%. Тимоловая проба возросла у женщин на 22,8%, у мужчин – на 12,8%. Для изучения значимости динамики биохимических показателей была разработана регрессионная модель, благодаря которой установлено, что АлАТ и АсАТ отражают цитолитические изменения гепатоцитов уже в первые два месяца от начала терапии независимо от режима терапии. Показатели тимоловой пробы не информативны. Уровень общего билирубина максимально повышается к пятому месяцу, щелочная фосфатаза – к четвертому месяцу, но их динамика статистически не значима.

Была изучена частота развития ЛИПП в зависимости от режима химиотерапии. Согласно первичной медицинской документации, лечение назначалось больным в зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам. На фоне разных режимов терапии наблюдалась следующая частота развития лекарственно-индуцированного пораже-

ния печени: 1 режим – 30 человек (26,79%), 2а – 3 (25,0%), 2б – 14 (26,92%), 3 – 17 (27,42%), 4 – 3 (25,0%), данные представлены на рисунке 6.



Рис. 6. Частота развития ЛИПП в зависимости от режима противотуберкулезной химиотерапии

Анализ диаграммы показывает, что независимо от режима стандартной противотуберкулезной химиотерапии частота ЛИПП была сопоставимой и отличия групп терапии были статистически не значимыми ($\chi^2 = 0,052$, $p = 0,9997$).

Были изучены клинические проявления лекарственно-индуцированного поражения печени. Статистически значимо чаще поражение печени на фоне противотуберкулезной терапии протекало бессимптомно ($\chi^2 = 36,10$, $p < 0,0001$). Данные представлены в таблице 3.

Необходимо также было определить тип поражения печени на фоне разных режимов стандартной химиотерапии. На основании результатов лабораторных исследований, учитывая уровень АлАТ, щелочной фосфатазы и их соотношения (коэффициент R), рекомендуется выделять три типа лекарственных поражений печени [20]. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 2

Взаимосвязь ЛИПП печени с клиническими формами туберкулеза

Клинические формы туберкулеза	Инфильтративный n (%)		Диссеминированный n (%)		Достоверность $\chi^2 = 33,649$, $p < 0,0001$	Всего n (%)
	1 строка	2 строка	1 строка	2 строка		
	30 (16,67%)	150 (83,33%)	37 (52,86%)	33 (47,14%)		67 (26,8%)
Деструктивные изменения						
С распадом	26 (20,96%)	98 (79,03%)	31 (60,78%)	20 (39,22%)	$\chi^2 = 26,086$, $p < 0,0001$	57 (32,57%)
	98 (79,03%)		20 (39,22%)			
Без распада	4 (7,14%)	52 (92,86%)	6 (31,58%)	13 (68,42%)	$\chi^2 = 7,331$, $p = 0,0068$	10 (13,33%)
	52 (92,86%)		13 (68,42%)			
Бактериовыделение						
МБТ +	38 (32,20%)	80 (67,80%)	23 (62,16%)	14 (37,84%)	$\chi^2 = 10,593$, $p = 0,001$	61 (39,36%)
	80 (67,80%)		14 (37,84%)			
МБТ –	2 (3,23%)	60 (96,77%)	4 (12,12%)	29 (87,88%)	$\chi^2 = 2,88$, $p = 0,08$	6 (6,32%)
	60 (96,77%)		29 (87,88%)			

1 строка – больные с ЛИПП, 2 строка – без поражения печени.

Таблица 3

Клинические проявления лекарственного поражения печени

Синдромы	Частота выявления синдромов	
	n	%
Диспепсический синдром	11	16,42%
Астеновегетативный синдром	9	13,43%
Гепатомегалия	12	17,91%
Сочетание синдромов	14	20,90%
Бессимптомное течение	21	31,34%

Таблица 4

Влияние режима противотуберкулезной химиотерапии на тип ЛИПП

Режимы химиотерапии	Коэффициент R (АлАТ/ЩФ)	Тип поражения печени
1 режим	5,4±0,3	Гепатоцеллюлярный
2а режим	5,2±0,2	Гепатоцеллюлярный
2б режим	2,7±0,6	Смешанный
3 режим	5,6±0,5	Гепатоцеллюлярный
4 режим	1,4±0,5	Холестатический

В нашем исследовании, согласно первичной медицинской документации больных туберкулезом, режимы стандартной противотуберкулезной терапии оказывали непосредственное влияние на тип поражения печени. Из таблицы видно, что к окончанию активной фазы противотуберкулезной терапии при 1, 2а и 3 режимах терапии преобладал цитолитический тип поражения печени. При 2б режиме терапии наблюдался комбинированный (смешанный) тип поражения печени. При 4 режиме — холестатический (коэффициент R ниже 2).

Известно, что развитие гепатотоксических реакций на лекарственную терапию часто приводит к отмене противотуберкулезных препаратов и снижению интенсивности специфической терапии, что может оказывать негативное влияние на эффективность лечения туберкулеза. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что в условиях реальной клинической практики противотуберкулезная терапия отменяется даже при умеренном превышении верхней границы нормы уровня трансаминаз. Хотя лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 67 (26,8%) пациентов, химиотерапия прерывалась у всех 170 (68,0%) больных с повышенным уровнем трансаминаз ($\chi^2 = 85,102$, $p < 0,0001$).

Нами было изучено, насколько развитие лекарственного поражения печени взаимосвязано с эффективностью лечения туберкулеза легких,

которую оценивали по степени абациллирования и закрытию полостей распада. Результаты исследования показали, что наблюдалась выраженная достоверная взаимосвязь между исследуемыми показателями. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Эффективность лечения туберкулеза в зависимости от наличия ЛИПП

Критерии эффективности терапии туберкулеза	Больные с ЛИПП n = 67	Больные без ЛИПП n = 183	Достоверность
Закрытие полости распада	28 (41,79%)	121 (66,12%)	$\chi^2 = 12,056$ $p < 0,0001$
Абациллирование	52 (77,61%)	164 (89,62%)	$\chi^2 = 6,016$ $p = 0,0142$
Лекарственно-устойчивые формы	54 (80,60%)	11 (6,01%)	$\chi^2 = 141,8$ $p < 0,0001$

Проведенное исследование показало, что развитие ЛИПП весьма неблагоприятно для больных туберкулезом. Эффективность лечения туберкулеза статистически значимо ниже при развитии лекарственно-индуцированного поражения печени. Из-за выраженных клинико-лабораторных проявлений поражения печени была изменена схема лечения. Временная отмена и дальнейшая коррекция схемы противотуберкулезной терапии привела к замедленной рентгенологической динамике туберкулезных изменений и повышению частоты развития лекарственно-устойчивых форм микобактерий. Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов, которым потребовалась коррекция схемы противотуберкулезной терапии, отмечалось статистически значимое увеличение сроков пребывания в стационаре почти на два месяца по сравнению с больными туберкулезом без ЛИПП ($261,7 \pm 19,8$ дней и $203,1 \pm 17,3$ соответственно ($t = 2,23$, $p < 0,05$)).

Отмена специфической противотуберкулезной терапии способствовала уменьшению клинических проявлений поражения печени и снижению активности ферментов у большинства больных в течение 8–14 дней у 57 пациентов (85,07%) ($\chi^2 = 88,54$, $p < 0,0001$), однако абсолютные значения трансаминаз оставались выше референтных значений. Повторное назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 63 пациентов (94,03%) привело к повторному развитию гепатотоксических реакций ($\chi^2 = 79,303$, $p < 0,0001$).

Заключение

Таким образом, развитие лекарственно-индуцированного поражения печени как осложнения специфической противотуберкулезной терапии диагностировано у 26,8% пациентов. Факторами риска лекарственного поражения печени являлись женский

пол и возраст старше 50 лет. Гепатотоксические реакции статистически значимо чаще наблюдались у больных с диссеминированной формой туберкулеза с распадом легочной ткани, бактериовыделением и высокой степенью тяжести заболевания. Выявлены достоверные гендерные различия: у женщин лекарственно-индуцированное поражение печени развивается в более ранние сроки, и проявления его интенсивнее, чем у мужчин. Самыми ранними и наиболее информативными рутинными биохимическими тестами, отражающими состояние печени в динамике, являются АлАТ и АсАТ. Выявлено, что режим стандартной противотуберкулезной химиотерапии определяет тип поражения печени: при 1, 2а и 3 режимах преобладает цитолитический гепатоцеллюлярный тип, при 2б режиме — комбинированный (смешанный) тип, при 4 режиме — холестатический тип повреждения печени. Выявлено, что повторное, после развития гепатотоксических реакций, назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 94% пациентов приводит к повторному лекарственно-индуцированному поражению печени. Отмена специфической терапии на фоне ЛИПП способствует формированию лекарственно-устойчивых форм микобактерий и снижает эффективность лечения туберкулеза.

Литература

1. Бабак, О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики / О.Я. Бабак // Фармация. Травень. — 2008. — Т. 120, № 4. — С. 83—88.
2. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. — 191 с.
3. WHO. Research for universal health coverage: world health report 2013 / WHO. — Режим доступа: <http://www.who.int/whr/2013/report/en>
4. Полунина, Т.Е. Лекарственные поражения печени / Т.Е. Полунина // iDoctor. — 2013. — № 5. — С. 23—28.
5. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / под ред. В.С. Моисеева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 480 с.
6. Суханов, Д.С. Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Д.С. Суханов. — СПб., 2014. — 48 с.
7. Шилова, М.В. Распространенность туберкулеза в России / М.В. Шилова // Эпидемиология, гигиена и санитария. — 2010. — Т.1. — Режим доступа: <http://www.rosmedportal.com/index.php>
8. Luedde, T. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance / T. Luedde, N.Kaplowitz, R.F. Schwabe // Gastroenterology. — 2014. — Vol.147. — P. 765—783.
9. Аксенова, В.А. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом : методич. рекомендации / В.А.Аксенова [и др.]. — М., 2012. — С. 22.
10. Рейзис, А.Р. Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе / А.Р. Рейзис, С.Н. Борзакова, В.А. Аксенова // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 4. — С. 3—8.
11. Rochon, J. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury / J.Rochon, P. Protiva, L.B.Seeff // Hepatology. — 2008. — № 48. — P. 1175—1183.
12. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине : аннотир. руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М.С. Сесик ; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — М.: Практич. медицина, 2011. — 480 с.

References

1. Babak O.Ja. Lekarstvennyye porazheniya pecheni: voprosy teorii i praktiki / O.Ja. Babak // Farmacia. Traven'. — 2008. — T. 120, № 4. — S. 83—88.
2. Gosudarstvennyj doklad. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. — M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, 2014. — 191 s.
3. WHO. Research for universal health coverage: world health report 2013 / WHO. — Rezhim dostupa: <http://www.who.int/whr/2013/report/en>
4. Polunina, T.E. Lekarstvennyye porazheniya pecheni / T.E. Polunina // iDoctor. — 2013. — № 5. — S. 23—28.
5. Alkogol'naja bolezn'. Porazhenie vnutrennih organov / pod red. V.S. Moiseeva. — 2-e izd., pererab. i dop. — M.: GJEOTAR-Media, 2014. — 480 s.
6. Suhanov, D.S. Farmakoterapija lekarstvennyh porazhenij pecheni pri tuberkuleze : avtoref. dis. ... dokt. med.nauk / D.S. Suhanov. — Sankt-Peterburg, 2014. — 48 s.
7. Shilova, M.V. Rasprostranennost' tuberkuleza v Rossii / M.V. Shilova // Jepidemiologija, gigiena i sanitarija. — 2010. — T.1. — Rezhim dostupa: <http://www.rosmedportal.com/index.php>
8. Luedde T. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance / T. Luedde, N. Kaplowitz, R.F. Schwabe // Gastroenterology. — 2014. — Vol. 147. — P. 765—783.
9. Aksenova, V.A. Diagnostika i lechenie lekarstvenno-inducirovannyh porazhenij pecheni u detej i vzroslyh, bol'nyh tuberkulezom : metodich. rekomendacii / V.A.Aksenova [i dr.]. — M., 2012. — S. 22.
10. Rejzis, A.R. Sovremennye problemy lekarstvennyh porazhenij pecheni pri tuberkuleze / A.R. Rejzis, S.N. Borzakova, V.A. Aksenova // Klinich. perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. — 2009. — № 4. — S. 3—8.
11. Rochon J. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury / J.Rochon, P. Protiva, L.B. Seeff // Hepatology. — 2008. — № 48. — R. 1175—83.
12. Lang T.A. Kak opisivat' statistiku v medicine : annotir. rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenentov / T.A. Lang, M.S. Sesik ; per. s angl. pod red. V.P. Leonova. — M.: Praktich. medicina, 2011. — 480 s.

Автор:

Королева Марина Владимировна — докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-905-433-67-55, e-mail: gastrc2007@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко¹, Е.Н. Прийма¹, А.А. Сухорук¹, М.В. Понятишина¹, А.В. Кузьмин²,
И.В. Хомченко², А.А. Яковлев³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Efficacy of antiviral therapy in the treatment of severe forms of acute hepatitis B

E.V. Esaulenko¹, E.N. Priima¹, A.A. Sukhoruk¹, M.V. Ponyatishina¹, A.V. Kuzmin², I.V. Khomchenko², A.A. Yakovlev³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель работы: обосновать необходимость и безопасность проведения этиотропной терапии с использованием нуклеозидных аналогов при тяжёлых формах острого гепатита В.

Материалы и методы: обследовано 137 пациентов с острым гепатитом В тяжелой формы, установленным по результатам выявления маркеров вируса гепатита В. У 75 пациентов (54%) регистрировались начальные проявления острой печеночной энцефалопатии, которые явились показаниями для оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В терапию 25 пациентов включены аналоги нуклеозидов: телбивудин (600 мг/сут) или энтекавир (0,5 мг/сут) — основная группа. Методом «случай — контроль» подобрано 25 пациентов в группу сравнения, не получающую противовирусных средств. Мониторинг клинико-биохимических показателей проводили раз в неделю, вирусной нагрузки — на старте противовирусной терапии и через 4 недели.

Результаты: в основной группе, получавшей этиотропную терапию, отмечалось быстрое купирование основных клинических симптомов заболевания (в течение 3–6 суток). Активность АлАТ в основной группе статистически значимо снижалась уже через неделю противовирусной терапии, а через четыре — достигла $43,6 \pm 18,7$ МЕ/л. Концентрация билирубина через три недели терапии в основной группе стала достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения ($38,0 \pm 15,0$ и $130,3 \pm 105,1$ мкмоль/л соответственно). Через четыре недели противовирусной терапии вирусная нагрузка снизилась в два раза ($p = 0,0001$). Нежелательных явлений при приёме препаратов не отмечалось.

Заключение: включение в базисную терапию противовирусных средств позволяет в два раза сократить длительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии, предотвратить летальный исход, а также добиться значительного улучшения лабораторных показателей при отсутствии нежелательных явлений.

Ключевые слова: острый гепатит В, противовирусная терапия, нуклеозидные аналоги.

Abstract

Aim of work: to prove necessity and safety of antiviral treatment with nucleoside analogues for severe form of acute hepatitis B.

Materials and methods: The study involved 137 patients with severe form of acute hepatitis B, established by results of the identification of markers of hepatitis B virus. In 75 patients (54%) recorded the initial signs of acute hepatic encephalopathy, which were indications of hospitalization in intensive care unit. The treatment of 25 patients included nucleoside analog: telbivudine (600 mg/day) or entecavir (0,5 mg/day) — the main group. The method of «case — control» matched 25 patients in the comparison group who did not receive antiviral drugs. Monitoring of clinical and biochemical parameters were carried out once a week, the viral load — at the start of antiviral therapy and 4 weeks later.

Results: In the main group noted rapid relief of major clinical symptoms of the disease (within 3–6 days). ALT levels in the main group was significantly decreased after a week of antiviral therapy, after four — reached $43,6 \pm 18,7$ U/L. The concentration of bilirubin in three weeks of therapy in the main group became significantly lower ($p \leq 0,05$), than in the comparison group ($38,0 \pm 15,0$ and $130,3 \pm 105,1$ mmol/L, respectively). After four weeks of antiviral therapy viral load decreased twice ($p = 0,0001$). Adverse events were not marked.

Conclusion: Inclusion in the basic therapy antiviral agents allows halving the duration of stay of the patient in the intensive care unit, to prevent death, to achieve a significant improvement in laboratory parameters, in the absence of adverse events.

Key words: acute hepatitis B, severe form, antiviral therapy, nucleoside analogues.

Введение

Гепатит В относится к инфекциям, управляемым способами специфической профилактики. Мировой опыт по использованию иммунизации населения показал, что данная стратегия играет решающую роль в предотвращении распространения инфекции и дает возможность ее эрадикации в глобальном масштабе [1].

В национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации вакцинация против гепатита В была включена в 2001 г. [2], что позволило добиться значительного снижения уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ), и к 2012 г. этот показатель достиг 1,40/0000, а к 2014 — 1,270/0000 [3, 4]. Тем не менее, заболевание до сих пор продолжает регистрироваться повсеместно [3].

Протекающий крайне тяжело с развитием массивного некроза печени и печеночной комы ОГВ может привести к летальному исходу в 15% случаев [1].

Для лечения пациентов с ОГВ, включая тяжелые формы заболевания, не использовались средства этиотропной терапии [1]. Начиная с 1990-х гг., был начат поиск средств, направленных на подавление репликации вируса гепатита В и его элиминацию.

В первую очередь, к таким препаратам можно отнести интерфероны. Однако для тяжелых форм использование препаратов из данной группы ограничено противопоказаниями [2]. Кроме того, в публикациях ряда зарубежных авторов указывается на их низкую эффективность [3, 9, 11, 12].

Следующая группа препаратов с доказанной активностью против вируса гепатита В — нуклеозидные аналоги (НА), широко используются в практике для лечения хронического гепатита В.

В настоящее время появились отдельные публикации, указывающие на возможность использования НА и у пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести. Их применение может значительно улучшить выживаемость таких пациентов, предотвратить летальные исходы и переход в хроническую форму [3]. Кроме того, к преимуществам НА можно отнести благоприятный профиль безопасности, высокую противовирусную активность и пероральный приём [4, 9].

Цель исследования — обосновать необходимость и безопасность проведения этиотропной терапии с использованием НА при тяжёлых формах ОГВ.

Материалы и методы

Обследовано 137 пациентов с диагнозом ОГВ тяжелой формы клинического течения, госпитализированных в 2011–2013 гг. в 29 отделение Клинической инфекционной больницы им.

С.П. Боткина (клиническая база кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета).

Этиологическая принадлежность заболевания подтверждена результатами иммуноферментного анализа: у всех пациентов выявлены маркеры вируса гепатита В (HBsAg, HBcorAb и HBeAg). Маркеры других гепатотропных вирусов не обнаружены, что позволило подтвердить моноинфицирование.

Форму тяжести заболевания оценивали на основании общепринятых критериев с учётом выраженности синдрома интоксикации, интенсивности желтухи и уровня билирубина [10]. Наличие у пациентов 2 или 3 критериев: печеночная энцефалопатия; увеличение уровня билирубина > 171 мкмоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) > 1,6, снижение уровня протромбинового индекса (ПТИ) < 60% расценивалось нами как показание для перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Оценка клинического течения ОГВ и данных лабораторного обследования показала, что у 75 пациентов (54%) регистрировались начальные проявления острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ), которые явились показаниями для оказания помощи в условиях ОРИТ. Спектр клинических проявлений у пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести приведен в таблице 1.

Таблица 1

Частота клинических проявлений у пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести

Клинические проявления	Число пациентов, абс. (%) n = 75
Агрессия, сменяющаяся апатией	46 (61,3%)
Снижение аппетита	45 (60,0%)
Заторможенность, сменяющаяся возбудимостью	44 (58,7%)
Тошнота	34 (45,3%)
Негативизм	32 (42,6%)
Инверсия сна	15 (20,0%)
Артралгии	15 (20,0%)
Головная боль	9 (12,0%)

Основную группу составили 25 пациентов, в стандартную терапию которых были включены противовирусные средства, относящиеся к классу НА: телбивудин в дозе 600 мг/сут (19 пациентов) или энтекавир в дозе 0,5 мг/сут (6 пациентов).

Группу сравнения (без этиотропной терапии) составили 25 пациентов, подобранных методом «случай — контроль».

Для определения эффективности противовирусной терапии (ПВТ) пациентам основной группы методом полимеразной цепной реакции определяли вирусную нагрузку в плазме крови в начале терапии и через четыре недели.

Мониторинг биохимических показателей (активность АЛАТ и АсАТ, уровень билирубина и ПТИ) пациентам обеих групп проводили при включении в исследование, а затем с частотой раз в неделю.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионных пакетов программ Microsoft Excel 2007 и SPSS Statistica 17.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями. Для оценки достоверности сравниваемых величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, в зависимых – Уилкоксона. Статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов, госпитализированных с диагнозом ОГВ, был в пределах 19–73 лет (средний возраст $46,4 \pm 2,6$ года). Гендерный анализ выявил преобладание мужчин (73 мужчины, 64 женщины).

По данным эпидемиологического анамнеза выявлено отсутствие вакцинации против гепатита В у всех пациентов.

Из 75 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, 61 были женщины репродуктивного возраста ($33,3 \pm 9,1$ лет).

В основную группу, в стандартную схему терапии которых были включены НА, вошли 20 женщин и 5 мужчин.

Для оценки необходимости и безопасности введения противовирусных средств из общего числа пациентов с тяжёлой формой ОГВ, госпитализированных в ОРИТ, методом «случай – контроль» была подобрана группа сравнения, получавшая лечение без этиотропной терапии; соотношение женщин и мужчин составило 20:5.

На момент включения в исследование клиническая характеристика и данные лабораторного обследования пациентов основной группы и группы сравнения были сопоставимы (табл. 2). Анализ данных лабораторного обследования пациентов показал значительное увеличение уровня билирубина, снижение концентрации ПТИ, пятидесятикратное превышение нормальных значений активности АЛАТ и АсАТ.

Таблица 2

Клиническая характеристика и данные лабораторного обследования пациентов в основной группе и группе сравнения при включении в исследование

Критерий	Основная группа	Группа сравнения	p
Пол, м/ж	5/20	5/20	–
Возраст, лет	$33,2 \pm 5,4$	$34,1 \pm 4,9$	$\geq 0,05$
Слабость, абс. (%)	16 (64%)	19 (76%)	$\geq 0,05$
Снижение аппетита, абс. (%)	7 (28%)	8 (32%)	$\geq 0,05$
Артралгии, абс. (%)	8 (32%)	9 (36%)	$\geq 0,05$
Кожный зуд, абс. (%)	14 (56%)	13 (52%)	$\geq 0,05$
Тошнота, абс. (%)	17 (68%)	17 (68%)	$\geq 0,05$
Головная боль, абс. (%)	12 (48%)	11 (44%)	$\geq 0,05$
Активность АЛАТ, МЕ/л	$2511,1 \pm 1044,0$	$2055,1 \pm 110,1$	$\geq 0,05$
Активность АсАТ, МЕ/л	$1551,1 \pm 562,1$	$1212,1 \pm 897,3$	$\geq 0,05$
Уровень билирубина, мкмоль/л	$285,1 \pm 141,8$	$213,1 \pm 85,1$	$\geq 0,05$
Уровень ПТИ, %	$76,4 \pm 17,8$	$74,1 \pm 15,1$	$\geq 0,05$

Терапия с использованием НА способствовала быстрому купированию основных клинических симптомов заболевания (табл. 3) и уменьшению сроков пребывания в ОРИТ (основная группа – $4,3 \pm 0,86$ суток, группа сравнения – $8,3 \pm 1,49$ суток; $p = 0,0001$).

Таблица 3

Длительность основных клинических симптомов у пациентов с ОГВ с тяжёлым течением, сутки (M \pm SD)

Симптом	Основная группа (n = 25)	Группа сравнения (n = 25)	p
Слабость	$5,28 \pm 2,2$	$12,05 \pm 4,6$	$\leq 0,0001$
Снижение аппетита	$3,48 \pm 2,3$	$11,42 \pm 5,4$	$\leq 0,0001$
Артралгии	$5,6 \pm 3,5$	$7,63 \pm 5,5$	$\leq 0,0001$
Кожный зуд	$4,72 \pm 1,9$	$8,84 \pm 3,9$	$\leq 0,0001$
Тошнота	$3,4 \pm 1,3$	$6,84 \pm 2,1$	$\leq 0,0001$
Головная боль	$2,72 \pm 1,2$	$3,11 \pm 1,4$	$\leq 0,25$

Контроль биохимических показателей проводился через семь дней (табл. 4).

В основной группе отмечалось достоверно значимое ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения, снижение активности АЛАТ с $2511,1 \pm 1044,0$ МЕ/л до $1476,1 \pm 716,1$ МЕ/л в основной группе и с $2055,1 \pm 110,1$ МЕ/л до $1719,1 \pm 1045,1$ МЕ/л в группе сравнения.

Таблица 4

Данные мониторинга биохимических показателей у пациентов ОГВ с тяжелым течением, $M \pm SD$

Показатель	Недели ПВТ/недели наблюдения							
	1		2		3		4	
	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25	Основная группа n=25	Группа сравнения n=25
Билирубин, мкмоль/л	155,9±129,4	160,1±75,2 в	81,0±61,4	123,6±82,9 в	38,0±15,0	130,3±105,1 б	20,4±16,3	122,8±106,6 а
АлАТ, МЕ/л	1476,1±716,1	1719,1±1045,1 б	543,1±208,1	1152,1±887,1 б	141,4±60,1	394,3±304,9 а	43,6±18,7	224,6±102,3 а
АсАТ, МЕ/л	708,7±275,3	703,1±613,4 в	337,8±127,1	547,1±389,0 б	159,5±58,2	263,1±180,1 в	75,5±30,7	166,1±130,1 в
ПТИ, %	72,2±14,6	70,0±18,0 в	92,8±64,1	64,1±15,4 а	82,0±12,0	71,3±16,3 а	86,0±10,2	75,5±12,3 а

а $p \leq 0,01$; б $p \leq 0,05$; в $p \geq 0,05$.

На второй неделе терапии активность АлАТ у основной группы снизилась до $543,1 \pm 208,1$ МЕ/л, что достоверно ниже ($p \leq 0,05$) показателя группы сравнения $1152,1 \pm 887,1$ МЕ/л.

К концу четвёртой недели в основной группе активность АлАТ практически возвращалась к норме ($43,6 \pm 18,7$ МЕ/л), в отличие от группы сравнения, где нормализация показателей достигалась значительно медленнее.

Изменения активности АсАТ у пациентов обеих групп статистически значимо на протяжении четырёх недель наблюдения не различались ($p \geq 0,05$).

К концу первой недели уровень билирубина в основной группе и в группе сравнения статистически значимо не отличался ($p > 0,05$). Только к концу третьей недели терапии концентрация билирубина в основной группе достигла $38,0 \pm 15,0$ мкмоль/л, что достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения ($130,3 \pm 105,1$ мкмоль/л).

Были определены изменения со стороны ПТИ, и если в первую неделю в основной группе и группе сравнения значимых различий не было ($p \geq 0,05$), то к концу второй недели уровень ПТИ в основной группе стал достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,001$), что косвенно свидетельствует о нормализации функции печени и указывает на снижение риска развития кровотечений в группе, получающей ПВТ.

На старте терапии у пациентов основной группы медиана вирусной нагрузки составила $5,82 \times 10^5$ МЕ/мл ($7,76 \times 10^3 / 9,06 \times 10^5$ МЕ/мл). Через четыре недели ПВТ отмечается статистически достоверное ($p \leq 0,0001$) снижение вирусной нагрузки до $3,66 \times 10^5$ МЕ/мл ($5,65 \times 10^3 / 4,99 \times 10^5$ МЕ/мл), что подтверждает эффективность проводимой терапии.

Каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом НА, у пациентов не отмечалось.

У троих (12,0%) пациентов из группы сравнения заболевание завершилось летальным исходом.

В настоящее время консенсус по использованию противовирусных средств в терапии ОГВ у пациентов с тяжелыми формами заболевания отсутствует. Причиной является прежде всего недостаточный объем данных, полученных в результате крупных международных исследований. Между тем в литературе последних лет встречаются публикации, в основном в рубрике «случай из практики», которые доказывают необходимость проведения противовирусной терапии данной категории пациентов [5, 9].

Существует опыт по использованию ламивудина при ОГВ тяжелой степени тяжести как в нашей стране, так и за рубежом [5, 8, 9, 17].

Авторы в схему базисной терапии вводили ламивудин, который показал свою эффективность и безопасность при лечении острых форм фульминантного гепатита. По результатам применения ламивудина у пациентов с хроническим гепатитом В отмечена хорошая переносимость препарата и при более длительном его использовании (до 52 недель), а также быстрая и стойкая нормализация биохимических анализов. По данным зарубежной литературы, не отрицается тот факт, что ламивудин имеет потенциал для подавления репликации вируса гепатита В, хорошо переносится, но основным его недостатком является высокий уровень резистентности. Поэтому в настоящее время он практически не используется [7, 17].

Энтекавир и телбивудин являются более мощными противовирусными препаратами [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

В Германии двум пациенткам с тяжелой формой ОГВ проведена противовирусная терапия НА (энтекавир и адефовир), что позволило избежать летального исхода [10]. Подобный опыт есть и у клиницистов других стран [11, 12, 13, 14, 15].

Результаты нашего исследования совпадают с положительным опытом использования энтекавира и телбивудина в реальной клинической прак-

тике других клиник. Уже через семь дней терапии с включением этих препаратов пациенты были переведены из ОРИТ в отделение вирусных гепатитов с клиническим улучшением, снижением активности АлАТ и АсАТ, а также уровня билирубина. Через четыре недели терапии биохимические показатели достигли нормальных значений, и пациенты были выписаны под наблюдение и продолжение лечения в условиях дневного стационара. Таким образом, использование противовирусных препаратов в комплексной терапии пациентов с ОГВ тяжелой степени тяжести позволяет сократить длительность госпитализации и избежать летального исхода.

Заключение

В 54% случаев отмечается течение ОГВ с развитием острой печёночной недостаточности, требующее перевода в ОРИТ. Включение в базисную терапию противовирусных средств позволяет в два раза сократить длительность пребывания пациента в ОРИТ, предотвратить летальный исход, добиться значительного улучшения лабораторных показателей.

Использование энтекавира и телбивудина у данной категории пациентов является безопасным и эффективным.

Литература

1. Амбалов, Ю.М. Изучение влияния ламивудина на течение и исходы острого гепатита В / Ю.М. Амбалов, Л.П. Сизякина, О.И. Хоменко // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 3. — С. 9–12.
2. Бакулин, И.Г. Лечение больных с циррозом печени НВВ-этиологии: успехи, нерешённые вопросы / И.Г. Бакулин, Т.Ю. Хайменова, И.О. Сидорова // Терапевтический архив. — 2013. — № 85 (12). — С. 2–3.
3. Dao DY, Seremba E, Ajmera V, Sanders C, Hynan LS, Lee WM. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Digestive disease and sciences*. 2012 May;57(5):1349-57.
4. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь-декабрь 2014. — Режим доступа: http://www.fcgie.ru/5/inform/data_2014-12-01.xls
5. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiologic Reviews*. 2006. June; 28:112–25.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229 от 27.06.01 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемиологическим показателям» // КонсультантПлюс. — Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_87999/
7. Покровский, В.И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск / В.И. Покровский, А.Б. Жебрун. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2013. — 148 с.
8. Исаков, В.А. Роль тенофавира в лечении хронического гепатита В / В.А. Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2014. — № 7 (3). — С. 135–139.

9. Garcia-Alonso FJ, Martin-Mateos RM, Moreira Vicente V. Pharmacological treatment of acute hepatitis B. *Med Clin (Barc)*. 2012 May19;138(14):633-7.
10. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни : учебник / Е.П. Шувалова. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
11. Hurie MB, Saari TN, Davis JP. Impact of the Joint Statement by the American Academy of Pediatrics. US Public Health Service on Thimtrosal in Vaccines on Hospital Infant Hepatitis B Vaccination Practices. *Pediatric*. 2001 Apr;107(4):755-8.
12. Богачёва, Е.А. Значение противовирусной терапии в комплексном лечении фульминантного острого вирусного гепатита В / Е.А. Богачёва, С.В. Писчасов, Е.Ю. Костыгова // Инфекционные болезни и антимикробные средства: материалы 12 науч. конф. — М., 2014. — С. 34.
13. Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Feb;8(1):17-24.
14. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol*. 2009; 15(6): 13-24.
15. Яковлев, А.А. Комбинированная терапия фульминантного острого гепатита В / А.А. Яковлев, В.Б. Мусатов, С.Л. Фирсов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2013. — № 1. — С. 15–18.
16. Эсауленко, Е.В. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеозидов при хроническом гепатите В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2011. — № 5. — С. 21–25.
17. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *J. Liver Int*. 2004; 24(6): 547-51.

References

1. Ambalov, Ju.M., Sizjakina L.P., Homenko O.I. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008; 3: 9 – 12 (in Russian).
2. Bakulin I.G., Hajmenova T.Ju, Sidorova I.O. *Terapevticheskij arhiv*. 2013;85(12): 2 – 3 (in Russian).
3. Dao DY, Seremba E, Ajmera V, Sanders C, Hynan LS, Lee WM. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Digestive disease and sciences*. 2012 May;57(5):1349-57.
4. Svedenija ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolovanijah (Forma 1) za janvar'-dekabr' 2014 [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://www.fcgie.ru/5/inform/data_2014-12-01.xls (in Russian).
5. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiologic Reviews*. 2006. June; 28:112–25.
6. Prikaz Ministerstva zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii № 229 ot 27.06.01 «O nacional'nom kalendare profilakticheskikh privivok i kalendare profilakticheskikh privivok po jepidemiologicheskim pokazanijam» [Jelektronnyj resurs] // Konsul'tantPljus. — Rezhim dostupa: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_87999/ (in Russian).
7. Pokrovskij V.I., Zhebrun A.B.(red.). *Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor. 9 vypusk*. SPb.: FBUN NIIeM imeni Pastera; 2013. 148 s. (in Russian).
8. Isakov V.A. *Klinicheskaja gastrojenterologija i gepatologija, Russkoe izdanie*. 2014;7(3): 135–9 (in Russian).
9. Garcia-Alonso FJ, Martin-Mateos RM, Moreira Vicente V. Pharmacological treatment of acute hepatitis B. *Med Clin (Barc)*. 2012 May19;138(14):633-7.
10. Shuvalova E.P. *Infekcionnye bolezni: Uchebnik*.- M.: Medicina; 2005. 352 s. (in Russian).

11. Hurie MB, Saari TN, Davis JP. Impact of the Joint Statement by the American Academy of Pediatrics. US Public Health Service on Thimtrosal in Vaccines on Hospital Infant Hepatitis V Vaccination Practices. *Pediatric*. 2001 Apr;107(4):755-8.
12. Bogachjova E.A., Pischasov S.V., Kostygova E.Ju. Infekcionnye bolezni i antimikrobnye sredstva: materialy 12 nauch. konf. — Moskva.: 2014 (in Russian).
13. Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Feb;8(1):17-24.
14. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol*. 2009; 15(6): 13-24.
15. Jakovlev A.A., Musatov V.B., Firsov S.L. Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 2013;1:15–8.
16. Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Poreckova E.A., Stukov B.V., Alikjan I.S., Kovelonov A.Ju. Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 2011;5:21–5.
17. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *J. Liver Int*. 2004; 24(6): 547-51.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Прийма Екатерина Николаевна — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Сухорук Анастасия Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Понятишина Марина Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Кузьмин Антон Валерьевич — заведующий 22 отделением (ОРИТ) Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65

Хомченко Ирина Васильевна — заведующая 29 отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: misskhomchenko@yandex.ru

Яковлев Алексей Авенирович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены медицинского факультета Санкт-Петербургского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-90-65

АНТИГЕННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСОВ ГРИППА А И В, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ДЕТЕЙ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В ПЕРИОД С 2013 ПО 2015 Г.

П.А. Петрова, Н.А. Коновалова, Д.М. Даниленко, Т.Г. Лобова, М.Ю. Еропкин, А.И. Желтухина, А.Д. Васильева, Е.Г. Корнилова, В.С. Афанасьева
Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

Antigenic variability of influenza viruses A and B isolated from children in Saint-Petersburg in the period 2013–2015

P.A. Petrova, N.A. Konovalova, D.M. Danilenko, T.G. Lobova, M.Yu. Eroepkin, A.I. Zheltukhina, A.D. Vasilieva, E.G. Kornilova, V.S. Afanas'eva
Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования: особенности циркуляции, выделение и антигенный анализ вирусов гриппа А и В в Санкт-Петербурге в 2013–2015 гг. от детей от 0 до 18 лет.

Материалы исследования: назальные мазки от детей из стационаров и закрытых детских учреждений Санкт-Петербурга

Методы: выделение вирусов на культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах, антигенный анализ методом реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с набором гипериммунных крысиных антисывороток к эталонным и эпидемическим штаммам гриппа, антигенная картография.

Результаты: в эпидемические сезоны 2013–2015 гг. в г. Санкт-Петербурге среди детей была выявлена совместная циркуляция вирусов гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2), В Ямагатской линии (В уат), причем в сезоне 2013–2014 гг. при общей невысокой активности эпидемического процесса преобладали вирусы А(H3N2), а в следующем эпидемическом сезоне – 2014–2015 гг. – при более высокой интенсивности эпидемии – вирусы В уат. Антигенный анализ вирусов А(H1N1)pdm09, циркулировавших среди детей, выявил их антигенную однородность и полное соответствие вакцинному штамму А/Калифорния/07/09. Зафиксирован антигенный дрейф вирусов А(H3N2), выявлены 2 антигенные группы: вирусы, поподобные А/Санкт-Петербург/80/14 (генетическая подгруппа 3С.2а) и вирусы, поподобные А/Швейцария/9715293/13 (подгруппа 3С.3а). Вирусы А(H3N2) сезона 2013–2014 гг. были подобны вакцинному штамму. В то же время изоляты сезона 2014–2015 гг. не соответствовали вакцинному штамму, поскольку среди детей в основном выявлены штаммы, поподобные эволюционной ветви А/Санкт-Петербург/80/14, а в вакцину по рекомендации ВОЗ был включен штамм А/Техас/50/12. Антигенный анализ вирусов гриппа В уат показал их однородность, они были подобны эталонному вирусу В/Пхукет/3073/13. Вирусы В также антигенно не полностью соответствовали вакцинному компоненту, поскольку данные вирусы были подобны штамму В/Пхукет/3073/13, а в состав вакцины входил штамм В/Массачусетс/2/12, принадлежащий к другой генетической

Abstract

Purpose of the study: study of the circulation, isolation and antigenic analysis of influenza viruses A and B in St.-Petersburg in the children aged 0–18 in the seasons 2013–2015.

Materials: nasal swabs from children-inpatients from Saint-Petersburg.

Methods: virus isolation in MDCK cell culture and chicken embryos, antigenic analysis with the hemagglutination inhibition (HAI) test with the set of hyper-immune rat antisera to the epidemic and reference strains, antigenic cartography.

Results: The epidemic seasons 2013–2015 were characterized by the co-circulation in children in St.-Petersburg of influenza sub-types A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and B of Yamagata lineage (B yam). In the season 2014–2015 the low activity of epidemic process was observed with the predominant sub-type A(H3N2) and in the next season – 2014–2015 with the more pronounced epidemic activity – the pre-dominance of B yam viruses. Antigenic analysis of influenza viruses A(H1N1)pdm09 which circulated in children revealed their antigenic homogeneity and full correspondence with vaccine strain A/California/07/09. As for A(H3N2) viruses, two antigenic groups were established: strains similar to A/St.-Petersburg/80/14 (sub-clade 3C.2a) and strains similar to A/Switzerland/9715293/13 (sub-clade 3C.3a). A(H3N2) strains of the season 2013-2014 were similar to the vaccine strain. However isolates of the season 2014-2015 did not fit to the vaccine strain because in the children were predominant strains similar to the evolution branch A/St.-Petersburg/80/14 while according the WHO recommendations the influenza vaccine contained the strain A/Texas/50/12. Antigenic analysis of influenza viruses B showed their homogeneity and all they were B/Phuket/3073/13-like. Influenza strains B also incompletely corresponded to the vaccine strain – B/Massachusetts/2/12 belonging to the different genetic sub-clade. That might be the reason of enhanced morbidity of children with influenza B in the last season.

Conclusion: The obtained results stress the urgency for the wide coverage of human population with the epidemic studies, virus isolation in different time periods and geographic regions and their etiological studies with the modern techniques. Only in these conditions we can assure high efficiency of flu seasonal vaccines.

подгруппе, что могло привести к повышению заболеваемости детей гриппом типа В в данном сезоне.

Заключение: для своевременного правильного выбора штаммов, входящих в состав сезонных противогриппозных вакцин, по-прежнему актуальной остается задача как можно более широкого охвата населения эпидемиологическими исследованиями, выделения вирусов в разные периоды эпидемического сезона и в разных географических регионах, их антигенный и генетический анализ современными методами.

Ключевые слова: грипп у детей в Санкт-Петербурге, выделение вирусов, антигенный анализ, антигенная картография.

Введение

Грипп и ОРВИ, несмотря на определенные успехи вакцино- и химиопрофилактики, остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. В России на грипп и ОРВИ ежегодно приходится до 90% от всей регистрируемой инфекционной заболеваемости (до 30 млн больных; из них 45–60% дети). Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, составляет около 86% от экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями [1].

Дети до 18 лет ежегодно активно вовлекаются в эпидемический процесс, связанный с вирусами гриппа и другими ОРВИ. Более того, дети до 3 лет составляют группу риска. В связи с этим изучение антигенных и биологических свойств вирусов, выделенных от детей разных возрастов, представляет важную задачу как для практического здравоохранения, так и для глубокого понимания особенностей эпидемического процесса в данных возрастных группах.

Цель исследования — изучение особенностей циркуляции, антигенных и молекулярно-биологических свойств вирусов гриппа А и В, выделенных в Санкт-Петербурге в 2013–2015 гг. от детей от 0 до 18 лет.

Задачи исследования:

1. Проанализировать этиологическую ситуацию по гриппу в Санкт-Петербурге в период 2013–2015 гг. для определения структуры популяции вирусов, циркулировавших среди детей и подростков.
2. Охарактеризовать антигенные свойства вирусов гриппа А и В, выделенных от детей г. Санкт-Петербурга, а также выявить эволюционные связи и направления изменчивости выделенных штаммов.
3. Выявить эволюционные связи выделенных штаммов с эталонными и вакцинными штаммами, циркулировавшими в мире в разные годы.

Key words: influenza in children in St.-Petersburg, virus isolation, antigenic analysis, antigenic cartography.

Материалы и методы

Материалы для выделения вирусов гриппа (назальные мазки) были получены из Детской инфекционной больницы № 4 Святой Ольги, Детской инфекционной больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова, Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, Санкт-Петербургского дома ребенка № 12, Психоневрологического интерната г. Санкт-Петербурга. Материалы для выделения вирусов гриппа были получены в период 1.09.2013 г. — 1.07.2014 г. и 1.09.2014 г. — 1.05.2015 г.

В работе использованы референс-штаммы гриппа человека из коллекции НИИ гриппа, а также присланные из Международных сотрудничающих центров по гриппу ВОЗ (CDC&P, Атланта, США и NIMR, Лондон, Соединенное Королевство). При идентификации изолятов использовались гипериммунные диагностические сыворотки крупного рогатого скота или овец, присылаемые ежегодно ВОЗ, гипериммунные крысиные сыворотки, полученные к эпидемическим и референс-штаммам вируса гриппа разных лет выделения. Для получения сывороток были использованы белые беспородные крысы весом 300–400 г (питомник АМН РФ «Рапполово»). Выделение и накопление вирусов проводили по стандартной методике ВОЗ в культуре клеток MDCK или 10-дневных куриных эмбрионах, поставляемых ООО «Племрепродуктор» (пос. Синявино, Ленинградская область, Россия) [2].

Индикацию вирусов гриппа осуществляли в реакции гемагглютинации (РГА) микрометодом. Антигенный анализ вирусов гриппа проводили в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с использованием широкого набора гипериммунных крысиных сывороток, полученных к эпидемическим и референс-штаммам разных лет выделения. Реакцию ставили по стандартной методике, рекомендованной ВОЗ с эритроцитами человека I (0) группы [2, 3].

Построение антигенных карт проводили с использованием бесплатного программного обеспечения в режиме онлайн, расположенного на

сайте <http://antigenic-cartography.org>. Метод впервые предложен D. Smith et al. в 2004 г. [4]. Метод антигенной картографии был разработан для наглядного представления результатов РТГА, являющейся до настоящего времени основным инструментом надзора за антигенными характеристиками вирусов гриппа. Метод основан на использовании многомерных математических моделей, которые позволяют получить двумерное или трехмерное изображение — антигенную карту, представляющую графическое отображение результатов математической обработки таблиц РТГА. Антигенная карта позволяет в общем оценить эволюционные тенденции изменчивости вирусов. Преимуществом данного метода является простота и наглядность представляемых данных, т.к. на одной карте можно отобразить до нескольких сотен разных антигенов и несколько десятков сывороток, в то время как табличные результаты РТГА занимают большой объем печатных страниц. Недостатком данного метода является необходимость использования большого количества антигенов, среди которых должны быть как минимум несколько эволюционно дистанцированных друг от друга антигенов для получения достоверных результатов.

Антигенная карта позволяет отобразить числовую разницу во взаимодействии вирусов с антисыворотками в виде расстояния на карте. Один квадрат карты соответствует разнице в РТГА, равной $\frac{1}{2}$ гомологичного титра. При этом условно принято, что антисыворотки изображаются в виде квадратов, гомологичные антигены — в виде овалов, а тестируемые антигены — в виде кругов.

Построение графиков и обработку данных проводили с помощью пакета программ MS Office Excel 2007 и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Сезон 2013–2014 гг. в г. Санкт-Петербурге характеризовался относительно низкой интенсивностью эпидемического процесса. В период с 1 сентября 2013 г. по 1 июля 2014 г. в Научно-исследовательском институте (НИИ) гриппа было получено 988 материалов (мазков из носа) от больных гриппом и ОРВИ детей. Все пробы направлялись в отдел молекулярной вирусологии НИИ гриппа для проведения ПЦР-диагностики с целью подтверждения присутствия вирусной РНК в исследуемом материале. В работу по выделению вируса брали только ПЦР-положительные материалы. Из 146 ПЦР-положительных проб было выделено 69 вирусов (48%). Все выделенные вирусы в эпидемический сезон 2013–2014 гг. были изолированы на клеточной системе MDCK (69 штаммов). На куриных эмбрионах были изолированы только вирусы A(H1N1)pdm09 (6 штаммов или 8,7% от общего чис-

ла изолятов данного подтипа). Все изоляты гриппа В получены на культуре MDCK. Вирусы A(H3N2) были изолированы только на культуре клеток MDCK, преимущественно на 1 пассаже.

В эпидемическом сезоне 2013–2014 гг. наблюдалась одновременная циркуляция вирусов гриппа типа A(H3N2), A(H1N1)pdm и В ямагатской линии (рис. 1). Удельный вес по вирусовыделению составил: A(H3N2) — 80,5%, A(H1N1)pdm09 — 11,7%, В Ямагатской разновидности — 7,8%.

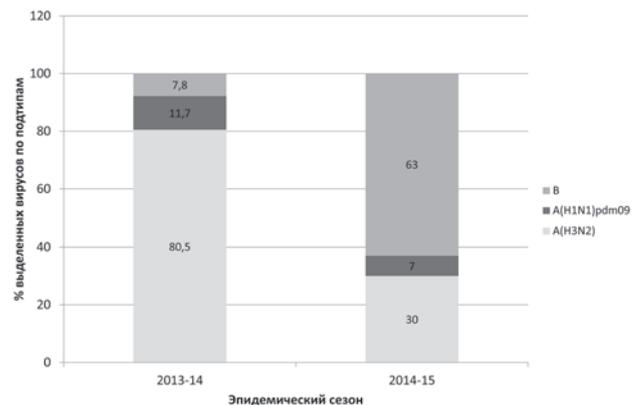


Рис. 1. Структура популяции вирусов гриппа, циркулировавших в эпидемические сезоны 2013–2015 гг. среди детей в г. Санкт-Петербурге (по данным вирусовыделения)

В октябре 2013 г. был выделен предэпидемический штамм — A/Санкт-Петербург/428/13 (H3N2) (рис. 2). Вирусы гриппа начали активно циркулировать с начала февраля 2014 г. Пик циркуляции гриппа приходился на февраль — март. В данный период преобладали вирусы типа А. С 6-й по 11-ю неделю вирусы гриппа типа A(H1N1)pdm09 регистрировались среди детей г. Санкт-Петербурга. Вирусы A(H3N2) — с 5-й по 20-ю неделю сезона. Вирусы гриппа типа В были зарегистрированы в конце эпидемии — май — июнь (см. рис. 2).

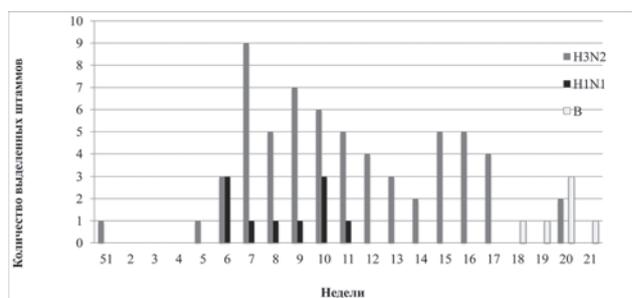


Рис. 2. Результаты еженедельного выделения вирусов гриппа по датам заболевания детей в Санкт-Петербурге в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг.

В эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. года в НИИ гриппа было получено 2312 мазков из носа из лечебных учреждений г. Санкт-Петербурга.

696 материалов (30,1%) были положительны на грипп по результатам ПЦР-диагностики. 52% ПЦР+ материалов были положительны и по вирусовыделению. По данным на 1 мая 2015 г., на культуре клеток МДСК и на куриных эмбрионах удалось выделить 256 вирусов. Из них 161 (62,9%) вирус был выделен из мазков, взятых от детей и подростков.

Из 175 ПЦР-положительных проб на вирус гриппа типа В от детей был выделен 101 штамм, при этом на куриных эмбрионах выделено 29 штаммов.

Доля вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 в циркуляции была незначительной. Из 31 ПЦР-положительной пробы, взятой у госпитализированных детей, удалось изолировать 11 штаммов. По данным ПЦР-анализа и выделения можно отметить, что наиболее часто вирусы данного подтипа встречались у детей возрастных категорий 2–3 и 3–6 лет, при этом 10 из 11 штаммов были изолированы параллельно на культуре МДСК и куриных эмбрионах.

Вирусы А(H3N2) выделены только на культуре МДСК. Наиболее часто вирусы данного подтипа встречались и выделялись из проб от детей 3–6 лет.

В эпидемический сезон 2014–2015 гг., по результатам вирусывыделения, преобладали вирусы гриппа типа В Ямагатской разновидности – 63% от всех изолятов. Вирусы гриппа А(H3N2) составили 30%, а вирусы А(H1N1)pdm09 – 7% (см. рис. 1). На 3-й неделе сезона в г. Санкт-Петербурге изолировали 2 штамма гриппа типа А(H3N2) и В уам. На 4-й неделе зарегистрирован вирус гриппа подтипа А(H1N1)pdm09. Таким образом, в течение первых двух недель после начала вирусывыделения удалось изолировать штаммы всех циркулирующих в России типов гриппа. Совместная циркуляция вирусов гриппа А и В отмечалась на всем периоде вирусывыделения. Наибольшее количество штаммов гриппа подтипа А(H1N1)pdm09 удалось получить на 11-й и 14-й неделе выделения; гриппа подтипа А(H3N2) – с 6-й по 8-ю неделю; гриппа типа В – с 10-й по 12-ю неделю (рис. 3), при этом с 4-й по 8-ю недели преобладали вирусы гриппа подтипа А(H3N2), с 8-й по 12-ю недели – типа В. Всего в данный сезон гриппом переболело 6,4% населения г. Санкт-Петербурга. Среди детей 3–6 лет переболело 41,7%, среди детей 7–14 лет – 16,6%, а среди взрослых – 2,2%.

Антигенный анализ российских изолятов проводили методом РТГА с использованием крысиных поликлональных антисывороток, полученных к референс-штаммам, а также актуальным эпидемическим штаммам 2013–2015 гг. выделения. Результаты РТГА обработаны методом антигенной картографии и представлены в виде 3-мерных антигенных карт.

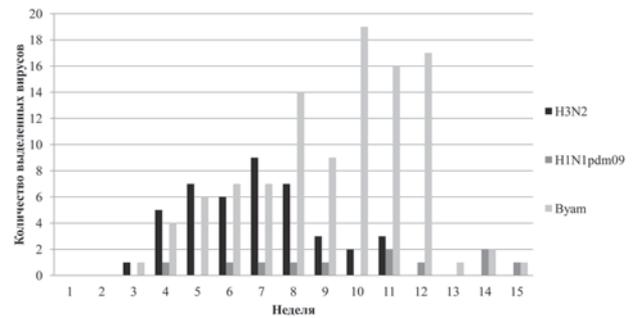


Рис. 3. Результаты еженедельного выделения вирусов гриппа по датам заболевания детей в Санкт-Петербурге в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг.

Вирусы А(H1N1)pdm09. Удельный вес пандемических вирусов А(H1N1)pdm09 в эпидемические сезоны 2013–2015 гг. был незначительным. Все изученные нами изоляты были однородны по своим антигенным свойствам и реагировали с диагностической гипериммунной овечьей антисывороткой А(H1N1)pdm09, полученной из ВОЗ, до гомологичного титра. Основная масса проанализированных в РТГА штаммов, выделенных в исследуемые сезоны, была антигенно близка к эталону А/Калифорния/07/09, входящему в состав трехвалентной противогриппозной вакцины в эти сезоны и рекомендованному ВОЗ на сезон 2015–2016 гг. Выделенные вирусы также реагировали до 1–1/4 гомологичного титра с антисыворотками к современным референс-штаммам А/Южная Каролина/20/10, А/Крайстчерч/16/10, А/Гонконг/5659/12, А/С.-Петербург/27/11 и к российским изолятам, выбранными нами в качестве референс-штаммов (А/С.-Петербург/26/13 и А/С.-Петербург/6/2014) (рис. 4).

В данных эпидемических сезонах в изолятах от детей г. Санкт-Петербурга нами не были зафиксированы дрейф-варианты штамма А/Калифорния/07/09.

Вирусы А(H3N2). Современные вирусы гриппа А(H3N2) остаются основным этиологическим агентом гриппозных эпидемий. Интервалы между эпидемиями, вызванными этим возбудителем, не превышают года, что объясняется выраженным антигенным дрейфом поверхностных белков (НА и NA) вируса. Появление нового антигенного варианта, постепенное замещение им предыдущего варианта и глобальное его распространение – характерные черты современного эволюционного процесса вирусов гриппа типа А(H3N2).

В эпидемические сезоны 2013–2015 гг. была отмечена социркуляция вирусов А(H3N2), А(H1N1)pdm09 и гриппа В. При этом вирусы А(H3N2) доминировали над остальными в сезон 2013–2014 гг. Их удельный вес был высоким – 80,5% (см. рис. 1). В эпидемический сезон 2014–2015 гг. вирусы H3N2 имели также большой удельный вес, однако

ственно отличались по антигенной структуре от более ранних эталонных штаммов — А/Виктория/210/09 и А/Перт/16/09. Это доказывает более высокую скорость дрейфовых изменений в молекуле НА у вирусов подтипа А(Н3N2) в прошедший период в сравнении с вирусами А(Н1N1)pdm09 (см. рис. 5).

Вирусы гриппа В. В оба анализируемых эпидемических сезона — 2013–2014 гг. и 2014–2015 гг. в России была отмечена одновременная циркуляция штаммов, принадлежащих к Ямагатской и Викторинской разновидности, а в г. Санкт-Петербурге вирусы гриппа В были представлены только Ямагатской ветвью во всех возрастных группах. По Ленинградской области было отмечено полное преобладание вирусов Ямагатской ветви над Викторинской.

Вирусы эпидемического сезона 2013–2014 гг. взаимодействовали в РТГА с антисывороткой к вакцинному штамму В/Массачусетс/2/12 до $1/8 - 1/16$ гомологичного титра, в то время как с антисывороткой к более раннему эталону В/Висконсин/1/10 они взаимодействовали до $1 - 1/2$ гомологичного титра, что свидетельствует об их антигенной принадлежности к группе В/Висконсин/1/10 (рис. 6).

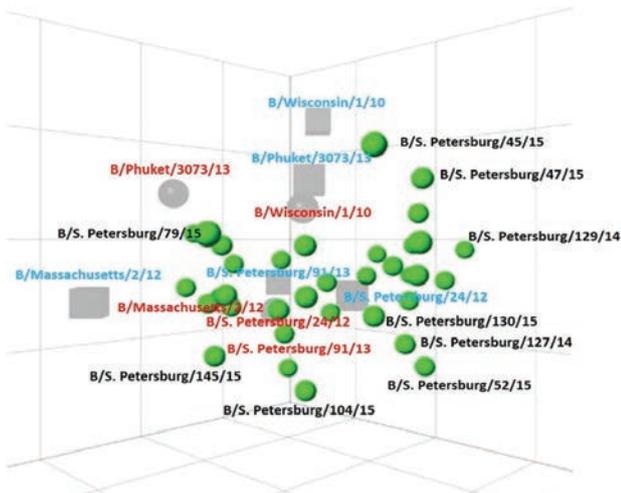


Рис. 6. Антигенная картография вирусов гриппа В Ямагатской разновидности, циркулировавших среди детей в г. Санкт-Петербурге в 2013–2015 гг. Обозначения те же, что и на рисунках 4, 5

В эпидемический сезон 2014–2015 гг. наблюдалась аналогичная ситуация — низкое взаимодействие изолятов с антисывороткой к штамму В/Массачусетс/2/12 ($1/4 - 1/8$ гомологичного титра) и эффективное взаимодействие с антисывороткой к В/Висконсин/1/10 ($1 - 1/2$ гомологичного титра).

С антисыворотками к штаммам В/Санкт-Петербург/42/12 и В/Санкт-Петербург/91/13

вирусы эпидемических сезонов 2013–2014 гг. и 2014–2015 гг. реагировали до $1 - 1/2$ гомологичного титра (см. рис. 6).

Нами отмечено возвращение в циркуляцию вирусов гриппа типа В, подобных В/Висконсин/1/10. Новым эталонным представителем вирусов В/Висконсин/1/10 является штамм В/Пхукет/3073/13.

Эти результаты подтверждаются данными секвенирования и филогенетического анализа, который показал, что вирусы 2013–2015 гг. выделения, так же, как вирусы сезона 2011–2012 гг., принадлежат к генетической группе 3 (В/Висконсин/1/10-подобные), а возбудители предыдущего сезона 2012–2013 гг. — к генетической группе 2 (Массачусетс/02/12-подобные) [5, 6].

Неполное соответствие вакцинного компонента и циркулирующих штаммов, вполне вероятно, привело к повышению заболеваемости вирусами гриппа типа В в 2014–2015 гг.

Таким образом, для своевременного правильного выбора штаммов, входящих в состав сезонных противогриппозных вакцин, по-прежнему актуальной остается задача как можно более широкого охвата населения эпидемиологическими исследованиями, выделения вирусов в разные периоды эпидемического сезона и в разных географических регионах, их антигенный и генетический анализ современными методами.

Выводы

1. В эпидемические сезоны 2013–2015 гг. в Санкт-Петербурге среди детей была выявлена совместная циркуляция вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), В Ямагатской линии.

2. Антигенный анализ вирусов А(Н1N1)pdm09, циркулировавших среди детей, выявил их антигенную однородность и полное соответствие вакцинному штамму А/Калифорния/07/09. Зафиксирован антигенный дрейф вирусов А(Н3N2), выявлены 2 антигенные группы: вирусы, подобные А/Санкт-Петербург/80/14 (генетическая подгруппа 3С.2а), и вирусы, подобные А/Швейцария/9715293/13 (подгруппа 3С.3а). Антигенный анализ вирусов гриппа В уат показал их однородность, они были подобны эталонному вирусу В/Пхукет/3073/13.

3. Вирусы гриппа А(Н3N2), выделенные от детей в сезоне 2013–2014 гг., были подобны вакцинному штамму. В то же время изоляты сезона 2014–2015 гг. не соответствовали вакцинному штамму, поскольку среди детей, в основном, выявлены штаммы, подобные эволюционной ветви А/Санкт-Петербург/80/14, а в вакцину по рекомендации ВОЗ был включен штамм А/Техас/50/12.

4. Вирусы гриппа типа В также антигенно не полностью соответствовали вакцинному компоненту, поскольку данные вирусы были подобны

штамму В/Пхукет/3073/13, а в состав вакцины входил штамм В/Массачусетс/2/12, принадлежащий к другой генетической подгруппе.

Литература

1. Маринич, И.Г. Организация и практическая реализация системы эпидемиологического надзора за гриппом и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в России / И.Г. Маринич, В.А. Кондратьев, Д.Ф. Житенев // Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. — СПб., 2003. — С. 147–156
2. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Методические рекомендации / А.А. Соминина [и др.]. — СПб., 2006. — 24 с.
3. WHO Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. — London: WHO, 2011. — 139 p.
4. Smith JD, Lapedes AS, Jong JC et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004; 305:371-376.
5. Эпидемия гриппа в России, сезон 2014–2015. Годовой отчет национальных центров по гриппу ВОЗ в России / О.И. Киселев [и др.]. — СПб., 2015. — 62 с.
6. World Health Organization Influenza Centre. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2015/16. 23-25 February 2015. [Internet, cited 2015 April 30]. Available from:

7. <http://www.crick.ac.uk/media/221813/nimr-report-feb2015-web.pdf>.

References

1. Marinich IG, Kondrat'ev VA, Zhitenev DF. Organizatsia I prakticheskaya realizatsia sistemy epidemiologicheskogo nadzora za grippom i ostryimi respiratornymi zabolovaniyami ORZ) v Rossii V: Gripp I drugiji respiratornye infektsii: Epidemiologiya, Prophylaktika, Diagnostika i Terapiya. SPb: 2003, 147-156 (in Russian).
2. Sominina AA, Burtseva EA, Lobova TG i dr. Vydelenie virusov grippa v kletochnykh kul'turakh I kurinykh embryonakh i ikh identifikatsya. Metodicheskyye rekomendatsii. St.-Petersburg.: 2006, 24 p.
3. WHO Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. London, WHO: 2011, 139 p.
4. Smith JD, Lapedes AS, Jong JC et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004; 305:371-376.
5. Epidemya grippa v Rossii, sezon 2014-2015. Godovoj otchet natsionalnykh stentrov po grippu VOZ v Rossii [Kiselev OI, Sominina AA, Lvov DI i dr.]. St.-Petersburg.: 2015, 59 p.
6. World Health Organization Influenza Centre. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2015/16. 23-25 February 2015. [Internet, cited 2015, April 30]. Available from:
7. <http://www.crick.ac.uk/media/221813/nimr-report-feb2015-web.pdf>.

Авторский коллектив:

Петрова Полина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-23, e-mail: polina.petrova@influenza.spb.ru

Коновалова Надежда Игоревна — ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; e-mail: nadejda.konovalova@influenza.spb.ru

Даниленко Дарья Михайловна — старший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, к.б.н.; e-mail: daria.baibus@gmail.com

Лобова Тамара Геннадьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; e-mail: lobova@influenza.spb.ru

Еропкин Михаил Юрьевич — заведующий лабораторией эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, д.б.н.; тел.: 8(812)499-15-22; + 7-906-269-54-79, e-mail: mikhail.eropkin@influenza.spb.ru

Желтухина Алена Игоревна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа

Васильева Анастасия Дмитриевна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа

Корнилова Екатерина Георгиевна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа

Афанасьева Вероника Сергеевна — младший научный сотрудник клинического отдела респираторных вирусных инфекций у детей Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-09

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЕРСИНИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СЕВЕРЕ ВОЛГО–ВЯТСКОГО РЕГИОНА

А.Л. Бондаренко, С.В. Аббасова, Е.А. Мирзоева

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of Yersinia infection in the north of the Volga-Vyatka region

A.L. Bondarenko, S.V. Abbasova, E.A. Mirzoeva

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

Резюме

Цель: характеристика клинико-эпидемиологической картины иерсиниозной инфекции в Кировской области.

Материалы и методы: обследовано 40 человек в возрасте от 17 до 69 лет, из них 36 пациентов с диагнозом иерсиниоз, 4 – псевдотуберкулез. Диагноз подтвержден методом РНГА с кишечной иерсиниозной и псевдотуберкулезными диагностикумами.

Результаты: иерсиниозная инфекция в Кировской области во всех случаях сопровождалась интоксикацией. Катаральный синдром и экзантема выявлены у 2/3 обследованных. Генерализованная форма заболевания протекала с поражением печени у большинства больных. Почти половина пациентов страдала поражением опорно-двигательного аппарата, явления гастроэнтерита регистрировались в 35% случаях. Предрасполагающим фактором для развития хронического течения иерсиниозной инфекции являетсяотягощенный преморбидный фон.

Заключение: для предупреждения неблагоприятных исходов иерсиниозной инфекции необходим комплексный подход к лечению больных с отягощенным преморбидным фоном. Таких пациентов следует выделять в группу риска. Последующее диспансерное наблюдение должно осуществляться в течение 1 года с привлечением врачей других специальностей.

Ключевые слова: иерсиниозная инфекция, клинико-эпидемиологическая картина, исходы, Кировская область.

Введение

Иерсиниозная инфекция включает в себя два заболевания, иерсиниоз и псевдотуберкулез, возбудителями которых являются *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* соответственно. Заболевание характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, в основном выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом, экзантемой, поражением желудочно-кишечного тракта, лимфоидной ткани, печени, суставов и имеет склонность к хроническому течению.

Abstract

The objective: to describe clinical and epidemiological picture of Yersinia infection in the Kirov region.

Materials and methods: the study included 40 patients, ranging in age from 17 to 69 years: 36 patients with a diagnosis of yersiniosis, 4 – pseudotuberculosis. The diagnosis was confirmed by the method of indirect hemagglutination Yersinia and pseudotuberculosis diagnosis.

Results of research: Yersinia infection in the Kirov region in all cases was accompanied by intoxication. Catarrhal syndrome and rash was detected in 2/3 of patients. Generalized form of the disease was characterized by liver disease in most patients. Almost half of the patients had lesions of the musculoskeletal system and the effects of gastroenteritis were recorded in 35% of cases. Factor for the development of chronic Yersinia infection is burdened premorbid background.

Conclusion: For the prevention of adverse outcomes Yersinia infection requires a comprehensive approach to the treatment of patients with severe premorbid background. Such patients should be allocated to risk group. Subsequent clinical supervision must be exercised within a period of 1 year with doctors of other specialties.

Key words: Yersinia infection, clinical and epidemiological picture, outcomes, Kirov region.

Иерсиниозы распространены повсеместно, но чаще болезнь регистрируется в регионах, расположенных в умеренном климатическом поясе, в том числе в Кировской области. Территория расположена в центре европейской части России, на севере Волго-Вятского региона (рис. 1).

В разные годы в Красноярском крае, Великом Новгороде, на острове Сахалин, в Тюмени, Республике Бурятия и на Алтае были зарегистрированы небольшие вспышки иерсиниозной инфекции в детских садах, школах и летних лагерях (данные Роспотребнадзора, 2006 – 2015 гг.).



Рис. 1. Волго-Вятский регион

Ежегодно уровень официальной заболеваемости иерсиниозами в России остается невысоким и не отражает истинную ситуацию [2]. Причиной этого, в большей степени, является гиподиагностика инфекции. В связи с полиморфизмом клинических проявлений больные иерсиниозом часто лечатся не у инфекционистов, а у врачей других специальностей (гастроэнтерологов, ревматологов, эндокринологов и др.), каждый из которых ставит «свой» диагноз, поэтому назначается неадекватное лечение, в частности, не проводится этиотропная терапия [4]. Следует обратить внимание на определенные проблемы лабораторной диагностики. Специфическая диагностика иерсиниозной инфекции включает в себя серологические и бактериологические методы. У тест-систем, используемых в практической медицине для диагностики иерсиниозов, достаточно низкая чувствительность [2]. Бактериологический метод мало информативен в связи с низкой частотой роста культуры *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*. Серьезной проблемой остаются неблагоприятные исходы перенесенного иерсиниоза и псевдотуберкулеза, такие как хронизация инфекционного процесса и формирование системных аутоиммунных заболеваний [2, 8].

Цель исследования — изучить клинико-эпидемиологическую картину иерсиниозной инфекции в Кировской области.

Материалы и методы

Нами обследовано 40 больных иерсиниозной инфекцией в возрасте от 17 до 69 лет, находившихся на стационарном лечении в Кировской инфекционной клинической больнице с 2009 по 2014 г. Средний возраст составил $31,2 \pm 2,3$ год. Мужчин и женщин было поровну. Диагноз иерсиниоз поставлен 36 больным, псевдотуберкулез — 4. Диагноз подтверждался серологически методом РНГА с кишечной иерсиниозной и псевдотуберкулезной диагностическими. Всем пациентам проводилось

бактериологическое исследование кала. Для оценки клинико-anamнестических данных была использована клиническая классификация иерсиниозов В.И. Покровского, 1989 г. с модификациями. Для оценки эпидемиологических и клинических данных рассчитывались общепринятые статистические показатели: средняя арифметическая (M), среднеквадратическое отклонение (J), относительный показатель в % (P), средние ошибки средней арифметической и относительной величины (m , mp).

Результаты и обсуждение

В последние годы заболеваемость иерсиниозом и псевдотуберкулезом в Кировской области превышает среднероссийские показатели (рис. 2).

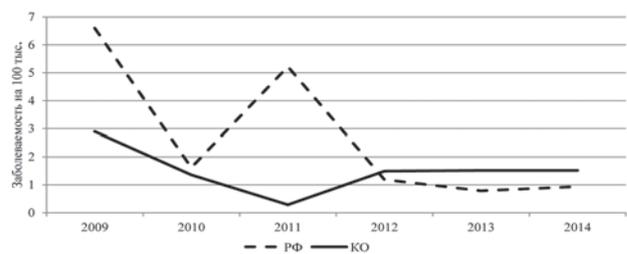


Рис. 2. Заболеваемость иерсиниозами в Российской Федерации и Кировской области в 2009–2014 гг.

В структуре кишечных инфекций установленной бактериальной этиологии иерсиниозная инфекция в данном регионе занимает 4-е место (рис. 3).



Рис. 3. Структура острых кишечных инфекций бактериальной этиологии в Кировской области в 2009–2014 гг. (n = 3561)

По этиологической структуре в Кировской области преобладает иерсиниоз. Такая же тенденция отмечается в целом по стране [5]. Заболевание регистрировалось ежегодно с марта по ноябрь. Подъ-

ем заболеваемости пришелся на апрель и сентябрь (рис. 4).

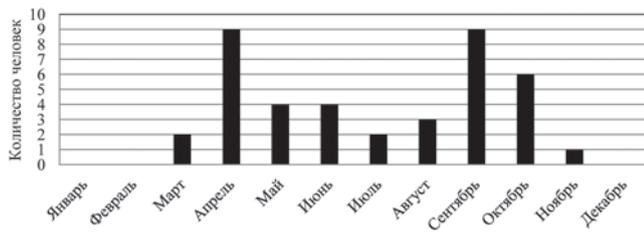


Рис. 4. Сезонность иерсиниозной инфекции в Кировской области с 2009 по 2014 г.

Весенний подъем можно объяснить инфицированностью овощей и корнеплодов в овощехранилищах, которая нарастает во время зимнего хранения [3]. Это связано с психрофильными свойствами иерсиний и сапрофитным образом их жизни [5].

Повышение заболеваемости в осенние месяцы можно связать с уборкой урожая и возможным контактом с мышиными экскрементами, так как большинство заболевших (63%) в этот период посещали загородные дома, дачи.

Подобная тенденция в отношении сезонности иерсиниозной инфекции отмечается в некоторых центральных регионах России. Например, пики заболеваемости в Новгородской области приходятся на март – май и ноябрь (данные Роспотребнадзора от 01 марта 2012 г.). Подъемы заболеваемости иерсиниозами в весенние и осенние месяцы характерны также для востока страны [9].

Иерсиниозная инфекция в Кировской области в 62,5% регистрировалась у городских жителей. В целом по Российской Федерации этот показатель несколько выше – 76,3% [5]. Такая тенденция связана с развитием пищевой промышленности больше в городах, нежели в сельской местности [5].

При изучении эпидемиологического анамнеза выяснено, что больные псевдотуберкулезом употребляли в пищу овощи без термической обработки. В группе больных иерсиниозом 21 человек (28,3%) употреблял в пищу свежие овощи, 12 (33,3%) – посещали загородные дома, а 3 (8,3%) – в течение 1–2 недель до заболевания имели контакт с больными ОРЗ. Эпидемиологические данные по заболеванию в Кировской области сравнимы с таковым в других городах страны. Например, в Тюмени большинство обследуемых употребляли в пищу салаты из свежих овощей, проживали в частных домах [8]. По данным исследования вспышек иерсиниозной инфекции в Красноярском крае, причиной заболевания стало употребление овощей и фруктов без термической обработки [6].

Специфическая диагностика с использованием серологических методов исследования проводилась

всем обследованным. Диагноз иерсиниоз был поставлен 36 больным (90%) на основании нарастания титра антител с 1/200 до 1/6400 в РНГА с кишечной иерсиниозным диагностикумом. В 4 случаях (10%) диагностирован псевдотуберкулез, который подтвержден РНГА с псевдотуберкулезным диагностикумом с нарастанием титра антител с 1/200 до 1/400. Бактериологическое исследование кала также проводилось всем пациентам, но во всех случаях анализ был отрицательным. Это объясняется культуральными свойствами инфекционного агента (иерсинии являются психрофилами) и длительностью проведения анализа (21–28 день). По Российской Федерации возбудителя заболевания выделяют в 2–3% проб [2].

В группе больных иерсиниозом 29 человек (80,5%) перенесли генерализованную форму, а 7 (19,5%) – гастроинтестинальную. Псевдотуберкулез во всех случаях протекал в генерализованной форме. Ситуация, когда иерсиниоз превалирует над псевдотуберкулезом, отражает таковую в европейской части России. К примеру, в Курской области за последние 5 лет выявлено 88,9% кишечного иерсиниоза и 11,1% псевдотуберкулеза (данные Роспотребнадзора от 6 мая 2015 г.).

При проведении нашего исследования было установлено, что в 2009 г. иерсиниозную инфекцию перенесли 17 человек (42,5%), в 2010 г. – 6 (15,0%), а в 2011 и 2012 гг. были выявлены лишь 1 (2,5%) и 2 (5%) больных соответственно. В 2013 г. отмечается увеличение количества заболевших – 7 человек (17,5%). Такое же количество больных зарегистрировано в 2014 г.

У большинства пациентов заболевание начиналось остро. Это вполне характерно для иерсиниозной инфекции и подтверждается данными других исследований [4, 7]. Лишь трое заболевших отмечали постепенное начало болезни в течение 4–6 дней с субфебрильной температуры, слабости, миалгий. Интоксикация проявлялась повышением температуры тела у всех обследованных (табл.). Температурная реакция варьировала от 37,2°C до 40,5°C. Средняя продолжительность периода лихорадки составила 10,9±1,7 дней. Общая слабость, недомогание отмечались почти у всех заболевших, некоторые из них предъявляли жалобы на головную боль. Также интоксикационно-воспалительный синдром проявлялся в виде миалгий и артралгий.

Второе место по частоте выявлений после интоксикации занимает катаральный синдром. Поражение ротоглотки в виде гиперемии передних и задних небных дужек, задней стенки глотки, гипертрофии миндалин до I степени отмечалось у 2/3 обследованных. У большинства из них выявлена регионарная лимфаденопатия, а в 8 случаях – полилимфаденопатия с преимущественным поражением подчелюстных, переднешейных, заднешейных лимфатических узлов.

**Полиморфизм клинико-лабораторных проявлений
иерсиниозной инфекции в Кировской области (n=40)**

Клинический признак		Абсолютный показатель, количество человек	Относительный показатель, %
Интоксикационно-воспалительный синдром	Лихорадка 38,9±0,1°С	40	100
	Общая слабость	37	92,5
	Головная боль	17	42,5
	Артралгии	17	42,5
	Миалгии	13	32,5
Катаральный синдром	Поражение ротоглотки	27	67,5
Экзантема	Скарлатиноподобная сыпь	24	60,0
Поражение печени	Синдром цитолиза (АЛТ 307,4±65,6 Ед/л, АСТ 232,9±54,8 Ед/л)	21	52,5
	Гепатомегалия	14	35,0
	Гипербилирубинемия	9	22,5
	151,1±13,7 ммоль/л		
Лимфаденопатия	Региональная лимфаденопатия	11	27,5
	Полилимфаденопатия	8	20,0
Гастроинтестинальный синдром	Гастроэнтерит	14	35,0
	Боли в животе	12	30,0
	Послабление стула	11	27,5
	Тошнота	8	20,0
	Снижение аппетита	7	19,5

В Кировской области иерсиниозная инфекция в 60% наблюдений характеризовалась скарлатиноподобной сыпью. Экзантема во всех случаях разрешалась отрубевидным шелушением. Частота выявления скарлатиноподобной сыпи у больных иерсиниозной инфекцией в Красноярске составила 84,1%, в Тюмени — 89,3%, на Дальнем Востоке — 60% [6, 8, 9]. Таким образом, в разных регионах страны при развитии иерсиниозной инфекции экзантема наблюдается в большинстве случаев.

Поражение печени характеризовалось синдромом цитолиза и отмечалось у половины обследуемых. Гепатомегалия, выявленная у больных, в ряде случаев сопровождалась синдромом желтухи. Билирубин был повышен за счет прямой фракции.

В нашем исследовании гастроинтестинальный синдром регистрировался у 1/3 пациентов. Он проявлялся болями в животе, тошнотой, снижением аппетита, кашицеобразным стулом до 2—3 раз в сутки. По данным других исследований, иерсиниозная инфекция протекает с поражением желудочно-кишечного тракта в 40—45% случаев [6, 9].

В общем анализе крови отмечался нормоцитоз (количество лейкоцитов — $8,1 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Подобная картина периферической крови характерна для иерсиниозной инфекции и по данным

других исследований [1]. Повышение СОЭ до $20,7 \pm 2,4$ мм/ч отмечалось у 24 пациентов (60%).

Такое разнообразие клинических признаков представляет собой классическую картину иерсиниозной инфекции [6]. В разных регионах страны клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозов во многом похожа и тем самым отражает ситуацию по данной инфекции в стране в целом.

Исходом иерсиниозной инфекции лишь в половине случаев является клинико-лабораторное выздоровление [4]. У остальных пациентов чаще всего формируется хроническое течение или развиваются аутоиммунные заболевания. Реже исходом болезни могут быть остаточные явления в виде непродолжительного субфебрилитета, неврологических расстройств, астенического синдрома [2].

В качестве примера неблагоприятного исхода иерсиниозной инфекции с хронизацией процесса приводим следующий клинический случай.

Пациентка П., 46 лет, больна с октября 2008 г., когда через 2 недели после уборки моркови лечилась в Кировской инфекционной клинической больнице с диагнозом «Иерсиниоз ОЗ (РНГА 1/1600++), гастроинтестинальная форма, средней степени тяжести». В результате проведенной этиотропной и патогенетической терапии боль-

ная была выписана с клиничко-функциональным выздоровлением. Однако к сентябрю 2009 г. развилось хроническое течение заболевания с поражением опорно-двигательного аппарата в виде артрита коленных суставов. Последующие обострения инфекции регистрировались в мае 2010 г. (присоединился артрит левого локтевого сустава), мае и октябре 2014 г. (полиартрит с преимущественным поражением пястно-фаланговых, межфаланговых, коленных и левого локтевого суставов). Во всех случаях диагноз был подтвержден обнаружением антител к *Y. Enterocolitica* O3 в титре 1/200 – 1/800.

Следует отметить, что в мае 2010 г. пациентка была проконсультирована ревматологом, исключены аутоиммунные заболевания, терапия больной назначалась совместно и включала в себя этиотропное лечение, десенсибилизирующие и нестероидные противовоспалительные препараты, иммуномодуляторы, витамины, симптоматические средства. В результате комплексного подхода к лечению последовал длительный период ремиссии. Снижение титров антител в РНГА с кишечной иерсиниозным диагностикумом O3 с 1/400 + + + до 1/100 + + + сохранялось в течение 4 лет с июня 2010 г. по май 2014 г.

Из анамнеза жизни пациентки: работает на шинном заводе (вредное производство), страдает хроническими заболеваниями: дорсопатия шейного и поясничного отделов позвоночника, хронический пиелонефрит, хронический гайморит.

На основании представленного клинического наблюдения и некоторых литературных данных [2, 9] мы предполагаем, что наличие у больной хронических воспалительных заболеваний (гайморит, пиелонефрит) и патологии опорно-двигательного аппарата (дорсопатия шейного и поясничного отделов позвоночника) явилось предрасполагающим фактором для хронизации инфекционного процесса с поражением суставов. Кроме того, больная работает на вредном производстве, что также способствовало снижению иммунитета и склонности к хроническому течению иерсиниозной инфекции.

Таким образом, предрасполагающим фактором к хроническому течению иерсиниозной инфекции является отягощенный преморбидный фон. Таких больных необходимо выделять в группу риска с последующим диспансерным наблюдением в течение 1 года с привлечением при необходимости врачей других специальностей, например, ревматологов. Мнения некоторых исследователей по поводу диспансерного наблюдения после перенесенной иерсиниозной инфекции во многом сходятся. С.Н. Бениова рекомендует диспансерное наблюдение в течение полугода после перенесенного иерсиниоза, при рецидивирующем течении – 12 ме-

сяцев, а при затяжном и хроническом течении болезни – до окончательного исхода заболевания [9]. И.В. Шестакова считает, что наблюдать реконвалесцентов следует не менее 1 года, а при наличии генетических и иммунологических прогностических критериев неблагоприятных исходов инфекции – в течение трех лет [2]. Исследователи также подчеркивают необходимость комплексного подхода к диспансерному наблюдению с привлечением узких специалистов.

Выводы

1. В Кировской области иерсиниозная инфекция регистрируется ежегодно с марта по ноябрь, в 100% случаев характеризуется интоксикацией, в 67,5% – катаральным синдромом, в 60% – экзантемой, в 52,5% – поражением печени, в 42,5% – вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, в 35% – поражением желудочно-кишечного тракта.

2. У пациентов с отягощенным преморбидным фоном исходом иерсиниозной инфекции может быть хроническое течение болезни.

3. Лечение и диспансерное наблюдение больных с хроническим течением заболевания должно проводиться совместно с врачами других специальностей.

Литература

1. Острые кишечные инфекции: 2-е издание, переработанное и дополненное / Н.Д. Ющук [и др.]. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – 68 с.
2. Шестакова, И.В. Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // Лечащий врач. – 2010. – №10. – С. 26.
3. Чихачева, Е.Н. Распространенность острых кишечных инфекций у детей Мурманской области / Е.Н. Чихачева, О.Ю. Богданова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 76 – 77.
4. Ющук, Н.Д. Особенности течения и отдаленные исходы генерализованной и вторично-очаговой формы иерсиниозной инфекции больных / Н.Д. Ющук, И.В. Шестакова // Лечащий врач. – 2009. – № 11. – С. 82 – 86.
5. Панин, А.А. Микробиологический мониторинг иерсиний как основа санитарно-эпидемиологического надзора за иерсиниозами в организованных коллективах / А.А. Панин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2013 – № 3. – С. 217 – 228.
6. Мартынова, Г.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозной инфекции у детей города Красноярск / Г.П. Мартынова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 76, № 4. – С. 66 – 69.
7. Перминова, К.Г. Эпидемиологическая характеристика вспышки псевдотуберкулеза в г. Тюмени / К.Г. Перминова, О.А. Дубинина // Эпидемиология в XXI веке: новые горизонты профилактики: мат. Всерос. науч. – практ. конф. с международ. участ. – Кемерово: КемГМА, 2013. – С. 119.
8. Огошкова, Н.В. Клинико – иммунологические аспекты острого периода и исходов псевдотуберкулеза у детей: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н.В. Огошкова. – Тюмень.: ТГМедА, 2015. – 45 с.

9. Бениова, С.Н. Кишечный иерсиниоз в практике врача-педиатра / С.Н. Бениова // Практическая медицина. — 2007. — № 24. — С. 9–11.

References

1. Ostrye kishechnye infekcii: 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe / N.D. Jushhuk [i dr.]. — M.: Izd-kaja gr. «GJeOTAR — Media», 2012. — 68 s.

2. Shestakova, I.V. Iersinioz: rasshirjaja tradicionnye predstavlenija o diagnostike, lechenii i dispanserizacii bol'nyh / I.V. Shestakova, N.D. Jushhuk // Lechashhij vrach. — 2010. — № 10. — С. 26.

3. Chihacheva, E.N. Rasprostranennost' ostryh kishechnyh infekcii u detej Murmanskoj oblasti / E.N. Chihacheva, O.Ju. Bogdanova // Uspehi sovremennogo estestvoznanija. — 2011. — № 8. — С. 76–77.

4. Jushhuk, N.D. Osobennosti techenija i otdalennye ishody generalizovannoj i vtorichno-ochagovoj formy iersinioznoj infekcii bol'nyh / N.D. Jushhuk, I.V. Shestakova // Lechashhij vrach. — 2009. — № 11. — С. 82–86.

5. Panin, A.L. Mikrobiologicheskij monitoring iersinij kak osnova sanitarno-jepidemiologicheskogo nadzora za iersiniozami v organizovannyh kollektivah / A.L. Panin [i dr.] // Infekcija i immunitet. — 2013. — № 3. — С. 217–228.

6. Martynova, G.P. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika iersinioznoj infekcii u detej goroda Krasnojarska / G.P. Martynova [i dr.] // Sibirskoe medicinskoje obozrevanie. — 2012. — Т. 76, № 4. — С. 66–69.

7. Perminova, K.G. Jepidemiologicheskaja harakteristika vspyshki psevdotubekuleza v g. Tjumeni / K.G. Perminova, O.A. Dubinina // Jepidemiologija v XXI veke: novye gorizonty profilaktiki: mat. Vseross. nauch.-prakt. konf. s mezhdunarod. uchast. — Kemerovo: KemGMA, 2013. — С. 119.

8. Ogoshkova, N.V. Kliniko — immunologicheskie aspekty ostrogo perioda i ishodov psevdotuberkuleza u detej: dis. na soiskanie uchenoj stepeni kand. med. nauk / N.V. Ogoshkova. — Tjumen': TGMedA, 2015. — С. 6, 34–35, 45.

9. Beniova, S.N. Kishechnyj iersinioz v praktike vracha-pediatra / S.N. Beniova // Prakticheskaja medicina. — 2007. — № 24. — С. 9–11.

Авторский коллектив:

Бонгаренко Алла Львовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: +7-912-827-91-55, e-mail: al.bond@mail.ru

Аббасова Светлана Викторовна — доцент кафедры инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-909-133-11-50, e-mail: svetvik71@rambler.ru

Мирзоева Екатерина Александровна — ординатор кафедры инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии; тел.: +7-922-961-85-06, e-mail: royalkgma@mail.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ НА СРЕДНЕМ УРАЛЕ

А.У. Сабитов, Н.В. Ножкина, Т.В. Зарипова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Regional characteristics of infant mortality in the Middle Urals

A.U. Sabitov, N.V. Nozhkina, T.V. Zaripova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Резюме

Проанализирована смертность детей в возрасте до одного года в Свердловской области за период с 2008 по 2013 г. Приведена динамика показателя младенческой смертности в Свердловской области от различных причин в сравнении с аналогичным показателем по Российской Федерации. Показано возрастание удельного веса инфекционных болезней в структуре младенческой смертности за счет вирусных инфекций. Отмечена негативная тенденция увеличения смертей младенцев на дому от инфекционных причин в сочетании с неблагоприятными социальными факторами. В структуре смертности на дому детей в возрасте до одного года инфекционные болезни составили 25,0%. Среди них в 2013 г. наиболее высока доля вирусных неидентифицированных инфекций (41,4%), далее — герпетическая (20,7%), кишечные (3,4%) и цитомегаловирусная (3,4%) инфекции.

Ключевые слова: младенцы, инфекции, смерть на дому.

Введение

В указе Президента Российской Федерации от 7.05.2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» поставлена задача снижения младенческой смертности (МС) до 7,5 на 1000 родившихся живыми к 2018 г., а в Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. (2007 г.) — уменьшение данного показателя не менее чем в 2 раза. В государственной программе РФ «Развитие здравоохранения» (утв. постановлением Правительства от 15.04.2014 г. № 294) показатель МС выбран в качестве одного из целевых индикаторов, который к 2015 г. должен быть не менее 8,0‰, а к 2020 г. — не менее 6,4‰. В России в последние годы наблюдается устойчивая тенденция снижения смертности детей в возрасте до года, однако уровень ее пока остается более высоким, чем в большинстве развитых стран, при этом имеются определенные межрегиональные различия значений данного показателя [1]. Анализ младенческой смертности способствует выявлению недочетов в

Abstract

There is presented the analysis of the mortality of children aged up to one year in Sverdlovsk region from 2008 to 2013. The dynamics of infantile mortality indicators in Sverdlovsk region is given taking into account various reasons and in comparison with similar indicators in the Russian Federation. The increase of specific load of infectious diseases is shown in the structure of infantile mortality due to viral infections. The negative tendency of the increase in infant death cases at home due to infectious causes is marked in combination with unfavourable social factors. Infectious diseases composed 25,0% in the structure of child mortality at home among children aged up to one year. In 2013 unidentified infections (41,4%), Herpes virus infection (20,7%), intestinal viral infections (3,4%), and cytomegalovirus infections (3,4%) had the highest numbers.

Key words. Babies, infections, death at home.

оказании медицинской помощи беременным, роженицам и детям до года и влияющих на эти недочеты факторов [2, 3].

В Свердловской области в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Свердловской области «О совершенствовании системы мониторинга детской смертности в Свердловской области» (2012 г.) ведомственная экспертиза случаев смерти детей в возрасте до года проводится в медицинских организациях по месту смерти ребенка, а в сложных, спорных и неясных в диагностике случаях — Областной комиссией по разбору случаев детской смерти. В судебно-медицинской практике существуют трудности диагностики причин ненасильственной смерти детей, что обусловлено частым отсутствием данных о ребенке, необходимых врачу судебно-медицинскому эксперту [4].

Цель исследования — изучить региональные особенности структуры младенческой смертности и ее динамики в Свердловской области с анализом причин и влияющих факторов для обоснования

комплекса мероприятий, направленных на дальнейшее снижение показателя.

Материалы и методы

Объектом изучения явились случаи смерти детей в возрасте до одного года в Свердловской области за период с 2008 по 2013 г., всего 2325 случаев. Исследование выполнено путем ретроспективного и проспективного наблюдения при сочетании сплошного и выборочного методов. Применялись методы эпидемиологического анализа, экспертной оценки, статистические. Источниками информации служили отчеты Министерства здравоохранения Свердловской области, базы данных отделения мониторинга за детской смертностью ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», первичная медицинская документация, карты экспертной оценки смерти ребенка, протоколы оперативного разбора случая смерти, акты судебно-медицинской экспертизы. Медико-социальные характеристики детей, умерших на дому, изучены на выборке 68 человек (более 60% случаев смерти на дому за 2013 г.). Информация использована с соблюдением конфиденциальности. Статистическая обработка выполнена в программе Microsoft Excel, достоверность определялась по критериям Стьюдента и χ^2 .

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что смертность детей в возрасте до 1 года в Свердловской области устойчиво ниже, чем в среднем по России. В 2008–2011 гг. младенческая смертность снизилась в 1,3 раза – с 7,4 до 5,8 на 1000 родившихся живыми. В 2012 г. в связи с введением новых критериев живорождения, утвержденных приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи», как и ожидалось, показатель вырос до 7,3‰, однако уже в 2013 г. его удалось снизить до 6,9‰, что в 1,2 раза ниже, чем в среднем по стране (8,2‰), $p < 0,001$ (рис.) и ниже уровня, рекомендуемого в качестве индикатора государственной программой «Развитие здравоохранения» (8,0‰ к 2015 г.).

Более низкие, по сравнению с российскими, показатели формируются за счет снижения ранней неонатальной смертности, уровень которой в Свердловской области меньше в 1,5–1,8 раз ($p < 0,001$), что свидетельствует о положительных результатах оказания медицинской помощи в перинатальный период. Поздняя неонатальная и постнеонатальная смертность остается на среднероссийском уровне (в 2012 г. – 4,9‰ и 5,0‰ соответственно).



Рис. Динамика младенческой и ранней неонатальной смертности в Свердловской области и Российской Федерации за 2008–2013 гг. (на 1000 родившихся живыми)

В структуре МС (табл. 1) преобладают малоуправляемые причины – отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (класс XVI по МКБ-10), и врожденные аномалии (класс XVII) – в 2013 г. 47,8% и 13,0% соответственно. По сравнению со среднероссийскими показателями (по данным за 2012 г.) удельный вес малоуправляемых причин в 1,3 раза ниже ($p < 0,001$) и, соответственно, достоверно выше доля относительно управляемых причин, реализуемых в большей степени в постнеонатальный период: инфекционные болезни (11,0%), внешние причины смерти (9,6%), болезни органов дыхания (8,2%), болезни нервной системы (6,8%). По сравнению с 2012 г. в 2013 г. суммарная доля управляемых причин в Свердловской области в целом уменьшилась (с 35,6% до 31,8%), однако при этом возросла доля внешних причин смерти (с 9,6 до 13,0%).

Анализ интенсивных показателей МС от отдельных причин (табл. 2) подтверждает более благоприятную ситуацию в Свердловской области по малоуправляемым причинам (показатели достоверно ниже, чем в России, $p < 0,001$) и, напротив, относительно менее благоприятную – по управляемым, включая инфекционные болезни [5].

Из группы относительно управляемых причин МС специального анализа требуют случаи смерти от инфекционных заболеваний (табл. 3). В их структуре преобладают вирусные инфекции неустановленной этиологии (46,8%), на втором месте – острые кишечные инфекции (12,7%), на третьем – менингококковая инфекция (10,1%), далее септицемия (6,3%). В динамике по сравнению с 2008 г. наблюдаются негативные тенденции роста интенсивных показателей смертности от вирусных и острых кишечных инфекций – в 3,7 и 2 раза соответственно.

Таблица 1

**Структура младенческой смертности в Свердловской области
и Российской Федерации, 2012–2013 гг. (%)**

Причины смерти	Класс по МКБ-10	2012 г.		2013 г.
		Свердловская область	РФ	Свердловская область
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	XVI	41,1*	55,7	47,8 #
Врожденные аномалии	XVII	16,4**	21,4	13,0 #
Внешние причины	XX	9,6**	5,0	13,0
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	I	11,0*	3,5	7,2 #
Болезни органов дыхания	X	8,2**	4,7	5,8
Болезни нервной системы	VI	6,8*	2,3	5,8
Прочие	—	6,9	7,4	7,4
Всего	—	100,0	100,0	100,0

* — различия с данными по РФ достоверны, $p < 0,001$;** — различия с данными по РФ достоверны, $p < 0,01$;# — различия с 2012 г. достоверны, $p < 0,001$;# # — различия с 2012 г. достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2

**Младенческая смертность от отдельных причин в Свердловской области
и Российской Федерации за 2008–2013 гг. (на 1000 родившихся живыми)**

Причины смерти	Класс по МКБ-10	Свердловская область						РФ, 2012
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	XVI	2,8	2	2,4	1,9	3,0*	3,3	4,8
Врожденные аномалии	XVII	1,2	1,5	1,2	1,1	1,2*	0,9	1,9
Внешние причины	XX	1,0	1,0	0,7	0,8	0,7**	0,9	0,4
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	I	0,4	0,4	0,6	0,5	0,8**	0,5	0,3
Болезни органов дыхания	X	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6**	0,4	0,4
Болезни нервной системы	VI	0,5	0,3	0,3	0,3	0,5*	0,4	0,2

* — различия с данными по РФ за 2012 г. достоверны, $p < 0,001$;** — различия с данными по РФ за 2012 г. достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3

**Структура и уровни младенческой смертности по группам инфекционных заболеваний
в Свердловской области, 2008–2012 гг.**

Причины смерти	2008		2009		2010		2011		2012	
	%	‰	%	‰	%	‰	%	‰	%	‰
Вирусные инфекции	16,3	0,1	44,2	0,19	41,2	0,21	55,1	0,27	46,8	0,37
Острые кишечные инфекции	13,2	0,05	16,3	0,07	19,6	0,1	14,3	0,07	12,7	0,1
Менингококковая инфекция	13,2	0,05	20,9	0,09	5,9	0,03	2,0	0,01	10,1	0,08
Септицемия	13,2	0,05	7,0	0,03	13,7	0,07	2,0	0,01	6,3	0,05
ВИЧ-инфекция	7,9	0,03	0,0	0,0	0,0	0,0	6,1	0,03	1,3	0,01
Другие	36,2	0,1	11,6	0,05	19,6	0,1	20,5	0,1	22,8	0,18
Всего	100,0	0,38	100,0	0,43	100,0	0,51	100,0	0,49	100,0	0,79

В 2012–2013 гг. при проведении судебно-медицинской экспертизы с целью выявления этиологии у 29 младенцев, умерших от вирусных инфекций, были взяты материалы для проведения ПЦР на индикацию маркеров вирусов гриппа А, В, RS-вирусов, парагриппа 1–4, аденовирусов В, С, Е, метапневмовируса, риновирусов, бокавируса, коронавируса, ротавируса, астровирусов, норовирусов, энтеровирусов. Положительные результаты получены только в трех случаях, в том числе: RS вирус – у 1, аденовирус – у 1, норовирус 2 типа – у 1.

Как видно из таблицы 3, в структуре МС от инфекционных заболеваний на ВИЧ-инфекцию приходилось в 2011 г. 6,1%, а в 2012 г. – 1,3%. Свердловская область относится к числу регионов с наибольшим количеством детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей [6], поэтому требуются усиленные меры по профилактике вертикальной передачи ВИЧ и связанной с ним смертности детей.

Анализ по месту смерти показал, что в 2013 г. 27,4% детей до 1 года умерли в перинатальных центрах, 25,3% – в областных и межмуниципальных педиатрических центрах, 12,1% – в центральных городских, районных и детских больницах, 9,8% – в родильных отделениях по месту жительства.

Особого внимания требует анализ смертности младенцев на дому, удельный вес которой за последнее пятилетие колебался от 21,3% (2012 г.) до

31,7% (2011 г.), а в 2013 г. составил 23,5%; интенсивные показатели за этот период составили в среднем $1,6 \pm 0,15$ на 1000 живорожденных (табл. 4). Случаи смерти на дому регистрировались более чем в 60% административных образований области. Любой случай гибели ребенка вне лечебного учреждения требует специального тщательного расследования в целях выявления причин и сопутствующих факторов. По результатам проведенного анализа, на дому дети в возрасте до года умирали в основном от управляемых причин (в 2013 г. 81,3%), среди которых преобладают: внешние причины (37,5%), инфекционные болезни (25,0%), болезни органов дыхания (18,8%). В структуре инфекционных заболеваний в 2013 г. наиболее высока доля вирусных не идентифицированных инфекций (41,4%), далее – герпетическая (20,7%), кишечные (3,4%) и цитомегаловирусная (3,4%) инфекции.

Углубленный анализ медико-социальных характеристик детей, умерших на дому в 2013 г. (выборка 68 случаев), показал, что 80,9% детей умерли в возрасте до 6 месяцев. Среди причин смерти (табл. 5) на первом месте стоят инфекционные болезни (45,5%); второе место заняла механическая асфиксия (32,3%), в том числе 19,1% – от аспирации и 13,2% – от сдавления. Обращает на себя внимание, что 5,9% детям (4 ребенка) в качестве причины смерти поставлен диагноз «Синдром внезапной смерти», 1,5% (1 ребенок) – «Отравление этанолом».

Таблица 4

Динамика младенческой смертности на дому в Свердловской области, 2009–2013 гг.

Показатели	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Удельный вес в структуре МС, %	27,9	24,3	31,7	21,3	23,5
МС на дому, ‰	1,8	1,5	1,8	1,5	1,6
Структура МС на дому, %:					
– внешние причины	38,9	33,3	38,9	33,3	37,5
– некоторые инфекционные и паразитарные болезни	11,1	20,0	22,2	33,3	25,0
– болезни органов дыхания	16,7	20,0	22,2	20,0	18,8
– отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	5,6	13,3	5,6	6,7	6,3
– болезни нервной системы	0,0	6,7	0,0	0,0	6,3
– врожденные аномалии	5,6	6,7	5,6	0,0	0,0
– прочие	22,1	0,0	5,5	6,7	6,1
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 5

**Структура причин смерти младенцев на дому
в различных возрастных группах, %**

Причины	Всего n=68 (100%)	В том числе в возрасте:	
		до 6 мес. n=55 (80,9%)	от 6 до 12 мес. n=13 (19,1%)
Инфекционные болезни	45,5	43,7	53,8
Внешние причины, всего,	35,3	38,1	23,1
в том числе:	32,3	34,5	23,1
– механическая асфиксия:	19,1	21,8	7,7
от аспирации	13,2	12,7	15,4
от сдавления	1,5	1,8	0,0
– черепно-мозговые травмы	1,5	1,8	0,0
– отравления этанолом			
Органическое поражение центральной нервной системы	7,4	3,6	23,1
Врожденные anomalies	5,9	7,3	0,0
Синдром внезапной смерти	5,9	7,3	0,0
Итого	100,0	100,0	100,0

Среди детей в возрасте до 1 года, умерших на дому от инфекционных заболеваний (31 человек), клинические проявления болезни отмечены только у 6 (19,4%), причем во всех случаях отмечалось быстрое прогрессирование заболевания – время от начала болезни до смерти составило 1–4 дня. Две трети из них успели обратиться за медицинской помощью, но были оставлены дома. В 53,8% случаев (14 детей) был поставлен диагноз острой респираторной инфекции (вирусной, вирусно-бактериальной), 34,6% (9 детей) – острой генерализованной вирусной неуточненной инфекции; по 1 ребенку умерли от двухсторонней тотальной серозно-гноной пневмонии, врожденного токсоплазмоза и синдрома Уотерхауса – Фридериксена. Сопутствующие отягчающие социально-психологические факторы выявлены в 71% случаев, в том числе: недостаточное внимание детям – 29%, асоциальный статус семьи – 19,4% (в основном по причине алкоголизма), частая смена места жительства – 9,7%, негативное отношение к ребенку – 6,5%, сон в одной кровати – 6,5%.

Недоношенными среди умерших от инфекционных заболеваний на дому в представленной выборке были 32,3% (10 детей), в том числе 19,3% – с массой менее 2 кг; возраст смерти – от 29 дней до 4 мес. 20 дней. Клинические проявления были отмечены только у 2 детей (20%), при этом родители

за медицинской помощью не обращались. Среди судебно-медицинских диагнозов, поставленных недоношенным детям, были следующие: острая вирусная инфекция – у 5 детей, в том числе в сочетании с грибково-бактериальной инфекцией неуточненного генеза у 1; генерализованная вирусная инфекция – у 3 детей, синдром Уотерхауса – Фридериксена с геморрагическим некрозом надпочечников – у 1 ребенка. Отягчающие социально-психологические факторы в семье имелись у 80% недоношенных детей, в том числе у половины – алкоголизм, у остальных негативное отношение к своему ребенку или невыполнение рекомендаций врача. Ниже представлен пример судебно-медицинского диагноза.

Судебно-медицинский диагноз у недоношенного ребенка, умершего от инфекционного заболевания на дому

Основное заболевание: генерализованная вирусная инфекция: серозный фарингит, серозный ларингит, серозно-десквамативный трахеит, бронхит, двухсторонняя серозно-десквамативная пневмония, катарально-десквамативный энтероколит.

Осложнение: респираторный дистресс-синдром (очаги острой альвеолярной эмфиземы, дистелектаза, отека, внутриальвеолярных кровоизлияний в легких), полнокровие внутренних органов, отек головного мозга.

Сопутствующие заболевания: межпеченочный гепатит, лимфоидная гиперплазия лимфоидных фолликулов тонкой и толстой кишки, лимфоузлов брыжейки, селезенки. Акцидентальная трансформация тимуса, 2 фаза.

Среди детей, умерших на дому от механической асфиксии (22 ребенка), в 59,1% случаев смерть наступила по причине аспирации желудочного содержимого и 30,9% – от сдавления. Среди умерших от аспирации все дети были в возрасте до 6 месяцев, а от сдавления – 62,5% в возрасте до 6 месяцев и 37,5% – старше 6 месяцев. Инфекционные болезни как сопутствующие или фоновые заболевания выявлены у 40,9% детей, в том числе: катарально-десквамативный ларингит, бронхит, бронхиолит; пневмония; генерализованная бактериальная инфекция; серозно-десквамативный энтероколит; ВИЧ-инфекция и гиперплазия лимфоузлов. Таким образом, за диагнозом механической асфиксии могут скрываться случаи инфекционной патологии.

На факторы социального неблагополучия семей указано в 59,1% случаев, в том числе алкоголизм – 27,3%; не соблюдали рекомендации медицинских работников 36,4%; в 1 случае при судебно-медицинской экспертизе в печени ребенка обнаружен этиловый спирт. Среди умерших от сдавления 50% младенцев спали вместе с родителями. Недоношенность как отягчающий фактор был выявлен

только у умерших от аспирации — среди них недоношенными были 46,2% младенцев, половина из которых — менее 2 килограммов.

Особое место занимает синдром внезапной смерти, под которым, согласно определению II Международной конференции по проблеме синдрома внезапной детской смерти (1969), понимают неожиданную ненасильственную смерть видимо здорового ребенка в возрасте до 1 года, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти данные анамнеза и патолого-анатомического исследования. Анализ случаев смерти детей, которым диагноз синдрома внезапной смерти был поставлен при судебно-медицинском исследовании как основной причины смерти (4 случая), показал, что все младенцы были в возрасте от 1 до 3 месяцев, доношенные. Из социально-неблагополучных семей было 2. Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции имел 1 ребенок, по сифилису — 1. При судебно-медицинской экспертизе были описаны следующие морфологические изменения, отнесенные к фоновой патологии:

— случай 1-й: слабо выраженный катарально-десквамативный ларингит, трахеит, бронхит; катарально-десквамативный энтероколит, межлечный гепатит;

— случай 2-й: неуточненные иммунодефицитные состояния, лимфоидная гиперплазия селезенки, гиперплазия лимфоузлов трахеи и гортани;

— случай 3-й: кистозная дисплазия тимуса, катаральный ларингит, гипотрофия;

— случай 4-й: межлечный гепатит.

Обнаруженные морфологические изменения могут свидетельствовать о наличии заболевания, в том числе инфекционного, но не синдрома внезапной смерти.

Заключение

Таким образом, в Свердловской области наблюдается снижение показателя МС, особенно в ранний неонатальный период. Вместе с тем, неблагоприятной остается ситуация по управляемым причинам: относительно большая доля по сравнению с Россией по управляемым причинам в целом, рост смертности от инфекционных заболеваний; высока доля детей, умерших на дому.

Смертность младенцев на дому обусловлена в основном управляемыми причинами, среди которых преобладают внешние причины (в основном, механическая асфиксия) и инфекционные болезни. В более чем половине случаев смерти младенцев сопутствовали неблагоприятные социально-психологические факторы: отсутствие факта обращения за медицинской помощью; алкоголизм родителей.

Выводы

1. В структуре младенческой смертности на территории Свердловской области возрос удельный вес смертей от управляемых причин и прежде всего за счет инфекционных заболеваний.

2. Смерть младенцев на дому от инфекционных и социально обусловленных причин вносит существенный вклад в уровень младенческой смертности.

3. Решение проблемы смерти младенцев на дому зависит от организации межведомственного взаимодействия между органами здравоохранения, опеки и социального обеспечения.

4. Большая частота неустановленных вирусных инфекций среди причин смерти младенцев требует от руководителей медицинских учреждений организации проведения лабораторного исследования материалов от младенцев, умерших на дому, с целью выявления этиологических факторов в максимально короткие сроки.

Литература

1. Суханова, Л.П. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации / Л.П. Суханова, Н.Н. Бушмелева, З.Х. Сорокина // Социальные аспекты здоровья населения. — 2012. — № 6 (28). — Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/63/30/lang.ru>. — 21.11.14

2. Низамова, Э.Р. Младенческая смертность — важнейший показатель социального развития и благополучия общества // Э.Р. Низамова, И.С. Цыбульская // Сборник научных трудов всероссийской медицинской научно-практической конференции «Развитие российского здравоохранения на современном этапе» (Мурманск, 28–29 марта 2013 г.). — Мурманск, 2013. — С. 72–81.

3. Стародубов, В.И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова, Ю.Г. Сыченко // Социальные аспекты здоровья населения. — 2011. — Т. 22, № 6. — Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru>. — 21.11.14

4. Долгова, О.Б. Организация работы судебно-медицинской службы Свердловской области при исследовании (экспертизе) случаев смерти детей // О.Б. Долгова [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № 06 (120). — С. 26–30.

5. Сабитов, А.У. Инфекционные болезни и младенческая смертность в Свердловской области // А.У. Сабитов, Е.С. Бахарева // Журнал инфектологии. — 2014. — Приложение к т. 6, № 2. — С. 87.

6. Прохорова, О.Г. Совершенствование комплексной профилактики в современных условиях развития эпидемии ВИЧ-инфекции в субъекте федерации / О.Г. Прохорова, А.С. Подымова, Н.В. Ножкина // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № 6 (120). — С. 120–125.

References

1. Sukhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.Kh. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2012; 6 (28). [cited 2014 Nov 21]. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/63/30/lang.ru>.

2. Nizamova E. R., Tsybul'skaya I. S. Mladencheskaya smertnost' — vazhneyshiy pokazatel' sotsial'nogo razvitiya i blagopoluchiya obshchestva // Sbornik nauchnykh trudov

vserossiyskoy meditsinskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Razvitie rossiyskogo zdravookhraneniya na sovremennom etape». 2013 March 23-25. Murmansk. 2013. S. 72–81.

3. Starodubov V. I., Sukhanova L. P., Sychenkov Yu.G. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2011; 6. [cited 2014 Nov 21]. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru>.

4. Dolgova O.B., Starodubov V.I., Nozhkina N.V., Sokolova S.L. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2014; 06 (120): 26-30.

5. Sabitov A.U., Bakhareva E.S. Zhurnal infektologii. 2014; Suppl. 2: 87.

6. Prokhorova O. G., Podymova A. S., Nozhkina N. V. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2014; 6 (120): 120-5.

Авторский коллектив:

Сабитов Алебай Усманович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Свердловской области по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(343)214-86-69, e-mail: postdiplom@usma.ru

Ножкина Наталья Владимировна — заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(343)214-86-61

Зарипова Татьяна Викторовна — доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Уральского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(343)214-86-61

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ЮЖНО-УРАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ЭПИДЕМИИ

А.Б. Конькова-Рейдман¹, Л.И. Селютина², Н.Н. Кузюкин², О.Л. Рухтина², Ю.И. Буланьков³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Челябинск, Россия

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

HIV-infection in the South Ural region of Russia at the present stage: the analysis of the epidemiological situation and new approaches to evaluating the effectiveness of the response to the epidemic

A.B. Kon'kova-Rejdman¹, L.I. Seljutina², N.N. Kuzjukin², O.L. Ruhtina², Yu.I. Bulan'kov³

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Regional Center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Chelyabinsk, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В Челябинской области наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции (1034,1 на 100 тыс. населения) с негативными тенденциями. Большая разница между оценочным количеством людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и зарегистрированным числом ВИЧ-инфицированных увеличивается (на 59,7% — в 2012 г., на 60,2% — в 2013 г., на 61,1% — в 2014 г.). В работе использована каскадная модель уровней медицинской помощи ЛЖВ Челябинской области. Основные «потери» ЛЖВ в Челябинской области отмечены на следующих этапах каскада: «Заражение ВИЧ — Выявление ВИЧ (-61,1%) С»; «Выявление ВИЧ — Постановка на диспансерный учет (-22,4%)»; «Диспансеризация — Нуждаемость в АРТ (-71,1%)». Отличает каскад оказания медицинской помощи в Челябинской области от данных по Российской Федерации большой процент потерь (-32,7%) на этапе «Получение АРТ — Эпидемиологически безопасный уровень вирусной нагрузки». Уход пациента с каждой «ступени каскада» оказания медицинской помощи отражают проблемы в организации медицинской помощи. Переход эпидемии из групп риска в общую популяцию, ее феминизация и генерализация требует оптимизации стратегии противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции. Каскадная модель, отражающая «профиль» организации медицинской помощи в промежуток времени, может быть эффективно использована в качестве самостоятельного элемента информационно-аналитической подсистемы эпидемического надзора за ВИЧ-инфекцией в регионах РФ.

Ключевые слова: Челябинская область, ВИЧ-инфекция, эпидемический надзор.

Введение

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из актуальных и сложных проблем здравоохранения в силу своей социальной, медицинской и

Abstract

The unsuccessful epidemiological situation on HIV infection with negative tendencies is observed in Chelyabinsk region (1034,1 on 100 thousand population). The big difference between estimated quantity of people living with HIV and the registered number of HIV-positive people increase (for 59,7% — in 2012, for 60,2% — in 2013, for 61,1% — in 2014). The cascade model of levels of medical care of people living with HIV of Chelyabinsk region is used in the article. Main «losses» of people living with HIV are noted at the following stages of the cascade in Chelyabinsk region: «HIV infection — Detection of HIV (-61,1%) With»; «Detection of HIV — statement on the dispensary account (-22,4%)»; «Medical examination — needs in the ART (-71,1%)». The cascade of delivery of health care in Chelyabinsk region is distinguished from data on the Russian Federation with big percent of losses (-32,7%) at the stage «receiving the ART-epidemiologically safe level of virus loading». Leaving of the patient from everyone «cascade steps» of delivery of health care reflect problems in the organization of medical care. Transition of epidemic from groups of risk in the general population, its feminization and generalization demands optimization of strategy of counteraction of epidemic of HIV infection. The cascade model reflecting «profile» of the organization of medical care in a period can be effectively used as an independent element of an information and analytical subsystem of epidemic supervision of HIV infection in regions of the Russian Federation.

Key words: Chelyabinsk region, HIV infection, epidemic supervision.

демографической значимости [1, 2]. Эпидемия отличается чрезвычайной динамичностью, нарастающим негативным эффектом, изменчивостью и высокой устойчивостью по отношению к мерам

противодействия [1]. В Южно-Уральском регионе России, несмотря на предпринимаемые профилактические и организационные мероприятия, неуклонно растет число случаев выявления ВИЧ-инфицированных жителей, количество которых на 01.01.2015 г. составило 36 057 (1034,1 на 100 тыс. населения). Эпидемиологический надзор (ЭН) за ВИЧ-инфекцией представляет систему комплексной оценки динамики эпидемического процесса в пространстве и времени среди определенных групп населения с целью планирования и своевременного проведения научно обоснованных профилактических мероприятий по противодействию эпидемии ВИЧ-инфекции, оценки эффективности их проведения и разработки эпидемиологического прогноза. Впервые каскадная модель медицинской помощи ВИЧ-инфицированным была использована в рамках концепции «Лечение ВИЧ как профилактика». В рамках этой стратегии предлагается обеспечить эффективным лечением (до вирусной нагрузки не более 1000 копий/мл) 80 % ВИЧ-позитивных, их сексуальных партнеров и партнеров по приему наркотиков. АРВТ может быть направлена не только на то, чтобы сделать ВИЧ-инфекцию управляемой хронической инфекцией, тем самым увеличив продолжительность жизни ВИЧ-позитивного человека, но и на эффективное подавление репликации ВИЧ, что при достижении неопределяемой вирусной нагрузки способствует выключению ВИЧ-инфицированного человека как источника инфекции из эпидемического процесса. По мнению экспертов ВОЗ, данный подход к 2025 г. поможет уберечь от инфицирования ВИЧ 3,5 млн человек и такому же количеству сохранит жизнь [1]. Вместе с тем, для достижения профилактического эффекта АРВТ на популяционном уровне необходим достаточный охват ВИЧ-позитивных лиц на всех этапах оказания медицинской помощи. Визуальная форма каскадной модели, имитирующая ступени водопада, показывает долю лиц, живущих с ВИЧ, находящихся на диспансерном учете и получающих в полной мере доступные преимущества медицинской помощи и лечения на каждом этапе. Уход пациента с каждой ступени каскада оказания медицинской помощи демонстрирует определенные недостатки в организации медицинской помощи.

Цель исследования — изучить современные тенденции в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Южно-Уральском регионе России и объективизировать методики оценки эффективности системы противодействия эпидемии.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные форм государственной статистической от-

четности: форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» Челябинской области за 2008 – 2014 гг.; форма № 4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ»; форма № 11 «Сведения о заболеваниях наркологических расстройствами»; форма № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», данные базы персонифицированного учета ВИЧ-инфицированных ГБУЗ «Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом» за 2008 – 2014 гг.

Для анализа современной эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции использованы методы описательной и аналитической эпидемиологии. Уровень и структура заболеваемости и ее исходов оценивались по интенсивным (инцидентности, превалентности) и экстенсивным показателям (показателей долей). Для получения расчетного числа лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в Челябинской области использована модель «Workbook».

Обработку данных с последующим статистическим анализом осуществляли стандартными методами вариационной статистики в рамках программы Statistica for Windows, версия 6,0. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Различия в группах и коэффициенты корреляции считали статистически достоверными при $P < 0,05$

Результаты и обсуждение

Эпидемия ВИЧ-инфекции как форма существования эпидемического процесса в Челябинской области прошла все фазы развития. До 2000 г. основной путь передачи ВИЧ-инфекции — гомосексуальный (фаза развития low level, низкоуровневая). Далее в течение 2000 – 2001 гг. наблюдается резкий рост числа инфицированных за счет насыщения инфекцией ядерной группы (в Челябинской области — это потребители инъекционных наркотиков), за которым следует фаза концентрации (concentrated) с медленным проникновением инфекции в группу-мост. С 2010 г. эпидемия ВИЧ-инфекции перешла из концентрированной стадии в генерализованную, о чем свидетельствует доля ВИЧ-инфицированных беременных женщин Me 1,6 [1,2 – 2,2 %] от всех беременных, вставших на диспансерный учет в период с 2010 по 2014 г., а также выход ВИЧ-инфекции в общую популяцию (рис. 1).

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Челябинской области остается на стабильно высоком уровне. В динамике лет (2001 – 2014 гг.) отмечен рост заболеваемости в 15,4 раза, и в 2014 г. интенсивный показатель составил 118,7 на 100 тысяч населения. Сравнительный анализ показателей заболеваемости в Челябинской области с данными по Российской Федерации показал, что, начиная с 2003 г., заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Челябинской

области превышает среднероссийские показатели (в 2014 г. в 2,03 раза). Также регистрируются высокие уровни показателей заболеваемости СПИДом в сравнении с данными по Российской Федерации. В 2014 г. данный показатель превысил среднероссийский в 5,6 раза. Между показателями заболеваемости ВИЧ и СПИД в Челябинской области и Российской Федерации получена достоверная корреляционная зависимость с коэффициентами ранговой корреляции по Спирмену 0,96 и 0,6.

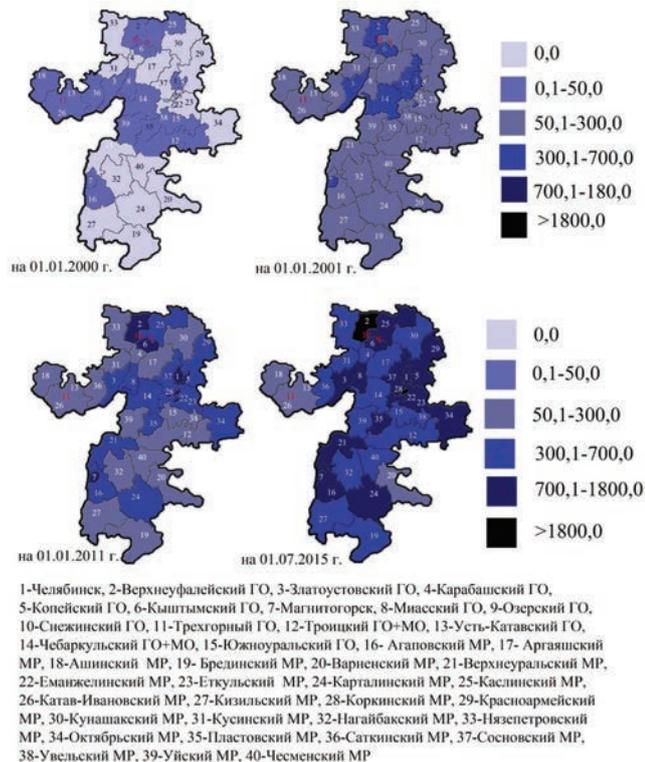


Рис. 1. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в Челябинской области в разные фазы эпидемии ВИЧ-инфекции (на 01.01.2000 г. — низкий уровень, на 01.01.2001 г. — стадия концентрации, на 01.01.2011 г. — стадия генерализации, на 01.07.2015 г. — в настоящее время)

В ряде административных территорий регистрируются высокие показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией Me [QL – QU] 121,5 [108,8 – 138,7]: Миасский городской округ (138,7 на 100 тыс. населения), Магнитогорский городской округ (132,8), Верхнеуфалейский городской округ (131,9), Октябрьский муниципальный район (129,0), Еманжельинский муниципальный район (127,8), Коркинский муниципальный район (123,6), Карабашский городской округ (123,6), Копейский городской округ (123,6), Южно-Уральский городской округ (119,3), Пластовский городской округ (117,1), Челябинский городской округ (117,0), Кыштымский городской округ (116,5), Каслинский муниципаль-

ный район (115,8), Озерский городской округ (113,9), Сосновский муниципальный район (110,3), Чебаркульский муниципальный район и городской округ (108,8). Это преимущественно крупные промышленные центры области с развитой инфраструктурой. Наименьшие показатели заболеваемости ВИЧ Me [QL – QU] 39,5 [7,6 – 61,6] регистрируются в административных территориях области с сельскохозяйственной ориентацией или в труднодоступных горных районах (Кунашакский, Варненский, Уйский муниципальные районы, Усть-Катавский городской округ, Трехгорный городской округ и др.).

В Челябинской области показатель пораженности (количество живых с ВИЧ-инфекцией) выше среднероссийского показателя и имеет тенденцию к росту, при этом линия тренда имеет более резкий подъем по сравнению с данными по РФ (рис. 2).

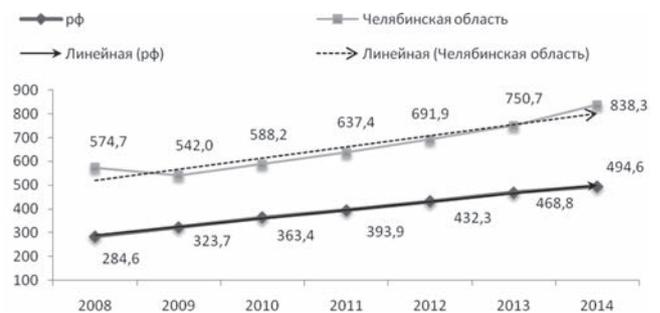


Рис. 2. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в Челябинской области в сравнении с показателями РФ за 2008 – 2014 гг. (на 100 тыс. населения)

Доля обследованного населения на ВИЧ-инфекцию в области неуклонно растет с 19,7 % в 2008 г. до 22,3 % в 2014 г. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, в 2014 г. данный показатель в РФ вариабелен. Наибольшее количество людей обследовано на ВИЧ-инфекцию в Уральском федеральном округе (24,7%), Центральном федеральном округе (22,6%), Дальневосточном федеральном округе (20,4%), Сибирском федеральном округе (19,7%), Приволжском федеральном округе (19,1%). В остальных регионах охват обследованном населением на ВИЧ-инфекцию низкий: в Северо-Западном федеральном округе (16,0%), Южном федеральном округе (15,6%), Северо-Кавказском федеральном округе (13,4%). Крымском федеральном округе (9,9%). Вместе с тем, значительный рост показателя выявляемости (в 2010 г. — 259,9, за 9 мес. 2015 г. — 569,6 на 100 тыс. обследованных) на 129,5% может свидетельствовать о недостаточном серологическом скрининге на ВИЧ-инфекцию.

Среди выявленных ВИЧ-инфицированных преобладают мужчины (62,7% от всех зарегистри-

рованных случаев), но, по данным диспансерного наблюдения, диагноз «ВИЧ-инфекция» до 2013 г. чаще устанавливался женщинам (низкая приверженность мужчин наблюдению), обратившимся в центр СПИД. В последние годы регистрируется рост доли ВИЧ-инфицированных мужчин, среди вставших на диспансерный учет с 54,1 % в 2010 г. до 60 % в 2014 г. Как среди женщин, так и среди мужчин отмечается смещение эпидемии в более старшие возрастные группы: с 20–29 лет (14,2 %) до 30–39 лет (23,2 %) и до 40–49 лет (40,4 %). Так, средний возраст ВИЧ-инфицированных мужчин увеличился за 6 лет (2008–2014 гг.) с 32,1±0,78 до 34,6±0,61 лет; женщин – с 30,2±0,78 до 32,8±0,74 лет. Подобная тенденция характерна для всей выявляемости ВИЧ-инфекции в Российской Федерации [6].

Одной из современных тенденций в развитии эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Челябинской области, наряду с ростом числа ЛЖВ, является его феминизация. С 2008 по 2014 г. в Челябинской области увеличилось количество живых детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, на 62,3% (с 422 до 685). Среди них ежегодно регистрируются случаи рождения детей с ВИЧ-инфекцией, и в 2014 г. перинатальный путь составил 3,5%, что выше данного показателя 2008 г. в 3 раза (рис. 3).



Рис. 3. Доля перинатального пути инфицирования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей в Челябинской области за 2008–2014 гг.

В Челябинской области проведена оценка количества ЛЖВ с использованием данных популяционных исследований и государственной статистической отчетности. Так, по данным российского информационного агентства в Челябинской области, в 2014 г. доля мужчин, имеющих секс с мужчинами, составила 4,1% от мужского населения. К концу 2014 г. на диспансерном наблюдении в областном наркологическом диспансере состояло 14 505 ПИН. Экстраполируя данные поведенческих исследований, представленных в методических рекомендациях Р.А. Хальфина [4], можно предположить, что 96 000 жителей Челябинской области

хотя бы раз употребляли инъекционно психически активные вещества. За 2014 г. была составлена характеристика наркопотребления на территории области. Около половины (49,2 %) потребителей инъекционных наркотиков продолжают либо начинают употреблять героин (либо опиаты), 28,2 % – перешли с опийных наркотиков на химические («солевые»), 22,6 % – начали наркопотребление с химических наркотических веществ. Анализ факторов риска наркотической передачи ВИЧ в 2014 г. выявил использование нестерильного инструментария в 38,5%, общей емкости для забора приготовленного раствора – в 44,8%. Основным предиктором инфицирования являлся наркотический стаж (более 5 лет – 59,2%).

Количество работников коммерческого секса, по оценочным данным негосударственных организаций, в 2014 г. составляло от 1803 до 6491 человек. На основании рекомендаций ВОЗ для оценки количества ЛЖВ, адаптированных Федеральным центром по профилактике и борьбе со СПИД, построена каскадная модель медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в Челябинской области за 2014 г. (рис. 4).



Рис. 4. Удельный вес потерь при оказании медицинской помощи ЛЖВ в Челябинской области в 2014 г.

Установлено, что 61,1% (45 898 человек) от расчетного числа ЛЖВ не знают о своем ВИЧ-статусе, скрывают или не регистрируют его.

Основные потери пациентов при организации оказания медицинской помощи в Челябинской области были на следующих этапах каскада: Заражение ВИЧ – Выявление ВИЧ (-61,1 %); Выявление ВИЧ – Постановка на диспансерный учет (-22,4 %); Диспансеризация – Нуждаемость в АРТ (-71,1 %).

Отличает каскад оказания медицинской помощи в Челябинской области от данных по Российской Федерации, приведенных в исследованиях А.В. Покровской и соавт. [5], большой процент потерь (-32,7 %) на этапе получения АРТ – Эпидемиологически безопасный уровень вирусной нагрузки, что можно объяснить недостаточной приверженностью пациентов к рекомендуемым схемам ВААРТ.

Следует отметить, что разница между оценочным количеством ЛЖВ и зарегистрированным числом ВИЧ-инфицированных с каждым годом увеличивается (на 59,7% — в 2012 г., на 60,2% — в 2013 г., на 61,1% — в 2014 г.).

В связи с этим стратегия «Лечение как профилактика» может стать одним из эффективных методов борьбы с ВИЧ-инфекцией, снижения эпидемиологического потенциала ВИЧ-инфицированных за счет достижения неопределяемого уровня вирусной нагрузки и, как следствие, уменьшения количества новых случаев при отработанном высоком уровне серологического мониторинга на ВИЧ.

Воспроизведение и сравнительный анализ аналогичных каскадов за 2012, 2013, 2014 гг. (рис. 5) показал, что в изучаемый период наблюдалось увеличение абсолютного числа пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе получающих АРТ, однако, в целом, пропорции больных на каждом этапе оказания медицинской помощи были сопоставимы, что указывает на системный характер организационных пробелов и отсутствие принципиальных изменений в системе оказания медицинской помощи. Вместе с тем, каскадная модель дает «снимок» процесса оказания медицинской помощи в конкретный промежуток времени и может быть использована для принятия управленческих решений и прогнозирования изменений в системе оказания медицинской помощи ЛЖВ.

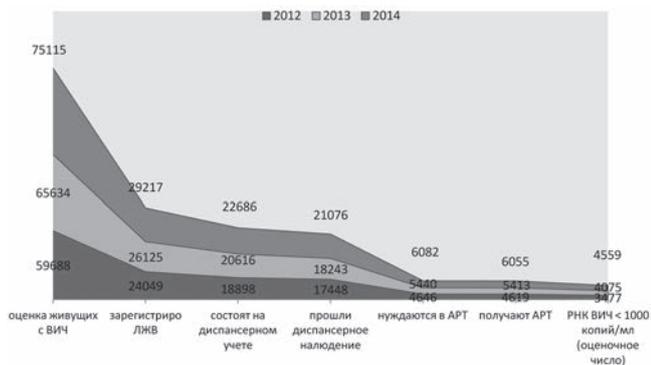


Рис. 5. Каскадная модель оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в Челябинской области в 2012–2014 гг.

Во многом профиль данного каскада определен нормативными причинами, которые защищают добровольность (даже анонимность) лабораторного обследования, декретируют начало АРТ при клинически выраженном иммунодефиците, использование не самых приверженных схем ВААРТ. Полученные при анализе данные свидетельствуют о том, что эффективное управление вирусной нагрузкой (основной фактор эпидемиологического контроля в модели «Лечение как профилактика») наблюдается только у 14–15% ЛЖВ

с установленным диагнозом, не более 20% от находящихся на диспансерном наблюдении и менее 6% от расчетного числа больных. Для создания эпидемиологически значимой прослойки ЛЖВ с неопределяемой ВН в этих условиях потребуются огромные комплексные организационные и финансовые усилия государства.

Заключение

Таким образом, выраженный негативный потенциал развития эпидемии ВИЧ-инфекции, в том числе наметившаяся тенденция перехода из групп риска в общую популяцию, ее феминизация и генерализация на современном этапе, требует оптимизации стратегии противодействия эпидемии ВИЧ, ориентированной не только на диагностику и лечение, но и на профилактику. Используемая в работе каскадная модель оценки эффективности оказания медицинской помощи может выступать в качестве самостоятельного элемента информационно-аналитической подсистемы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в регионах РФ.

Литература

1. Сводные руководящие принципы использования антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции». — ВОЗ, 2013.
2. Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), в Российской Федерации на период до 2020 года: распоряжение правительства Российской Федерации. — 2015. Проект.
3. Покровский, В.В. Стратегия выжидания / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — № 1. — С. 4–9.
4. Методические рекомендации от 20.09.2007 г. № 6966-РХ «О проведении поведенческого надзора среди больных ВИЧ-инфекцией».
5. Покровская, А.В. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-положительным лицам / А.В. Покровская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 1. — С. 15–18.
6. Латышева, И.Б. Стратегия профилактики передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) от матери ребенку в Российской Федерации на период 2014–2020 гг. (проект) / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин, Ю.И. Буланьков. — РКИБ-СПб.: Науч.-практ. центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей, 2014. — 20 с.
7. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2014 г.», Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом — (<http://hivruussia.org/files/spravkaHIV2014.pdf>).
8. Myron, S. Cohen The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic/ S. Cohen Myron // JCI The Journal of Clinical Investigation. — 2008. — V. 118 (4). — P. 1244–1254.

References

1. Svodnye rukovodjashhie principy ispol'zovaniya antiretrovirusnyh preparatov dlja lechenija i profilaktiki VICH-infekcii» VOZ, 2013.

2. Ob utverzhdenii Gosudarstvennoj strategii protivodejst-
vija rasprostraneniu zabol'evanija, vyzываемого virusom im-
munodeficitа cheloveka (VICH-infekcii), v Rossijskoj Federacii
na period do 2020 goda: rasporyazhenie pravitel'stva Rossijskoj
Federacii. — 2015. Proekt.

3. Pokrovskij V. V. Jеpidеmиологiя и инфекционные болєзни.
Aktual'nye voprosy, 2015; 1: 4-9 (in Russian).

4. Metodicheskie rekomendacii ot 20.09.2007g. № 6966-PX
«O provedenii povedencheskogo nadzora sredi bol'nyh VICH-
infekciej».

5. Pokrovskaja A.V. Kaskadnaja model' v ocenke jeffek-
tivnosti organizacii medicinskoj pomoshhi VICH-pozitivnym
licam / N.N. Ladnaja, O.G. Jurin, L.A. Demet'eva, V.V. Pok-

rovskij // Jеpidеmиологiя и инфекционные болєзни. - 2015 - № 1.
— S. 15—18.

6. Latysheva I.B. Infekcionnye болєзни: novosti, mnenija,
obuchenie. 2014; 2: 15—20 (in Russian).

7. Spravka «VICH-infekcija v Rossijskoj Federacii na
31.12.2014 gg.», Fede-ral'nyj nauchno-metodicheskij centr po
profilaktike i bor'be so SPIDom — [http://hivussia.org/files/
spravkaHIV2014.pdf](http://hivussia.org/files/spravkaHIV2014.pdf).

8. Myron, S. Cohen The spread, treatment, and prevention
of HIV-1: evolution of a global pandemic/ S. Cohen Myron //
JCI The Journal of Clinical Investigation. — 2008. — V. 118 (4).
— P. 1244—1254.

Авторский коллектив:

Конькова-Рейдман Алёна Борисовна — профессор кафедры инфекционных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(351)772-83-88, e-mail: konkova-reidman@mail.ru

Селютин Любовь Ивановна — заместитель главного врача по медицинской части Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(351)735-28-84, e-mail: stataids@rambler.ru

Кузюкин Николай Николаевич — заведующий отделом эпидемиологии Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(351)735-28-87, e-mail: nnkuzyukin@gmail.com

Рухтина Ольга Леонидовна — врач-инфекционист Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(351)735-28-84, e-mail: rol89@yandex.ru

Буланьков Юрий Иванович — ассистент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заведующий лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, д.м.н.; тел.: 8(812)329-71-66, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

ВСПЫШКА ТУЛЯРЕМИИ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКЕ В 2013 Г.: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А.А. Гирина¹, А.А. Добровольский², А.Ю. Курганская², Н.А. Кошилева²,
Н.Ю. Щеглинка², Г.Д. Николаева²

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

² Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

The outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013: clinical and epidemiological features in children

A.A. Girina¹, A.A. Dobrovolskiy², A.Yu. Kurganskaja², N.A. Koshileva², N.Yu. Shheglinkova², G.D. Nikolaeva²

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² Regional Hospital of Khanty-Mansiysk autonomous District – Ugra, Khanty-Mansiysk, Russia

Резюме

Туляремия — зоонозная природно-очаговая инфекция. Возбудитель (*Francisella tularensis*) — грамотрицательная бактерия, высоковирулентная для человека и животных (грызуны, зайцы, кролики). В 2013 г. в Ханты-Мансийском автономном округе произошла трансмиссивная вспышка туляремии, во время которой заболели 1005 человек, в том числе 157 детей, из них 152 человека проходили лечение в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска. Проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт заболевших детей ($n=152$), определены эпидемиологические и клинические особенности туляремии у детей. В 98,7% случаев имела место ulceroglandularная форма туляремии, гнойный лимфаденит возник в 5,9% случаев. 21,2% заболевших детей были вакцинированы и ревакцинированы от туляремии за 1–11 лет до заболевания.

Ключевые слова: туляремия, дети, вакцинация.

Abstract

Tularemia is a zoonotic disease. The pathogen (*Francisella tularensis*) is a gram negative bacteria virulent to humans and animals (rodents, hares, rabbits). The outbreak of tularemia had happened in 2013, in Khanty-Mansiysk Autonomous District, during which 1005 people became ill, including 157 children, of whom 152 people were treated at the Hospital District of Khanty-Mansiysk. The histories of inpatients and outpatients affected children had been analysed ($n=152$). Specialists have identified epidemiological and clinical features of children tularemia. There was ulceroglandular form of tularemia in 98.7% of cases. Purulent lymphadenitis has appeared in 5.9% of cases. 21.2% of affected children have been vaccinated and revaccinated against tularemia for 1–11 years before the disease.

Key words: tularemia, children vaccination.

Введение

Туляремия — бактериальная зоонозная инфекция. Возбудитель туляремии (*Francisella tularensis*) высоко вирулентен для человека и ряда животных, таких как грызуны, зайцы, кролики. Заболевание встречается во всех возрастных группах. Мужчины заболевают чаще, чем женщины, что связано с большей частотой профессий, способствующих заболеванию, среди мужчин. Ульцерогландулярная форма является самой частой формой туляремии и связана с непосредственным контактом с инфицированным животным, а также с укусами комаров. Туляремия чаще встречается в странах северного полушария [1, 2].

В Российской Федерации вспышки туляремии возникают в основном на территории природных очагов. Территория Ханты-Мансийского автономного округа является эндемичной по данному заболеванию. Анализ многолетней заболеваемости

свидетельствует о высокой активности и стойкости природного очага. В период 1930–1950-х гг. регистрировалась вспышечная заболеваемость фактически на всей территории округа. По данным Управления Роспотребнадзора по ХМАО — Югре, в период 1990–1999 гг. зарегистрировано 15 случаев туляремии, 2000–2009 гг. — 24 случая туляремии, 2010–2012 гг. — 1 случай, 2013 г. — 1005 случаев, 2014 г. — 19 случаев. Таким образом, в 2013 г. произошла крупнейшая вспышка туляремии, в течение которой были выявлены 1005 заболевших (157 детей, 848 взрослых), в том числе 955 в г. Ханты-Мансийске, 37 человек в Ханты-Мансийском районе, 10 человек в г. Нефтеюганске, 2 человека в г. Сургуте, 1 человек в г. Мегионе. Первый случай туляремии зафиксирован 19 августа 2013 г., последний случай — 10 октября 2013 г. Согласно данным серологических и бактериологических исследований с выделением культур *F. tularensis*

среди мелких млекопитающих и кровососущих членистоногих, отмечалось нарастание эпизоотической активности природных очагов туляремии в 2010 – 2012 гг. Так, от рыжих и красных полевков были получены положительные серологические результаты на туляремию с нарастанием титра от 1:20 до 1:80. В эпизоотию были вовлечены обыкновенные бурузубки и домовые мыши. По данным ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» ФС Роспотребнадзора, при исследовании во второй половине 2013 г. 120 экземпляров грызунов на туляремию, получено 70 положительных (58,3%) серологических результатов в реакции РНГА с эритроцитарным туляремийным диагностикумом (г. Сургут – 50,0%, г. Ханты-Мансийск – 84,2%, г. Нижневартовск – 26,3%, Ханты-Мансийский район – 50,0%, Кондинский район – 50,0%, Березовский район – 12,5%, Нижневартовский район – 93,3%, Октябрьский район – 85,7%) [3].

В доступной литературе мы не нашли данных о трансмиссивных эпидемических вспышках туляремии в XXI в. с числом заболевших более 1000 человек, из которых более 150 были бы дети. Считаем, что описание вспышки заболевания туляремией у детей с характеристикой клинико-эпидемиологических особенностей, оценкой эффективности вакцинации в Ханты-Мансийске в 2013 г. представляет несомненный интерес для специалистов самых разных специальностей.

Цель исследования – описать эпидемиологические и клинические особенности туляремии у детей, заболевших во время вспышки в г. Ханты-Мансийске в 2013 г.

Материалы и методы

Материалами для статьи послужили статистические данные Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре (заболеваемость, охват вакцинацией), результаты обследования природных очагов на территории ХМАО – Югры, проведенные ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», результаты ретроспективного анализа историй болезни ($n = 104$) и амбулаторных карт ($n = 48$) детей, получавших лечение от туляремии в период август – сентябрь 2013 г.

Результаты и обсуждение

Всего в период вспышки в ХМАО туляремией заболели 157 детей, показатель заболеваемости среди детей – 41,95 на 100 000 населения, среди взрослых по ХМАО в 2013 г. составил 70,09 на 100 000 населения. Заболеваемость туляремией

среди мальчиков составила 48,95, среди девочек – 34,58 на 100 000 населения. Минимальный уровень заболеваемости отмечался в первые два года жизни, максимальный – в 12 лет (рис.).

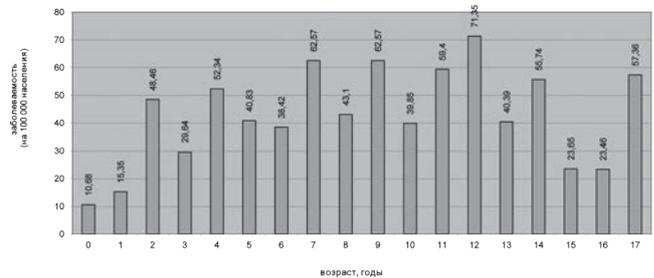


Рис. Заболеваемость туляремией детей в 2013 г. в разных возрастных группах

Анализ заболеваемости в зависимости от пола и возраста выявляет более высокий показатель заболеваемости туляремией среди мальчиков, начиная с 5-летнего возраста (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость туляремией среди детей в зависимости от возраста и пола (на 100 000 соответствующего населения)

Возраст, годы	Всего	Мальчики	Девочки
0	10,68	13,91	7,30
1	15,35	22,46	7,87
2	48,46	47,89	49,04
3	29,64	24,52	35,14
4	52,34	42,01	63,50
5	40,83	44,43	37,07
6	38,42	46,37	29,88
7	62,57	102,8	19,85
8	43,10	27,97	59,07
9	62,57	66,02	58,97
10	39,85	48,69	30,60
11	59,40	62,64	55,93
12	71,35	96,81	44,82
13	40,39	56,10	23,76
14	55,74	76,38	34,19
15	23,65	23,14	24,19
16	23,46	22,73	24,22
17	57,36	89,68	23,49

Из 157 заболевших туляремией детей в августе – октябре 2013 г. получали лечение в Окружной клинической больнице 152 ребенка. Средний возраст детей $8,48 \pm 0,38$ (4 мес. – 17 лет). Из общего числа детей 91 мальчик (59,9%) и 61 девочка (41,1%). Яв-

ляются жителями г. Ханты-Мансийска 139 человек (91,4%), жителями Ханты-Мансийского района 13 человек (8,6%). Находились в стационаре 104 ребенка (68,4%), 48 детей лечились амбулаторно (31,6%).

У всех заболевших детей обнаружены укусы комаров, мошек. Отмечали пребывание у реки 8 человек (5,3%), в лесу — 3 человека (2%), на даче — 8 человек (5,3%). В 132 случаях (86,8%) дети находились в черте города Ханты-Мансийска. Употребление воды из природных источников, контакт с грызунами пациентами и их родителями отрицались. Таким образом, единственный механизм заражения был трансмиссивный, переносчиками стали кровососущие насекомые (мошки, комары).

Обращение за медицинской помощью осуществлялось в срок от 1 до 7 дней от начала заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Сроки обращения за медицинской помощью (n=152)

Дни заболевания	Количество детей	%
1-е сутки заболевания	13	8,6
2-е сутки заболевания	72	47,7
3-е сутки заболевания	45	29,8
4-е сутки заболевания и более	22	14,5

В первые дни вспышки практически все заболевшие госпитализировались на койки круглосуточного стационара, далее решение о госпитализации принималось в зависимости от степени тяжести заболевания: дети с легким течением заболевания получали лечение в дневном стационаре и в амбулаторных условиях.

В клинической картине, наряду с интоксикационными проявлениями (лихорадка, головная боль, недомогание), определялись типичные симптомы туляремии: пустула 2–3 мм на месте укуса кровососущего насекомого, язва (первичный аффект), регионарный лимфаденит, соответствующий месту укуса. Локализация первичного аффекта была следующей: голова — 22 (14,6%), рука — 53 (35,1%), нога — 74 (48,7%). Регионарный лимфаденит с локализацией на голове (шейный, заушный, подчелюстной) отмечался у 26 детей (17,1%), подмышечный лимфаденит — у 52 детей (34,4%), паховый лимфаденит — у 74 детей (48,7%). В 150 случаях была диагностирована ulceroglandularная форма, в 2 случаях — orofaringeальная форма (табл. 3). Преобладание ulceroglandularной формы туляремии связано с механизмом заражения, реализованном в данной вспышке — трансмиссивным, с участием кровососущих насекомых (мошки, комары).

Таблица 3

Клинические проявления туляремии у детей, Ханты-Мансийск, 2013 г. (n=152)

Клинические проявления	Количество детей	%
Лимфаденит:	152	100
шейный	12	7,9
подчелюстной	8	5,3
паховый	74	48,7
подмышечный	52	34,4
заушный	6	4,1
Повышение температуры:	152	100
< 38,5°C	9	5,9
> 38,5°C	143	94,1
Изъязвление	149	98,0
Тонзиллит	2	1,3
Формы заболевания:		
ulceroglandularная	150	98,7
orofaringeальная	2	1,3

Лабораторное обследование заболевших включало общий анализ крови, общий анализ мочи, определение С-реактивного белка, ультразвуковое исследование лимфатических узлов при наличии показаний, серологическое обследование (табл. 4). В 44% случаев уровень лейкоцитов был выше $10 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 4

Данные лабораторного обследования детей

Показатель	M±m	min	max
Количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	9,23±0,30	4,2	26
С-реактивный белок, мг/л	62,03±15,0	3,0	300,0

Диагностика заболевания основывалась на эпидемиологических, клинических данных. Лабораторное подтверждение диагноза туляремии в первые недели вспышки было получено при исследовании сывороток крови методом объемной реакции агглютинации с тулярийным антигеном (ФГУП «НПО Микроген»). Были забраны парные сыворотки у 224 человек (174 взрослых и 50 детей). Из 50 обследованных детей 26 детей были обследованы однократно, 20 детей двукратно и 3 ребенка — трехкратно. Однократное серологическое обследование связано с отказом родителей от дальнейшего обследования или отъездом ребенка из города. Из 50 детей 11 человек имели в анамнезе вакцинацию от туляремии в период от 3 до 8 лет к моменту вспышки.

Имели диагностический титр (1:100 у не привитых и 1:20 у вакцинированных) и нарастание в парных сыворотках 20 детей (40% от числа обследованных). Анализ результатов серологической диагностики выявил позднее увеличение титра антител на третьей неделе заболевания. Следует отметить, что у невакцинированных детей отмечалась более значимая динамика титра антител во второй сыворотке в сравнении с первой ($p < 0,05$). Обращает внимание тот факт, что из 11 привитых детей у 6 человек в первой сыворотке отсутствовали антитела, четыре ребенка были вакцинированы 7 лет назад, 1 ребенок – три года назад, 1 ребенок – 4 года назад (табл. 5).

Таблица 5

Результаты серологического обследования детей (n=20)

Показатель	I сыворотка	II сыворотка	III сыворотка
Средний срок взятия крови, день болезни	7,70±1,53	12,67±1,32	25,5±3,50
Средние геометрические титры антител (log2) (n = 20)	2,59±0,76	6,39±0,50	7,10±0,50
Средние геометрические титры антител (log2) у невакцинированных детей (n = 14)	1,74±0,78	6,34±0,57*	7,10±0,50
Средние геометрические титры антител (log2) у вакцинированных детей (n = 6)	4,57±1,58	6,60±1,15	–

* $p < 0,05$.

После лабораторного подтверждения случаев в начале вспышки туляремии дальнейшая диагностика заболевания основывалась на эпидемиологических (пребывание у реки, на даче, в лесу, укусы кровососущих насекомых), клинических данных (лихорадка, головная боль, воспаление лимфатических узлов и прилежащей ткани, возникающее регионарно к месту проникновения в организм возбудителя).

Все дети получали антибактериальную терапию следующими препаратами: амикацин (98), левомецетин (48), ципрофлоксацин (6). Длительность лечения антибиотиками составляла 10 дней. Выбор антибиотика зависел от степени тяжести заболевания. Так, дети, наблюдавшиеся амбулаторно, получали левомецетин. Пациентам стационарного отделения назначались амикацин, ципрофлоксацин.

В 9 случаях (5,9% от общего числа детей) туляремия осложнилась гнойным лимфаденитом,

что потребовало хирургического вмешательства. Средний возраст детей 7,0±1,41 лет, 3 мальчика, 6 девочек. Два ребенка были вакцинированы от туляремии в 2005 г. и в 2007 г., остальные дети не привиты (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика случаев туляремии, осложнившихся гнойным лимфаденитом

Показатель	M±m	min	max
Период от начала заболевания до обращения за медицинской помощью, дни	11,11±5,53	2	51
Период от начала заболевания до нагноения лимфатического узла, дни	31,67±5,7	5	55
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	13,36±1,08	6,9	17,4

Представленные случаи возникли в начале вспышки, когда настороженность по туляремии у детей с лимфаденитами и лихорадкой отсутствовала как у медицинских работников, так и у родителей. Поэтому был поставлен диагноз «острый лимфаденит», в части случаев назначалась антибактериальная терапия препаратами сумамед, флемоксин. Кроме того, имели место случаи позднего обращения за медицинской помощью с клиникой гнойного лимфаденита и госпитализацией сразу в хирургическое отделение (на 51-й день заболевания). Период от начала заболевания до клинических проявлений гнойного лимфаденита составил 31,67±5,17 дня. В одном случае через 41 день от начала заболевания возникло повторное нагноение лимфатического узла. Средний уровень лейкоцитов в общем анализе крови по всем случаям составил 13,36±1,08 × 10⁹/л, в четырех случаях имело место нарастание титра антител во второй сыворотке до 1:200, 1:400, 1:800. Особенность лимфаденитов при туляремии заключается в том, что после стихания проявлений инфекционного заболевания через 2–3 недели возникает нагноение лимфатического узла [4, 5].

Большое значение имеет прививочный анамнез заболевших туляремией детей: наличие прививки от туляремии и давность проведения вакцинации и ревакцинации. Вакцинация против туляремии в ХМАО – Югре проводится по эпидемическим показаниям в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации [6], а также Региональным календарем профилактических прививок ХМАО-Югры [7]. Данные по вакцинации и ревакцинации детей, представленные в таблице 7, отчетливо демонстрируют снижение охвата вакцинацией с 2009 по 2012 г.

Всего в 2013 г. в Ханты-Мансийске проживало 20 878 детей, были привиты от туляремии в те-

Таблица 7

Количество вакцинированных против туляремии детей, г. Ханты-Мансийск, 2005–2014 гг.

Показатель	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Вакцинация	855	1190	906	1161	911	843	662	296	2500	1267
Ревакцинация	670	887	702	1054	669	570	467	199	2365	1164
Удельный вес от детского населения г. Ханты-Мансийска, %	10,2	13,2	10,0	13,6	9,1	7,8	5,8	2,5	23,3	11,4

ние 5 лет до начала вспышки 6910 детей (33,1% детского населения города). Заболели из числа привитых 32 ребенка — 0,5%. Не привитыми были 13 968 детей (66,9%), заболели 120 детей — 0,9%.

В соответствии с Календарем прививок вакцинация против туляремии проводится с 7-летнего возраста. Из общего числа детей 97 детей были в возрасте старше 7 лет. Имели вакцинацию 32 человека, ревакцинацию — 2 человека. Таким образом, из заболевших детей старше 7 лет были вакцинированы 33,0% детей, от общего числа заболевших удельный вес привитых детей составил 21,1%. Интервал между прививкой и заболеванием составил $4,80 \pm 0,44$ (0,5 — 11 лет).

Из 152 заболевших туляремией детей выздоровление наступило в 100% случаев. Заболевание протекало в легкой и средне-тяжелой форме. Осложнение в виде гнойного лимфаденита возникло в 9 случаях (5,9% от общего числа заболевших), что значительно ниже имеющихся в литературе данных по гнойным осложнениям туляремии у детей в других странах, где преобладают контактный и алиментарный механизмы заражения (Турция — 36%, Косово — 47,6%). При организации противоэпидемических мероприятий в период вспышки требовалось решение следующих вопросов: определение места лечения детей, проведение массовой вакцинации. Учитывая большое количество заболевших, дети с легким течением заболевания наблюдались инфекционистом детской поликлиники. Так, за весь период 48 детей получили амбулаторное лечение (31,6%). 104 ребенка лечились в условиях стационара (67,4%), в том числе 64 ребенка — в дневном стационаре. За период август — сентябрь 2013 г. в г. Ханты-Мансийске проведено 4950 туляриновых проб детям старше 7 лет, привито 4500 детей. В 1552 случаях родители детей отказались от вакцинации. Всего только в 2013 г. привито 4865 детей, что составило 23,3% детского населения города.

Возникновению вспышки туляремии в ХМАО в 2013 г. способствовали возросшая активность природного очага туляремии на территории округа (увеличение численности основного носителя

возбудителя туляремии — водяной полевки, вовлечение в эпизоотию других видов мелких млекопитающих, массовое размножение кровососущих насекомых) и снижение охвата вакцинацией от туляремии, в том числе детского населения. Результаты серологического мониторинга коллективного иммунитета, проведенного в 2014 г., показали, что лишь у 60,0% обследованных (391 ребенок и 1123 взрослых) имеются защитные уровни антител к туляремии [3]. Требуется дальнейшего изучения эффективности и безопасности вакцинации против туляремии. В результате серологической диагностики среди вакцинированных в течение 5 лет и заболевших туляремией детей выявлены дети с отсутствием какого-либо уровня антител к моменту заболевания.

Заключение

Таким образом, основной эпидемиологической особенностью вспышки туляремии в ХМАО — Югре в 2013 г. стал ее трансмиссивный характер в сочетании с неблагоприятными природными факторами в очаге пойменно-болотного типа. В 98,7% случаев имела место ульцерогландулярная форма туляремии. Заболевание протекало преимущественно в легкой и среднетяжелой формах, что позволило в 67,4% случаев проводить лечение в детском инфекционном стационаре, в 31,6% — на дому, под наблюдением инфекциониста детской поликлиники, в 5,9% случаев возникли осложнения туляремии в виде гнойных лимфаденитов, потребовавшие хирургического лечения.

Профилактические мероприятия должны включать обследование и контроль природных очагов туляремии, вакцинацию населения, контроль напряженности коллективного иммунитета, который в очагах пойменно-болотного типа должен быть не ниже 90%, а также дератизацию, дезинсекцию и гигиеническое воспитание населения. Значительное число вакцинированных среди заболевших детей свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования туляремийной вакцины и методики ее применения.

Литература

1. Robert L. Penn, Mandell, Douglas, and Bennett's. *Francisella tularensis (Tularemia) Principles and Practice of Infectious Diseases*, 229, 2590-2602.e3.
2. WHO Guidelines on Tularaemia World Health Organization 2007 WHO/CDS/EPR/2007.7.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре в 2014 г.». Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре. – Ханты-Мансийск, 2015. – С. 104 – 105.
4. Арнаутова, К.Н. Хирургические осложнения туляремии у детей в Ханты-Мансийском районе / К.Н. Арнаутова, А.В. Зотин // *Материалы XVI Всероссийской научной конференции студентов, молодых ученых и специалистов.* – Ханты-Мансийск, 2014. – С. 51 – 54.
5. Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Aykan H, Erkokoglu M, Gülhan B, Demir A, Kanik-Yukse S, Tapisiz A, Polat M, Kara S, Devrim I, Kilic S. Tularemia in Children, Turkey, September 2009 – November 2012. *Emerging Infect. Dis.* – January 1, 2015; 21 (1); 1-7.
6. Приказ МЗСР РФ от 21.03. 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
7. Приказ Департамента здравоохранения и Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по ХМАО-Югре №267/91 от 05.06.2012 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и профилактических прививок по эпидемическим показаниям Ханты-Мансийского автономного округа – Югры».

References

1. Robert L. Penn, Mandell, Douglas, and Bennett's. *Francisella tularensis (Tularemia) Principles and Practice of Infectious Diseases*, 229, 2590-2602.e3.
2. WHO Guidelines on Tularaemia World Health Organization 2007 WHO/CDS/EPR/2007.7.
3. Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-je-pidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Hanty-Mansijskom avtonomnom okruge-Jugre v 2014 g.». Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Hanty-Mansijskomu avtonomnomu okrugy-Jugre. Hanty-Mansijsk, 2015 g., s 104-105.
4. Arnautova K. N., Zotin A. V. Hirurgicheskie oslozhnenija tuljaremii u detej v Hanty-Mansijskom rajone. *Materialy XVI Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov, molodyh uchenyh i specialistov*, Hanty-Mansijsk, 2014 g. s 51-54.
5. Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Aykan H, Erkokoglu M, Gülhan B, Demir A, Kanik-Yukse S, Tapisiz A, Polat M, Kara S, Devrim I, Kilic S. Tularemia in Children, Turkey, September 2009 – November 2012. *Emerging Infect. Dis.* – January 1, 2015; 21 (1); 1-7.
6. Prikaz MZSR RF ot 21.03.2014 g. № 125n «Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam».
7. Prikaz Departamenta zdravoohraneniya i Upravleniya Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po HMAO-Jugre №267/91 ot 05.06.2012 «Ob utverzhenii regional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam Hanty-Mansijskogo avtonomnogo okruga – Jugry».

Авторский коллектив:

Гирина Асия Ахмедовна – доцент кафедры педиатрии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(3467)390064, + 7-902-814-07-62, e-mail: doctor_okb@mail.ru

Добровольский Алексей Альбертович – главный врач Окружной клинической больницы, к.м.н.; тел.: 8(3467)390002, + 7-902-819-93-97, e-mail: nordhospital@mail.ru

Курганская Алена Юрьевна – заведующая детским инфекционным отделением Окружной клинической больницы; тел.: 8(3467)304127, + 7-908-880-02-99, e-mail: kurganskayaayu@okbhmao.ru

Кошалева Наталья Александровна – врач-инфекционист детского инфекционного отделения Окружной клинической больницы; тел.: 8(3467)304127, + 7-912-517-61-64, e-mail: koshileva@icloud.com

Щеглинка Надежда Юрьевна – врач-инфекционист детской поликлиники Окружной клинической больницы; тел.: 8(3467)390140, + 7-950-504-14-00, e-mail: sovyshka1988@mail.ru

Николаева Галина Дмитриевна – врач-инфекционист детской поликлиники Окружной клинической больницы; тел.: 8(3467)390140, + 7-950-501-27-42, e-mail: ecofest@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ ГЕПАТИТА С НА РАЗВИТИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЛАЦЕНТЕ

О.М. Филипович¹, Н.И. Кузнецов¹, В.Е. Карев², Е.А. Малаховская³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

³ Родильный дом №18, Санкт-Петербург, Россия

Influence of hepatitis c in the development of histological and morfological changes in the placenta

O.M. Filipovich¹, N.I. Kuznetsov¹, V.E. Karev², E.A. Malahovskaya³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

³ Maternity Hospital №18, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявление морфологических изменений фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с хроническим гепатитом С.

Материалы методы: обследовано 48 беременных женщин, из них 38 с хроническим гепатитом С и 10 здоровых беременных женщин, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. У всех женщин было проведено морфологическое и гистологическое изучение их плацент. Образцы тканей плаценты фиксировали в 10 % растворе формалина. После фиксации в 10 % растворе нейтрального формалина образцы плацент подвергали гистологической проводке путем инкубации в изопропиловом спирте и имбиции парафином с использованием аппарата для автоматической проводки гистологических образцов закрытого типа Exelsior (Thermo, Германия). Иммуногистохимические (ИГХ) исследования выполнялись с применением мышиных моноклональных антител к NS3-антигену вируса гепатита С (в разведении 1/80, Novocastra Lab., Великобритания).

Результаты: хроническая (суб)компенсированная недостаточность плаценты чаще выявляется при наличии NS3-HCV в плаценте. При наличии инфицирования плаценты вирусом гепатита С (NS3-HCV) чаще встречается наличие децидуита плаценты.

Выводы: вирус гепатита С является одним из важных факторов развития хронической плацентарной недостаточности

Ключевые слова: хронический гепатит С, беременность, иммуногистохимия, плацента, фетоплацентарная недостаточность.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирусом гепатита С инфицировано около 150 миллионов человек в мире и ежегодно регистрируются около 3–4 миллио-

Abstract

The purpose: detection of morphological changes of fetoplacental complex in pregnant women with chronic hepatitis C.

Methods: The study involved 48 pregnant women, 38 of them with chronic hepatitis C and 10 – healthy pregnant women without complicated obstetric – gynecological history. Do all women was conducted morphological and histological study of their placentas. Placental tissue samples were fixed in 10 % formalin solution. After fixation in 10 % neutral formalin, the samples were subjected to histological wiring placentas by incubation in isopropyl alcohol and paraffin imbibition using the apparatus for automatic wiring histological samples gated Exelsior (Thermo, Germany). Immunohistochemical (IHC) studies were performed using a mouse monoclonal antibody NS3-antigen to hepatitis C virus (at a dilution of 1/80, Novocastra Lab., UK).

Results: chronic (sub) compensated placental insufficiency often revealed by the presence of NS3-HCV in the placenta. In the presence of placental infection with hepatitis C virus (HCV NS3), the presence of more common decidual placenta.

Conclusions: Hepatitis C virus is one of the most important factors in the development of chronic placental insufficiency

Key words: chronic hepatitis C, pregnancy, immunohistochemistry, placenta, fetoplacental insufficiency.

нов новых случаев. Самая низкая распространенность данной инфекции (0,01–0,1%) была зарегистрирована в Великобритании и странах Скандинавии, самый высокий показатель – в Египте – 15–22% [1]. Начиная с 2001 г., в Рос-

сийской Федерации ежегодно регистрируется более 40 тысяч случаев впервые выявленного хронического гепатита С (ХГС), что является следствием эпидемиологического неблагополучия по вирусным гепатитам в предыдущие годы. По данным Управления Роспотребнадзора РФ, в 2014 г. показатель заболеваемости ХГС составил 39,38 на 100 тыс. населения [2]. В целом по России число выявленных случаев ХГС по сравнению с 2005 г. (31,8 на 100 тыс. населения) выросло на 19,0 %. В структуре ХВГ на долю хронического гепатита С приходится 77,3 % случаев (в 2013 г. — 76,3 %, в 2012 г. — 75,8 %), при этом заболеваемость ХГС среди детей в возрасте до 1 года составляет 3,8 на 100 тысяч населения, а в возрасте 1–2 лет — 2,7 на 100 тысяч населения [3]. Рост заболеваемости ХГС в популяции приводит к большому вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных, что может обусловить возможность вертикальной передачи вируса гепатита С ребенку. Таким образом, вирус гепатита С остается весьма значимой проблемой современной медицины.

Передача вируса гепатита С от матери к ребенку может происходить антенатально (трансплацентарная передача), интранатально (передача во время родов) и в постнатальном периоде (при уходе за ребенком). Частота вертикальной передачи вируса гепатита С, по данным разных авторов, составляет в среднем от 3 до 10 % [4–7]. Такой разброс данных связан с небольшими размерами выборок в большинстве исследований и различиями в распределении факторов риска. Установлено, что вертикальная передача от матери к ребенку в последнее время является основным путем передачи инфекции в детском возрасте [5, 8].

В России в течение многих лет скрининг на маркеры вируса гепатита С является стандартным методом обследования беременных женщин. Частота выявления антител к вирусу гепатита С у беременных женщин в РФ колеблется от 2,75% до 5,1%. По данным отечественной литературы, за последние 10 лет этот показатель возрос практически в 2 раза [9, 10]. Спорным остается вопрос о возможности трансплацентарной передачи вируса гепатита С при хроническом течении заболевания, хотя известно, что неповрежденная плацента является барьером для проникновения возбудителей и их токсинов [11]. Однако в литературе нет подробного описания гистологических изменений в плаценте при вирусном гепатите С.

Многочисленные исследования показали, что более 60% перинатальной патологии возникает в антенатальном периоде, а одной из основных причин ее развития является плацентарная не-

достаточность, имеющая мультифакторную природу [12]. Плацентарная недостаточность (ПН) — синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, возникающий в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма. Основную роль в патогенезе плацентарной недостаточности отводят нарушению маточно-плацентарной перфузии, что приводит к снижению транспорта кислорода и питательных веществ через плаценту к плоду. Возникновение гемодинамических расстройств в плаценте связывают с нарушениями морфологических и биохимических адаптивных реакций в плаценте при физиологической беременности. Поскольку развитие структур и функций плаценты происходит поэтапно, патологические изменения, происходящие в плаценте, зависят от характера и времени воздействия неблагоприятных факторов. Достаточно высокой (более 50 %) является частота хронической ПН у пациенток с вирусной инфекцией [13, 14]. В зависимости от площади поражения плаценты различают относительную и абсолютную ПН.

Разработаны критерии морфологической диагностики следующих видов функционального состояния плаценты: компенсированное состояние, острая недостаточность, хроническая компенсированная недостаточность, хроническая недостаточность с острой декомпенсацией, хроническая субкомпенсированная недостаточность, хроническая декомпенсированная недостаточность (постепенно нарастающая) [15].

Цель исследования — выявление морфологических изменений фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с хроническим гепатитом С.

Задачи исследования

1. Определить влияние ВГС на развитие ХПН у женщин.
2. Изучить частоту и степень развития ХПН у женщин с ХВГ С.
3. Изучить взаимосвязь между инфицированием плаценты и функциональным состоянием плаценты.
4. Выявить вероятность развития воспалительных изменений в плаценте с учетом ее инфицирования ВГС.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 48 беременных женщин (38 с ХГС и 10 — контрольная группа). Контрольную группу составили здоровые женщины без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (ОАГА) и сопутствующей патологии. Возраст обследуемых составил $25,4 \pm 5,3$ года.

У всех 48 беременных было естественное родоразрешение. Длительность безводного промежутка в среднем составила 5 часов 40 минут \pm 4 часа 10 минут. У всех обследованных беременных диагноз хронического гепатита С был подтвержден наличием антител к вирусу гепатита С и ПЦР-диагностикой. Уровень вирусной нагрузки у беременных с ХГС в среднем составил $4,1 \times 10^6 \pm 3,8 \times 10^6$ МЕ/мл. Из числа обследованных беременных первородящих было 29 женщин, повторнородящих – 19 женщин. Исследование проводилось на базе родильных домов № 16, № 18 Санкт-Петербурга.

Всем беременным проводилось стандартное общеклиническое обследование, соответствующее нормативным документам по ведению беременности и родов. Кроме того, у всех 48 обследованных беременных женщин было проведено иммуногистохимическое исследование плаценты с целью выявления антигенов вирусов, в том числе гепатита С.

Забор материала проводился сразу после родов. Образцы тканей фиксировали в 10% растворе формалина. После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина образцы плацент подвергали гистологической проводке путем инкубации в изопропиловом спирте и имбибиции парафином с использованием аппарата для автоматической проводки гистологических образцов закрытого типа Exelsior (Thermo, Германия). Из пропитанных парафином образцов ткани изготавливали парафиновые блоки и гистологические срезы толщиной 3–4 мкм. После депарафинирования гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и заключали под покровные стекла посредством монтирующей среды. Иммуногистохимические (ИГХ) исследования выполнялись с применением мышинных моноклональных антител к NS3-антигену вируса гепатита С (в разведении 1/80, Novocastra Lab., Великобритания). NS3-антиген является неструктурным белком, отвечающим за репликативную активность вируса гепатита С. В связи с этим его обнаружение косвенно указывает на возможность репликации вируса в исследуемых тканях и позволяет говорить о возможности их инфицирования [16].

Исследование проводилось с использованием ИГХ полимерной системы визуализации

LabVision Quanto и аппарата для иммуногистохимического и иммуноцитохимического окрашивания Autostainer A360 (Thermo, Германия). В качестве оптически плотной метки, позволяющей визуализировать продукт реакции антиген – антитело в проходящем свете, использовался диаминобензидин. После проведения иммуногистохимической реакции срезы ткани докрашивались гематоксилином и заключались под покровные стекла.

Результаты проведенных исследований обрабатывались статистическим методом с помощью программы SPSS for Windows.

Результаты и обсуждение

Проведен ретроспективный анализ гистологического и морфологического состояния плацент у беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом С. Обследованию подверглись женщины в возрасте от 20 до 40 лет, со сроком беременности от 38 – 40 недель, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза сопутствующей терапевтической патологии и различного рода зависимостей. Среди всех обследуемых плацент – 100% зрелость плаценты. При проведении гистологического исследования плаценты было выявлено: плацентарная недостаточность на разных стадиях развития и наличие воспалительных заболеваний плаценты.

При сравнении взаимосвязи между инфицированием плаценты вирусом гепатита С (NS3-HCV в плаценте (+/-)) и гистологическим состоянием этих плацент (табл. 1) было выявлено, что хроническая (суб)компенсированная недостаточность плаценты чаще выявляется при наличии NS3-HCV в плаценте «+», эти данные с высокой статистической вероятностью.

При проведении анализа между функциональным состоянием плаценты и возрастом беременных женщин с ХГС (табл. 2.), была установлена прямая зависимость ($p < 0,05$). При хронической (суб)компенсированной ПН медиана составила 26,00 (26 лет), 25 и 75 перцентили – 23,00 (23 года) и 29,00 (29 лет) соответственно, при хронической недостаточности с острой декомпенсацией медиана составила 27,00 (27 лет) (25 и 75 про-

Таблица 1

Инфицирование плаценты ВГС и функциональное состояние плаценты

NS3HCV в плаценте (+/-) n = 38	Функциональное состояние плаценты			χ^2 Пирсона	
	компенсированное	хроническая (суб)компенсированная недостаточность	хроническая недостаточность с острой декомпенсацией	χ^2	p
–	3	2	2	5,516	0,063
+	3	21	7		
Всего	6	23	9		

центили – 25,00 (25 лет) и 31,00 (31 год)), при компенсированной ПН медиана возраста женщин с ХГС составила 32,00 (32 года) 25 и 75 процентиля – 29,25 (29 лет) и 35,50 (35 лет) соответственно. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что чем меньше возраст беременных женщин с ХГС, тем лучше функциональное состояние плаценты.

При сопоставлении результатов инфицирования плацент вирусом гепатита С (NS3-HCV в плаценте (+/-)) и развитием воспалительных изменений в плаценте (табл. 3) была выявлена четкая зависимость между HCV-инфицированием и воспалительными процессами в плаценте.

При наличии инфицирования плаценты вирусом гепатита С (NS3-HCV в плаценте (+)) чаще встречается наличие децидуита плаценты ($p = 0,002$). При сопоставлении полученных результатов с данными о функциональном состоянии плаценты было установлено, что (суб)компенсированная недостаточность плаценты в сочетании с децидуитом чаще наблюдается при HCV-инфицировании (рис.), в то время как в контрольных группах, несмотря на наличие инфицирования плаценты HSV, воспалительных изменений в плаценте не обнаружено. Полученные результаты позволяют сделать вывод о

ведущей роли HCV в развитии воспалительных изменений в плаценте.

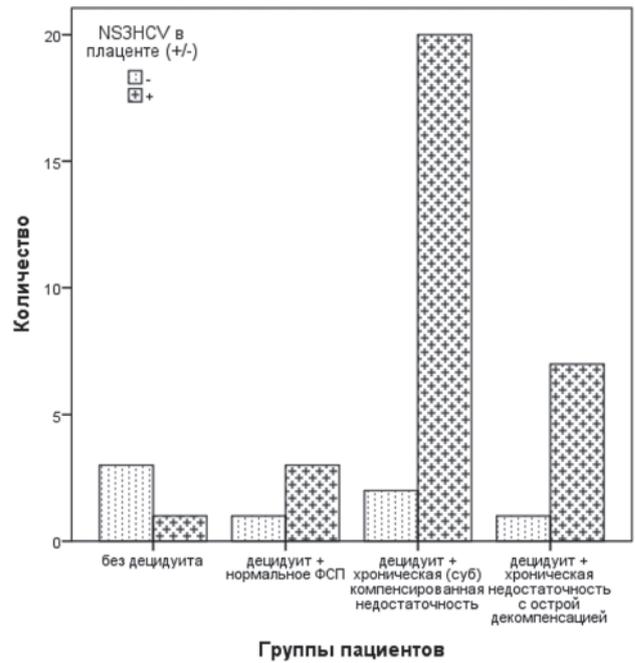


Рис. Взаимосвязь ВГС с развитием морфологических и функциональных изменений в плаценте

Таблица 2

Взаимосвязь возраста женщины с ХВГС и функционального состояния плаценты

Функциональное состояние плаценты	Возраст, лет		Средние значения			Критерий Краскала – Уоллиса	
	Min	Max	Me	25%	75%	χ^2	P
Компенсированное	27	37	32,00	29,25	35,50	6,309	0,043
Хроническая (суб)компенсированная недостаточность	20	40	26,00	23,00	29,00		
Хроническая недостаточность с острой декомпенсацией	21	36	27,00	25,00	31,00		

Таблица 3

Воспалительные изменения в плаценте при ее инфицировании ВГС

Воспалительные заболевания плаценты N = 38		NS3HCV в плаценте (+/-)			χ^2 Пирсона	
		-	+	Всего	χ^2	P
Плацентит	-	1	2	3	0,482	0,488
	+	6	29	35		
Виллузит	-	2	1	3	5,045	0,081
	+	5	30	35		
Интервиллузит	-	4	10	14	1,520	0,218
	+	3	21	24		
Децидуит	-	3	1	4	9,523	0,002
	+	4	30	34		
Мембранит	-	4	16	20	0,000	1,000
	+	3	12	15		

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что у женщин с ХГС и наличием инфицирования плаценты вирусом гепатита С NS3-HCV в плаценте (+) чаще всего встречается хроническая (суб)компенсированная плацентарная недостаточность с наличием децидуита. Таким образом, сопоставляя полученные результаты исследования, мы можем утверждать, что вирус гепатита С не оказывает непосредственного влияния на развитие плацентарной недостаточности и воспалительных изменений в плаценте, но является одним из важных факторов, способствующих возникновению хронической плацентарной недостаточности с возможным развитием децидуита в плаценте беременной женщины с ХГС.

Литература

1. Гепатит С // ВОЗ. — Информационный бюллетень № 164 Апрель 2014 г. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/index.html/> — Последнее посещение сайта 09.12.2014 г.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М., 2015. — 206 с.
3. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 г. № 9. — М., 2013. — 4 с.
4. Игнатова, Т.М. Хронический гепатит и беременность / Т.М. Игнатова // Клиническая гепатология. — 2008. — № 1. — С. 3–9.
5. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection // World. J. Gastroenterol. — 2007. — V. 13, № 17. — P. 2436–2441.
6. Versace A., Bezzio S., Tovo P.A. Mother-to-child hepatitis C virus transmission // Hot Topics in Viral Hepatitis. — 2008. — V. 11. — P. 7–11.
7. Zanetti A.R., Tanzi E., Semprini A.E. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV, congenital and other related infectious disease of the newborn. — Ed. Isa K. Mushahwar. — 2007. — P. 153–171.
8. Conte D., Fraguelli M., Prati D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women // Hepatology. — 2000. — V. 31. — P. 751–755.
9. Ершова, О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции : автореф. дис. ... д.м.н. / Ершова Ольга Николаевна. — М., 2006. — 47 с.
10. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2014 году». — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 456 с.
11. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. — 4 ed. — 2000. — N.Y.: Springer. — 948 p.
12. Тютюнник, В.Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза /

В.Л. Тютюнник // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. — 2006. — № 18. — С. 8.

13. Тютюнник, В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение) : автореф. дис. ... д.м.н. / Тютюнник Виктор Леонидович. — М., 2002. — 47 с.

14. Гурская, Т.Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фето-плацентарной системы : автореф. дис. ... д.м.н. / Гурская Татьяна Юрьевна. — М., 2006. — 46 с.

15. Айламазян, Э.К. Акушерство : учебник / Э.К. Айламазян. — 9-е изд., перераб. и доп. — М. : GEOTAR-MEDIA, 2015. — 704 с.

16. Лобзин, Ю.В. Морфологическая характеристика естественного течения хронической HCV-инфекции при различных темпах прогрессирования заболевания / Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, В.С. Чирский // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — Сер. 11. — Вып. 4. — С. 91–101.

References

1. Hepatit S // VOZ. — Informatsionnyy byulleten' № 164 April' 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/index.html.pdf>.
2. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu». Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka.
3. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii ot 11 marta 2013 .
4. Ignatova T.M. Clinicheskaya gepatologiya.2008;(1):3–9 (in Russian)
5. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection // World. J. Gastroenterol.2007;13(17): 2436–41.
6. Versace A., Bezzio S., Tovo P.A. Mother-to-child hepatitis C virus transmission // Hot Topics in Viral Hepatitis.2008;11:7–11.
7. Zanetti A.R., Tanzi E., Semprini A.E. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV, congenital and other related infectious disease of the newborn. Ed. Isa K. Mushahwar.2007:153–71.
8. Conte D., Fraguelli M., Prati D., et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women // Hepatology.2000;31:751–5.
9. Ershova O.N. Sovremennye proyavleniya epidemicheskogo protsessa gepatita S, aktivnost' estestvennykh putey peredachi, sovershenstvovanie profilaktiki etoy infektsii. Moscow (Russia): GU "Nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii i mikrobiologii im. N.F. Gamalei RAMN"; 2006. 47 p (inRussian).
10. Gosudarstvennyy doklad «O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu». Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora.
11. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. — 4 ed. — 2000. — N.Y.: Springer. — 948 p.
12. Tyutyunnik V.L. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya. Akusherstvo i ginekologiya.2006;18.
13. Tyutyunnik V.L. Khronicheskaya platsentarnaya nedostatochnost' pri bakterial'noy i virusnoy infektsii (patogenez, diagnostika, profilaktika, lechenie). Moscow (Russia): 2002. 47 p (inRussian).

14. Gurskaya T.Yu. Beremennost' i khronicheskiy HCV-gepatit voprosy patogeneza, kliniki, diagnostiki, sostoyaniya fetoplatsentarnoy sistemy. Moscow (Russia): Sechenov Moscow medical Academy; 2006. 46 p (inRussian).

15. Aylamazyan E. K. Obstetrics: textbook. — 9th prod., reslave. and additional — M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. — 704 pages. (in Russian)

16. Lobzin Yu.V., Gusev D.A, Chirskiy V.S. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2008;11(4):91 — 101(inRussian).

Авторский коллектив:

Филипович Ольга Михайловна — очный аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им И.И. Мечникова; тел.: +7-981-800-67-06, e-mail: filipowitch.olga@yandex.ru

Кузнецов Николай Ильич — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., тел.: +7-911-191-35-24, e-mail: meri-kuz@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий лабораторией патоморфологии клиники Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Малаховская Елена Алексеевна — акушер-гинеколог Родильного дома № 18, к.м.н.; тел.: +7-921-958-29-91, e-mail: aljonamal@inbox.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП)

А.В. Рудакова¹, Д.А. Гусев², А.Н. Усков¹, Ю.В. Лобзин¹

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

² Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of antiviral therapy in chronic hepatitis C (G1)

A.V. Rudakova¹, D.A. Gusev², A.N. Uskov¹, Yu.V. Lobzin¹

¹ Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

² Center for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В соответствии с современными рекомендациями по лечению хронического гепатита С (ХГС) в качестве терапии первой линии рекомендуются режимы, содержащие препараты прямого противовирусного действия.

Цель: фармакоэкономическая оценка схем терапии ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, у пациентов, ранее не получавших противовирусных препаратов.

Материалы и методы: анализ проводили на основе результатов рандомизированных клинических испытаний. Затраты на противовирусные препараты соответствовали результатам аукционов за 2015 г.

Результаты: затраты на полный курс терапии при использовании комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир на 30,5% ниже, чем при использовании комбинации Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир. По сравнению с комбинацией Пег-ИФ + Рибавирин + Боцепревир экономия при назначении режима Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир составил 10,6% у пациентов без цирроза и 36,2% у пациентов с циррозом. Комбинация Даклатасвир + Асунапревир у пациентов с генотипом вируса 1b менее затратна, чем режим Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир (дополнительные затраты в последнем случае – 9,4–10,4%).

Затраты в расчете на пациента с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) сопоставимы при назначении комбинаций Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир и Даклатасвир + Асунапревир и существенно ниже при использовании данных комбинаций, чем при назначении режимов, содержащих Пег-ИФ: Пег-ИФ + Рибавирин ± Симепревир/Боцепревир.

Отказ от терапии Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир при ее неэффективности через 4 недели позволяет снизить объем затрат по сравнению с полным курсом терапии на 12,6% и 28,0% у пациентов без цирроза и при его наличии соответственно, однако и в этом случае режим Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир является экономически более эффективным.

Анализ с учетом повторных курсов противовирусной терапии у пациентов, не достигших УВО на режиме Пег-ИФ + Рибавирин, показал, что терапия первой линии, включающая Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир

Abstract

Updated HCV clinical guidelines placed direct acting agents (DAAs) as the preferable the first line regimens. The objective of the study was PE assessment of HCV therapy among G1 naïve patients

Methods: Analysis is based on data of randomized clinical trials and average price of HCV medicines from state auctions placed in state procurement system in 2015.

Results: PTV/OBV/DSV/r cost is 30,5% lower vs PegIFN/RBV/SMV. In comparison with PegIFN/RBV/BCV combination PTV/OBV/DSV/r is cost saving by 10,6% at patients without cirrhosis and 36,2% at patients with cirrhosis.

DCV/ASV combination is cheaper PTV/OBV/DSV/r and it would be used for G1 naïve patient (cost saving is 9,4-10,4%).

DCV/ASV and PTV/OBV/DSV/r SVR12 costs are comparable and significantly lower than PegIFN-based regimen: PegIFN/RBV/SMV and PegIFN/RBV/BCV.

4 weeks stop rules due to therapy inefficiency for PegIFN/RBV/SMV regimen could cut cost by 12,6% and 28,0% among patients without and cirrhosis accordingly. By way PTV/OBV/DSV/r is the most cost effective versus PegIFN/RBV/SMV.

PTV/OBV/DSV/r as the first line therapy for PegIFN experienced patients provides budget saving 118,2 thousand RUB or 12,2% of budget.

Conclusion: Right now PTV/OBV/DSV/r regimen is the most cost effective the first line therapy for naïve patients.

бувир + Ритонавир, обеспечит по сравнению с данным подходом экономию 118,2 тыс. руб., или 12,2% средств.

Выводы: в настоящее время назначение комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир является наиболее экономически эффективным вариантом терапии первой линии ХГС у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 1 генотип, наивные пациенты, препараты прямого действия, эффективность затрат.

Введение

Препараты прямого противовирусного действия позволили существенно повысить эффективность терапии хронического гепатита С (ХГС) [1]. Однако схемы, включающие данные препараты, являются весьма дорогостоящими. В связи с этим необходимо оценивать не только их клиническую эффективность и переносимость, но и фармакоэкономические аспекты их применения.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на схемы терапии ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты.

Материалы и методы

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов рандомизированных клинических испытаний [2–12]. Учитывались только затраты на противовирусные препараты, затраты на коррекцию нежелательных эффектов терапии, лабораторные исследования и мониторинг не учитывались. В качестве критерия эффективности использовался показатель достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) по завершении курса лечения.

Затраты на противовирусные препараты соответствовали результатам аукционов за 2015 г. (www.zakupki.gov.ru): даклатасвир (Даклинза) таб. 60 мг № 28 — 16 828,26 руб., асунапревир (Сунвепра) капс. 100 мг № 56 — 11 745,27 руб., симепре-

Key words: chronic hepatitis C, genotype 1, naïve patients, direct acting agents, cost effectiveness.

вир (Совриад) капс. 150 мг № 28 — 32 5288,71 руб., боцепревир (Виктрелис) капс. 200 мг № 336 — 76 332,89 руб., Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Викейра Пак) набор № 56 — 280 509,73 руб., Пег-ИФ альфа 2а (Роферон) 360 мкг/мл шприц-тюбик 0,5 мл № 1 — 9630,72 руб., рибавирин таб. 250 мг № 30 — 526,00 руб.

Результаты и обсуждение

В соответствии с европейскими рекомендациями по лечению ХГС, вызванного вирусом с генотипом 1а и 1b, у пациентов без цирроза и с компенсированным циррозом, не получавших ранее противовирусных препаратов, могут использоваться как режимы, включающие Пег-ИФ (Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир, Пег-ИФ + Рибавирин + Софосбувир), так и безинтерфероновые схемы (Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир, Софосбувир + Ледипасвир, Софосбувир + Симепревир, Софосбувир + Даклатасвир) [1]. В РФ в настоящее время, помимо режимов Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир и Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир, в клинической практике используются режимы Пег-ИФ + Рибавирин + Боцепревир и Даклатасвир + Асунапревир, а также двойная терапия Пег-ИФ + Рибавирин.

Результаты оценки эффективности затрат на противовирусные препараты у наивных пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, представлены в таблице.

Таблица

Эффективность затрат на противовирусную терапию ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты (полный курс терапии)

Режим	Пациенты	Дозы препаратов	Длительность терапии, нед.	Частота УВО	Затраты на терапию, тыс. руб.	Затраты в расчете на пациента с УВО, тыс. руб.
ПЕГ-ИФН + РБВ	Без цирроза	ПЕГ-ИФН а2а — 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b — 1,5 мкг/кг/нед РБВ — 15 мг/кг/сут	48 недель	44% [2; 3]	491,7	1117,6
ПЕГ-ИФН + РБВ	С циррозом	ПЕГ-ИФН а2а — 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b — 1,5 мкг/кг/нед РБВ — 15 мг/кг/сут	48 недель	44% [2; 3]	491,7	1117,6

Окончание таблицы

Режим	Пациенты	Дозы препаратов	Длительность терапии, нед.	Частота УВО	Затраты на терапию, тыс. руб.	Затраты в расчете на пациента с УВО, тыс. руб.
ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ	Без цирроза	БЦВ – 800 мг 3 раза в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	4 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + 24 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ + 20 недель ПЕГ-ИФН + РБВ	67% [4]	949,7	1417,5
ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ	С циррозом	БЦВ – 800 мг 3 раза в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	4 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + 44 недели ПЕГ-ИФН + РБВ + БЦВ	50% [4]	1331,4	2662,8
ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ	Без цирроза	СПВ – 150 мг 1 раз в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ + 12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ	82% [5; 6]	1221,7	1489,9
ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ	С циррозом	СПВ – 150 мг 1 раз в сутки ПЕГ-ИФН а2а – 180 мкг/нед ПЕГ-ИФН а2b – 1,5 мкг/кг/нед РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ + СПВ + 12 недель ПЕГ-ИФН + РБВ	60% [5; 6]	1221,7	2036,2
Даклатасвир + Асунапревир (Генотип 1b)	Без цирроза	ДКВ – 60 мг 1 раз в сутки АСВ – 2 таблетки по 100 мг 1 раз в сутки	24 недели	89% [7]	769,0	864,1
Даклатасвир + Асунапревир (Генотип 1b)	С циррозом	ДКВ – 60 мг 1 раз в сутки АСВ – 2 таблетки по 100 мг 1 раз в сутки	24 недели	91% [7]	769,0	845,1
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Генотип 1a)	Без цирроза	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель	96% [8–10]	848,9	884,3
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Генотип 1a)	С циррозом	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель	95% [11]	848,9	893,6
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир (Генотип 1b)	Без цирроза	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером	12 недель	100% [8–12]	841,5	841,5
Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир (Генотип 1b)	С циррозом	ОБВ/ПТВ/РТВ 12,5 мг + 75 мг + 50 мг 2 таб утром ДЗВ 250 мг по 1 таб утром и вечером РБВ – 15 мг/кг/сут	12 недель	100% [8]	848,9	848,9

УВО – устойчивый вирусологический ответ; ПЕГ-ИФН – пегилированный интерферон; РБВ – рибавирин; БЦВ – боцепревир; СПВ – симепревир; ДКВ – даклатасвир; АСВ – асунапревир; ОБВ – омбитасвир; ПТВ – паритапревир; ДЗВ – дазабувир; РТВ – ритонавир.

Очевидно, что минимальными затратами, но, в то же время, и минимальной клинической эффективностью, характеризуется двойная терапия Пег-ИФ + Рибавирин. Максимальная клиническая эффективность характерна для комбинированной терапии, включающей Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир.

Затраты на терапию при использовании комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир на 372,8 тыс. руб. (30,5%) ниже, чем при использовании комбинации Пег-ИФ + Рибавирин + Симапревир. По сравнению с комбинацией Пег-ИФ + Рибавирин + Боцепревир экономия при назначении режима Паритапревир

+ Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир составит 100,8 тыс. руб. (10,6%) у пациентов без цирроза и 482,5 тыс. руб. (36,2%) у пациентов с циррозом. Комбинация Даклатасвир + Асунапревир у пациентов с вирусом генотипа 1b менее затратна, чем режим Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир (дополнительные затраты в последнем случае составят 72,5–79,9 тыс. руб., т.е. 9,4–10,4%) (рис. 1).

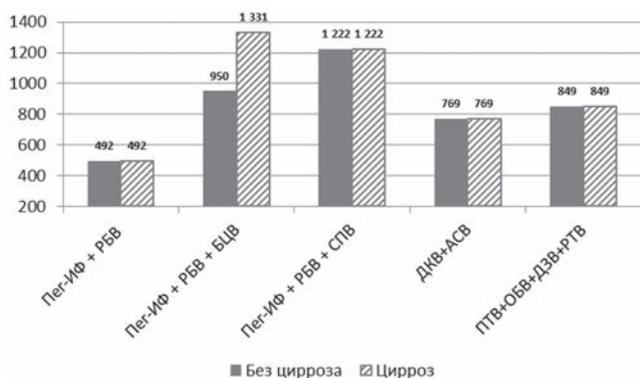


Рис. 1. Затраты на противовирусную терапию пациентов с ХГС, тыс. руб./пациента

Затраты в расчете на пациента с УВО сопоставимы при назначении комбинаций Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир ± Ритонавир и Даклатасвир + Асунапревир и существенно ниже в этом случае, чем при назначении режимов, содержащих Пег-ИФ: Пег-ИФ + Рибавирин ± Симепревир/Боцепревир (рис. 2).

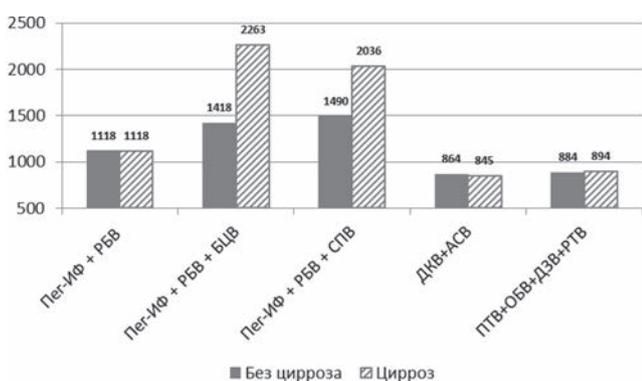


Рис. 2. Затраты на противовирусную терапию пациентов с ХГС, тыс. руб./пациента с УВО

Существенное снижение нагрузки на бюджет может оказать своевременное прекращение терапии первой линии при отсутствии ответа на нее. Так, терапия Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир может быть прекращена через 4 недели при выявлении ВГС РНК ≥ 25 МЕ/мл. В этом случае реальные затраты составят в среднем 1067,8 тыс.

руб. у пациентов без цирроза и 879,6 тыс. руб. у пациентов с циррозом, т.е. по сравнению с полным курсом терапии экономия составит 154,0 тыс. руб. (12,6%) и 342,2 тыс. руб. (28,0%) соответственно. Затраты в расчете на пациента с УВО составят с учетом отказа от неэффективной терапии 1301,1 тыс. руб. и 1465,9 тыс. руб. у пациентов без цирроза и с циррозом соответственно. Однако, как видно на рисунке 3, и в этом случае не только эффективность затрат, но и их объем при терапии Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир будет меньше, чем при терапии Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир.



Рис. 3. Затраты на противовирусную терапию первой линии ХГС (режимы, рекомендованные EASL 2015) с учетом отказа через 4 недели от терапии Пег-ИФ + РБВ + СПВ при неэффективности

Так, нагрузка на бюджет при назначении в первой линии комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир будет ниже по сравнению с комбинацией Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир на 20,5% у пациентов без цирроза и на 3,5% у пациентов с циррозом (без учета повторных курсов терапии у пациентов с недостигнутым УВО). В результате при фиксированном бюджете количество пациентов без цирроза, которых можно пролечить с использованием режима Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир, будет на 25,8% выше по сравнению с назначением в первой линии комбинации Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревир. В отношении пациентов с циррозом увеличение количества пролеченных пациентов составит 3,6% (при существенном увеличении количества пациентов с УВО при назначении Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир).

В случае назначения в качестве первой линии двойной терапии Пег-ИФ + Рибавирин, при неудаче лечения, в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению ХГС, целесообразно назначение режима Паритапревир + Омбитасвир

+ Дазабувир ± Ритонавир или Пег-ИФ + Рибавирин + Симепревив [1]. При этом, как показано выше, в настоящее время комбинация Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир характеризуется меньшими затратами, что делает ее предпочтительной в условиях финансовых ограничений.

Анализ с учетом повторных курсов противовирусной терапии у пациентов, не достигших УВО на режиме Пег-ИФ + Рибавирин (рис. 4), показал, что общие затраты на терапию составят при данном подходе 967,1 тыс. руб., т.е. терапия первой линии, включающая Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир, обеспечит экономию 118,2 тыс. руб., или 12,2% средств.

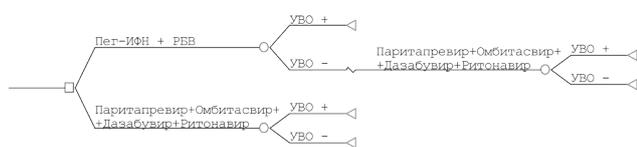


Рис. 4. Модель терапии ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусной терапии

Таким образом, в настоящее время назначение комбинации Паритапревир + Омбитасвир + Дазабувир + Ритонавир является наиболее экономически эффективным вариантом терапии первой линии ХГС у пациентов с вирусом 1 генотипа, не получавших ранее противовирусные препараты.

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199–236.

2. Fried M., Mitchell L., Shiffman M., et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2002; 347 (13): 975-982.

3. Manns M., McHutchison J., Gordon S., et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet 2001; 358 (9286): 958–965.

4. Poordad F., McCone, Jr. J., Bacon B., et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection // NEJM 2011; 364 (13): 1195-206.

5. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet 2014; 384 (9941): 414-26.

6. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2014;384:403-13.

7. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study // Lancet 2014; 384: 1597–605.

8. Ferenci P., Bernstein D., Lalezar J., et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // N Engl J Med 2014; 370:1983–1992.

9. Feld J., Kowdley K.V., Coakley E., et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N Engl J Med 2014; 370:1594–1603.

10. Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T., et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // N Engl J Med 2014; 370: 1604–1614.

11. Poordad F., Hezode C., Trinh R., et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis // N Engl J Med. 2014; 370: 1973–1982.

12. Andreone P., Colombo M.G., Enejosa J.V., et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection // Gastroenterol. 2014; 147: 359–365.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна – старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Гусев Денис Александрович – руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Усков Александр Николаевич – заместитель директора Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Лобзин Юрий Владимирович – директор Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (ГЕНОТИПА 6) У БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНТЕРФЕРОНА- α

Д.А. Лиознов^{1,2}, Н.Х. Чунг^{2,3}, С.Л. Николаенко^{1,4}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Медицинский и фармацевтический университет, Хошимин, Вьетнам

⁴ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Treatment of chronic hepatitis C (genotype 6) in patients with contraindications to interferon- α

D.A. Lioznov^{1,2}, N.H. Chung^{2,3}, S.L. Nikolaenko^{1,4}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Medical and Pharmacy University, Ho Chi Minh City, Vietnam

⁴ North-Western Federal Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Введение

Прорыв в разработке препаратов для терапии гепатита С значительно изменил прогноз течения этого заболевания. Практически ежеквартально ведущие фармацевтические производители выводят на рынок новые противовирусные средства или расширяют показания к назначению зарегистрированных препаратов. В свою очередь, Европейская и Американская ассоциации по изучению заболеваний печени ежегодно представляют рекомендации по терапии хронического гепатита С (ХГС), основанные на результатах клинических исследований и мнений экспертов. В то же время врач стоит перед непростым выбором оптимальной схемы лечения больного ХГС и должен учитывать не только клинические характеристики заболевания и последние достижения фармацевтической науки, представленные в рекомендациях, но и ряд других факторов. Среди прочих к таким факторам относятся ресурсы для обеспечения терапии, имеющиеся как у системы здравоохранения, так и у больного.

Для изолятов вируса гепатита С (ВГС) характерно генотипическое разнообразие и неравномерное географическое распространение различных генотипов, что обуславливает сложность клинической апробации противовирусных препаратов при всех известных генетических вариантах. В частности, наибольшее количество клинических испытаний и число включенных в них больных посвящено терапии ХГС, вызванного вирусами генотипов 1 и 3. Именно 1 и 3 генотипы возбудителя

ХГС составляют 76% всех серопозитивных к ВГС в мире. Генотип 6 ВГС встречается преимущественно в Восточной и Юго-Восточной Азии [1–3]. Согласно результатам исследований, им инфицированы около 10 миллионов человек, что составляет 5,4% всех лиц, имеющих антитела к ВГС. Это доминирующий субтип во Вьетнаме и Лаосе. Клинические испытания противовирусных препаратов для терапии ХГС, вызванного вирусом генотипа 6, немногочисленны и ограничиваются включением небольшого числа пациентов в каждое из них (от 5 до 40 человек), что определяет необходимость дальнейшей оценки их эффективности и накопления клинического опыта, в том числе у пациентов, относящихся к особым группам.

Рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2014 г. предлагали для больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6, комбинированную терапию, включающую пегилированный интерферон- α , рибавирин и софосбувир на протяжении 12 недель [4]. Пациентам, которым не могут быть назначены препараты интерферона, рекомендована комбинация рибавирина и софосбувира в течение 24 недель. В настоящей статье мы представляем 2 клинических случая лечения больных ХГС генотипа 6, которым не могли быть назначены препараты интерферона- α .

Клинический случай 1

Больная Л., 66 лет, диагноз: хронический гепатит С (генотип 6), фаза репликации, цирротическая стадия (F4), компенсированный цирроз. Со-

путствующая патология: гипертоническая болезнь II ст., хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет II типа.

В 2006 г. больная получала противовирусную терапию пегилированным интерфероном альфа-2а в комбинации с рибавирином в течение 32 недель вместо рекомендованных 48 недель. Отмечались быстрый и ранний вирусологический ответ (через 4 и 12 недель лечения соответственно), также РНК ВГС в сыворотке крови не обнаружена на 24-й неделе лечения. Однако курс комбинированной терапии был прекращен досрочно вследствие развития побочных эффектов — выраженное нарушение самочувствия, отсутствие аппетита. В результате неполного курса лечения не удалось добиться эрадикации возбудителя. Через 6 месяцев после прекращения приема противовирусных препаратов в сыворотке крови обнаружена РНК ВГС.

При лабораторном обследовании в августе 2014 г. выявлены: тромбоцитопения ($91 \times 10^9/\text{л}$), повышенная активность АЛаТ (65 МЕ/л) и АСаТ (54 МЕ/л), гипоальбуминемия (39 г/л), гипергликемия (10,7 ммоль/л). Вирусная нагрузка РНК ВГС — $4,2 \times 10^6$ МЕ/мл, генотип ВГС — 6. Генотип IL28В — С/С.

Эластография печени: эластичность органа — 66,4 кПа, стадия фиброза печени — F4 по системе METAVIR. По данным фиброгастроскопии: расширение вен пищевода (III стадия).

На основании клинико-лабораторных данных и предыдущего неудачного опыта применения пегилированного интерферона больной была рекомендована противовирусная терапия ингибитором полимеразы NS5В вируса гепатита С в комбинации с рибавирином. Курс лечения составил 24 недели и включал софосбувир 400 мг (Sovaldi, Gilead, США) 1 раз в день и рибавирин (Barivir, Dong Nam, Вьетнам) 1000 мг в день в два приема (начало терапии — август 2014 г.).

Больная субъективно хорошо переносила курс терапии. Как представлено в таблице, на фоне лечения отмечалось снижение уровня гемоглобина (минимальный — 79 г/л на 12-й неделе). Для коррекции анемии снижали дозу рибавирина до 800 — 400 мг/день и назначали эритропоэтин (Nanokine) в дозе 10000 МЕ (еженедельно подкожно) на 8 — 16-й неделях терапии.

Количественное определение РНК ВГС в сыворотке крови (Cobas Taqman 48, Roche, с нижним пределом обнаружения 15 МЕ/мл) проводили на 4-й и 24-й неделях лечения и через 12 недель после окончания курса терапии. Во всех измерениях показатели вирусной нагрузки ВГС были отрицательны.

Клинический случай 2

Пациенту Х., 69 лет, в декабре 2013 г. проведена пересадка печени вследствие ХГС (цирротическая стадия, печеночная недостаточность). После трансплантации постоянно получал иммунодепрессивные препараты для профилактики отторжения донорской печени: такролимус, микофенолат, сиролимус.

При лабораторном обследовании в декабре 2014 г. выявлены: сниженное число лейкоцитов ($3,8 \times 10^9/\text{л}$), повышенная активность АЛаТ (57 МЕ/л) и АСаТ (169 МЕ/л), гипоальбуминемия (36 г/л), гипергликемия (10,7 ммоль/л).

Через один год после трансплантации выявлен фиброз печени F3 по системе METAVIR (эластичность органа — 10,7 кПа). Вирусная нагрузка РНК ВГС — 2,107 МЕ/мл, генотип ВГС — 6.

Учитывая клинико-лабораторные данные, включая прием иммунодепрессивных препаратов, больному была рекомендована противовирусная терапия ингибитором полимеразы NS5В ВГС софосбувир 400 мг (Sovaldi, Gilead, США) 1 раз в день и рибавирин (Barivir, Dong Nam, Вьетнам) 1000 мг в день в два приема в течение 24 недель (начало терапии — декабрь 2014 г.).

Таблица

Динамика уровня гемоглобина и назначения рибавирина и эритропоэтина у больной Л. в процессе лечения и после терапии

Показатель	Начало лечения	В процессе лечения						12-я неделя после окончания лечения
		4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя	16-я неделя	20-я неделя	24-я неделя	
Уровень гемоглобина (г/л)	12	115	81	79	113	95	91	115
Общая доза рибавирина (мг/день)	—	1000	800	400	1000	800	—	—
Назначение эритропоэтина (МЕ/неделю)	—	—	10 000	10 000	10 000	—	—	—

Больной субъективно хорошо перенес курс лечения, нежелательных явлений на фоне терапии не отмечалось. Учитывая нефротоксическое действие такролимуса, особое внимание было уделено контролю функции почек. Концентрация креатинина в сыворотке крови незначительно увеличилась и оставалась стабильной в течение лечения.

Количественное определение РНК ВГС в сыворотке крови (Cobas Taqman 48, Roche, с нижним пределом обнаружения 15 МЕ/мл) проводили на 4-й и 24-й неделях лечения и через 12 недель после окончания курса терапии. Во всех измерениях показатели вирусной нагрузки ВГС были отрицательны.

Заключение

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2015 г. расширен перечень противовирусных препаратов и рассмотрены схемы лечения больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6 [5]. В частности, предложены безинтерфероновые схемы, включающие два препарата: софосбувир и ледипасвир или даклатасвир. Как прежде, рекомендована комбинированная тройная терапия пеглированным интерфероном- α , рибавирином и софосбувиром. Стандартная комбинированная терапия пеглированным интерфероном- α и рибавирином также

допускается. В свою очередь, безинтерфероновая схема, включающая софосбувир и рабавирин, не упоминается. Следует отметить, что во Вьетнаме софосбувир является единственным доступным препаратом из группы противовирусных препаратов прямого действия.

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность применения схемы противовирусной терапии, рекомендованной Европейской ассоциацией в 2014 г. для больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6, которым не могут быть назначены препараты интерферона.

Литература

1. Chao D. T., Abe K., Nguyen M. H. Systematic review: epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011, 34: 286 – 296.
2. Messina J. P., Humphreys I., Flaxman A., et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015, 61: 77 – 87.
3. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R., et al. Genetic History of Hepatitis C Virus in East Asia. *Journal of Virology*. 2009;83(2):1071-1082.
4. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. April, 2014. (<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary.pdf>)
5. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. July, 2015. (<http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Summary.pdf>)

Авторский коллектив:

Лиознов Дмитрий Анатольевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Чунг Нгуен Хью – ассистент кафедры внутренних болезней Медицинского и фармацевтического университета (г. Хошимин, Вьетнам), заочный аспирант Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; e-mail: chung43@mail.ru

Николаенко Светлана Леонидовна – старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: nikolaenkos@yandex.ru

К 75-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА НИКОЛАЯ ДМИТРИЕВИЧА ЮЩУКА

22 декабря 2015 г. исполнилось 75 лет ученому с мировым именем, крупному организатору медицинского образования в России — **Николаю Дмитриевичу Ющук**.

Николай Дмитриевич Ющук родился в 1940 г. в деревне Оводы Кобринского района Брестской области (Белоруссия). После окончания школы в Иркутской области он в течение 2 лет работал молотобойцем на шахте.

Окончил Иркутский медицинский институт в 1966 г. Затем, после ординатуры на кафедре инфекционных болезней, стал главным врачом Иркутской городской инфекционной больницы, а в 1969 г. Николай Дмитриевич был принят в Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Минздрава СССР стажером-исследователем. С 1970 г. он — младший научный сотрудник клинического отдела, где изучал особенности инфекционного процесса при кишечных инфекциях. В 1971 г. он стал ассистентом Московского медицинского стоматологического института (ММСИ), после защиты в 1972 г. кандидатской диссертации — доцентом кафедры инфекционных болезней ММСИ. В 1980 г. Н.Д. Ющук защитил докторскую диссертацию «Функционально-морфологическое состояние кишечника при сальмонеллезной инфекции». В 1981 г. Николаю Дмитриевичу присвоено звание профессора, в 1991 г. он был избран членом-корреспондентом, а в 1999 г. стал действительным членом (академиком) Российской академии медицинских наук (с 2013 г. — академик РАН). С 1987 г. по настоящее время Николай Дмитриевич является заведующим кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ММСИ, ныне Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова. В течение 16 лет он был проректором, с 2002 по 2007 г. — ректором, а в 2007 г. избран президентом МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Под руководством Николая Дмитриевича разработаны инновационные программы, учебные планы и литература, проводится интенсивная работа по интеграции российского медицинского образования в общеевропейское. Он является автором более 800 научных работ (монографии, учебные пособия, руководства, справочники; статьи в ведущих российских и мировых научных журналах, методические пособия, разработки по организации учебного процесса в медицинском образовании). Лекции по инфекционным болезням (в 2 томах) переизданы в 4-й раз. За не-



сколько последних лет с его участием и под его редакцией были изданы такие труды, как «Сальмонеллез», «Справочник по эпидемиологии», «Бактериальная дизентерия», «Инфекционные болезни», «Диагностика и дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций», «Проблемы ВИЧ-инфекции в стоматологии», «Эпидемиология», «Инфекционные болезни» (учебник для медицинских вузов), «Заразные болезни человека», «Иерсиниозы», «Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени», «Инфекционные болезни» (части 1–5), «Поражение нервной системы при герпетических инфекциях», «Краткий курс эпидемиологии», «Военная эпидемиология», «Инфекционные болезни» (учебник для медицинских колледжей), «Грипп птиц у человека: угроза пандемии», «Инфекционные болезни. Национальное руководство».

Научные интересы Н.Д. Ющука охватывают различные аспекты инфекционной патологии. Особое внимание в научных работах, выполняемых под руководством Н.Д. Ющука, уделяется таким современным направлениям, как персонализированная медицина и базирующиеся на ее основе новые подходы к патогенетической и этиотропной терапии. В исследованиях учитываются молекулярно-биологические характеристики возбудителя и особенности ответных иммунологических реакций организма человека в ходе инфекционного процесса, разрабатываются основы индивидуального прогнозирования течения и исходов болезни, а также социально-экономических последствий хронической инфекционной патологии. Каждая научно-исследовательская работа, выполненная под руководством Н.Д. Ющука, ре-

шает задачу ранней диагностики и профилактики, совершенствования методов лечения какой-либо инфекции.

Важнейшим итогом деятельности Николая Дмитриевича является создание научной школы инфекционистов, сложившейся вокруг ученого с мировым именем и Учителя с большой буквы. Исследования, проводимые в рамках научной школы, посвящены социально значимым заболеваниям (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, грипп) и выполняются при поддержке научных грантов. Отличительная черта научной деятельности Н.Д. Ющука — тесная связь с потребностями практического здравоохранения, поскольку исследования Николая Дмитриевича и его учеников имеют не только фундаментальное научное, но прежде всего практическое значение для здравоохранения.

При консультировании и под руководством Н.Д. Ющука успешно защищены 21 докторская и 67 кандидатских диссертаций. Работа возглавляемого им коллектива ведется в тесном сотрудничестве со специалистами смежных дисциплин (кардиологами, неврологами, клиническими психологами, гастроэнтерологами, хирургами, стоматологами). Результаты научных исследований ежегодно докладываются и обсуждаются не только на всероссийских форумах, съездах, но и за рубежом, публикуются в центральной печати, а также в ведущих зарубежных журналах, находят свое отражение в учебно-методической литературе, монографиях и справочниках.

Основная научная заслуга Н.Д. Ющука состоит в том, что он как крупнейший ученый способствует интенсивному и всестороннему изучению клиники инфекционных болезней. Он показал важность, необходимость и плодотворность тесного взаимодействия инфектологии с эпидемиологией, микробиологией, иммунологией и другими смежными дисциплинами в комплексном изучении инфекционных болезней, что позволило не только разработать теоретические основы патогенеза инфекционного процесса, но и предложить принципиально новые подходы к профилактике, лечению и прогнозированию исходов социально значимых болезней.

Академик РАН профессор Н.Д. Ющук не только талантливый ученый, блестящий педагог, одаренный врач, но и признанный авторитет в системе медицинского образования. Он принимает активное непосредственное участие в создании и совершенствовании системы подготовки и переподготовки медицинских кадров. Являясь в течение 16 лет председателем Учебно-методической комиссии по инфекционным болезням УМО Минздрава России, Николай Дмитриевич не только внес существенный вклад в развитие отечественной медицинской науки, но и ввел инновации в совершенствование процесса подготовки высококвалифицированных врачей-педагогов. В последнее время основное внимание уделено

развитию непрерывного медицинского образования и предстоящей специализированной аккредитации врачей.

Неиссякаемая энергия и оптимизм, чувство долга, требовательность к себе и принципиальность находят свое отражение в многогранной общественной работе, которую ведет Н.Д. Ющук. Он является председателем Учебно-методической комиссии по инфекционным болезням УМО Минздрава России, членом бюро отделения медицинских наук РАН, членом общественного совета при Минздраве России, членом общественного совета при Федеральной службе по труду и занятости, членом общественного совета при Следственном комитете России, членом президиума Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, членом Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Николай Дмитриевич является членом президиума Международного общества инфекционистов и микробиологов (Бостон, США), в течение 20 лет был председателем экспертного совета ВАК РФ по терапевтическим дисциплинам, членом специализированного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ЦНИИ эпидемиологии. Он входит в состав редколлегии журналов «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Инфекционные болезни», «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», «Лечащий врач» и др. С 2012 г. Николай Дмитриевич — главный редактор созданного им журнала «Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение». Журнал ориентирован не только на практических врачей, оказывающих помощь больным инфекционными заболеваниями, но и на врачей-педагогов, ведущих учебный процесс на кафедрах инфекционных болезней.

По инициативе Н.Д. Ющука была создана экспертная группа при Минздраве России по вирусным гепатитам, объединяющая ведущих специалистов РФ в данной области, что позволило разработать рекомендации по лечению вирусных гепатитов В и С, утвердить их в Минздраве России и широко внедрить в практическую медицину.

Н.Д. Ющук — заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники. Николай Дмитриевич Ющук — лауреат международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «Выдающийся наставник».

Многогранная деятельность Н.Д. Ющука отмечена орденами «Знак Почета», «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени, медалями и другими знаками отличия.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет Николая Дмитриевича Ющука с юбилеем, желает крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов на благородном поприще врача, ученого и педагога.

3 сентября 2015 г. на 74-м году жизни **трагически погиб** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Анатолий Борисович Жебрун**.

Анатолий Борисович Жебрун родился 19 июня 1942 г. в деревне Пиняны Пружанского района Брестской области. В 1965 г. окончил с отличием Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова. В 1974 г. защитил диссертацию на степень кандидата медицинских наук, а в 1987 г. на степень доктора медицинских наук, с 2004 г. являлся членом-корреспондентом РАМН, с 2013 г. — член-корреспондент РАН.

В 1977 г. Анатолий Борисович Жебрун пришел работать в Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии (НИИЭМ) имени Пастера младшим научным сотрудником лаборатории детских бактериальных инфекций. В 1982 г. он был переведен на должность руководителя лаборатории иммунологии и микробиологии детских бактериальных инфекций, в 1994 г. А.Б. Жебрун был назначен на должность директора НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и возглавлял институт на протяжении 21 года.

Со своими учениками А.Б. Жебрун обосновал и создал в России новую отрасль биотехнологии — тонкую иммунохимию, впервые внедрил в стране технологии нового поколения, основанные на биоафинной хроматографии. Обосновал и внес личный вклад в создание технологии производства первой в мировой практике противогриппозной вакцины для детей. Под руководством А.Б. Жебруна НИИЭМ имени Пастера были разработаны новые технологии эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями, в том числе туберкулезом, полиомиелитом, вирусными гепатитами А, В, С, дифтерией, корью, краснухой, ВИЧ — СПИД и др. Анатолий Борисович организовал на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера субнациональные центры по ликвидации полиомиелита, кори и краснухи. Работы по ликвидации полиомиелита не имеют аналогов в мировой научной литературе. В последнее время Анатолий Жебрун занимался изучением проблем биоразнообразия и эволюции патогенных агентов, идентификации эпидемических клонов, доминирующих генетических линий патогенных микроорганизмов.

Исследования руководимого им НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера по применению методов генотипирования и молекулярного маркирования возбудителей в изучении эпидемического процесса вывели институт на передовые позиции в стране, а по ряду направлений — в мире. А.Б. Жебрун является автором и соавтором более 300 научных трудов, в том числе — 4 монографий, 2 руководств, 2 учебных пособий, 3 книг, 32 изобретений и патентов.



А.Б. Жебрун осуществлял активную организаторскую и научно-общественную деятельность как в нашей стране, так и за рубежом. Основал серию международных научных конференций высокого уровня по проблеме: «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». Содействовал резкому увеличению востребованности отечественных научных работ на мировом уровне — ученые НИИЭМ им. Пастера, руководимого А.Б. Жебруном, представлены в 12 международных научных советах, комиссиях и комитетах; в 25 раз по сравнению с 1980-ми гг. возросло число международных публикаций сотрудников НИИЭМ имени Пастера.

Анатолий Борисович внес большой вклад в укрепление международного авторитета отечественной медицинской науки. Успешно направлял международную научную кооперацию на актуальные для России проблемы здравоохранения. Лично являлся координатором Российско-Финляндской программы борьбы с инфекционными болезнями. Активно развивал деятельность института в международной Ассоциации Пастеровских Институтов мира, которая высоко оценена французской стороной. За укрепление и развитие научных и культурных связей с Францией награжден Национальным орденом Французской республики «За заслуги».

Трагический уход из жизни большого ученого, одного из подвижников развития идей Луи Пастера, хорошего человека, семьянина и друга с болью отозвался в сердцах и душах всех людей, знавших Анатолия Борисовича Жебруна. Светлая ему память!

24 октября 2015 г. в возрасте 70 лет скоропостижно ушел из жизни **Олег Иванович Киселёв** — академик РАН, директор Научно-исследовательского института гриппа Минздрава России (Санкт-Петербург), ученый с высоким научным потенциалом, специалист по молекулярно-биологическим исследованиям вирусов гриппа, механизмов патогенеза гриппозной инфекции и по разработке противогриппозных препаратов.

С самого начала своей трудовой деятельности Олег Иванович занимался приоритетными исследованиями в области молекулярной биологии и биохимии вирусов, бактериофагов, клеток животных и человека в Научно-исследовательском институте экспериментальной медицины АМН СССР. Работал на предприятиях Министерства медицинской промышленности, в короткое время организовав крупный отдел генной инженерии. Под его руководством были подготовлены и изданы 4 опытно-промышленных регламента на производство интерферонов, интерлейкинов, компонентов питательных сред для рекомбинантных штаммов.

В 1988 г. Олег Иванович Киселёв возглавил Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа Минздрава СССР, который стал ведущим научным центром не только по проблеме гриппа, но и в целом в области вирусологии. Под руководством О.И. Киселёва выполнялся ряд международных проектов по принципиально новым вакцинам против гриппа, были разработаны генно-инженерные вакцины против «птичьего» гриппа и туберкулеза, организовано производство препаратов для диагностики респираторных инфекций человека.

О.И. Киселёв придавал большое значение вопросам региональной и глобальной инфекционной безопасности, возглавлял существующий на базе НИИ гриппа Национальный центр ВОЗ по эпидемиологическому и этиологическому надзору за гриппом и ОРЗ, являлся экспертом ВОЗ, курировал ряд интернациональных научных проектов. В 1992 г. был избран почетным профессором Университета штата Невада (США).

В 2003 г. за разработку технологии, организацию промышленного выпуска и внедрение в медицинскую практику готовых лекарственных форм нового отечественного препарата «Циклоферон» Олегу Ивановичу в составе авторского коллектива присуждена премия правительства РФ. В том же году он был удостоен Почетного звания «Человек года» в номинации «Врач года», в 2004 г. на-



гражден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, в 2009 г. — дипломом лауреата национальной ежегодной премии «Лучший руководитель года». На протяжении нескольких лет он был членом группы советников ВОЗ по подготовке к пандемии (Pandemic Influenza Preparedness Advisory Group — PIP AG), президентом Санкт-Петербургского отделения Российского общества биохимиков и молекулярных биологов РАН.

О.И. Киселёв — автор почти 300 научных работ, в том числе 44 изобретений и патентов, 6 монографий и двух книг. Под его научным руководством подготовлено 3 докторские и 6 кандидатских диссертаций. Он всегда был открыт для журналистов, находил время для выступлений в прессе, стараясь донести до населения и власти информацию о вакцинации и грамотном использовании противовирусных препаратов.

Кончина Олега Ивановича Киселёва — тяжёлая, невосполнимая утрата. Ушёл из жизни выдающийся ученый и организатор, настоящий гражданин, патриот своего города и страны. Те, кто близко знал Олега Ивановича, запомнят его не только как выдающегося ученого, но и как прекрасного педагога, замечательного, энергичного и отзывчивого человека.

19 ноября 2015 г. на 84 году жизни **скончалась Аза Гасановна Рахманова** — главный инфекционист Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, заслуженный деятель наук РФ, почетный доктор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, академик МАНЭБ, член координационного совета по СПИД МЗ РФ, член антинаркотической комиссии СЗФО.

Аза Гасановна Рахманова родилась 17.09.1932 г в городе Баку в семье медиков. Отец был репрессирован и впоследствии умер, мать была врачом-терапевтом, работала в должности доцента в медицинском институте. Аза Гасановна признавалась, что ее медицинскую судьбу решила книга Вениамина Каверина «Открытая книга». С 1949 по 1955 г. Аза Рахманова обучалась в 1-м Ленинградском медицинском институте, который окончила с отличием. Уже будучи студенткой, она выполняла научные исследования. С 1961 по 1964 г. работала в Институте усовершенствования врачей в г. Баку, в 1964 г. защитила кандидатскую диссертацию и в 1965 г. вернулась в 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова на должность старшего лаборанта, затем стала ассистентом, потом получила должность доцента. В 1972 г. защитила докторскую диссертацию, вскоре получила должность и звание профессора. С 1988 по 2000 г. А.Г. Рахманова заведовала кафедрой инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Далее была профессором этой кафедры, профессором Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, научным руководителем Федерального центра СПИД для беременных и новорожденных. При этом с 1984 г. в течение 28 лет бессменно Аза Гасановна выполняла обязанности Главного инфекциониста Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга.

Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина Санкт-Петербурга знает Азу Гасановну с 1952 г., еще студенткой 20 лет, когда она занималась в студенческом научном обществе и начала работать в инфекционной больнице. И никогда её не оставляла. Аза Гасановна всегда работала с такой отдачей и самозабвением, что за эти годы воплотила в жизнь ряд серьезнейших фундаментальных идей как на уровне своей кафедры, которой руководила 13 лет, так и на уровне инфекционного стационара, где работала более 50 лет. Все, кто знал Азу Гасановну, видел её замечательные человеческие качества: трудолюбие, тактичность, отзывчивость, простоту в общении, внима-



ние к судьбе сотрудников и пациентов. Принцип «Лечить надо всех, даже самых безнадежных больных», взятый Азой Гасановной с начала врачебной деятельности за основу, реализовался многими начинаниями. Благодаря инициативе, участию, темпераменту, энтузиазму Азы Гасановны в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина были организованы: первое в стране отделение интенсивной терапии и реанимации, инфекционно-хирургическое отделение, отделение для ВИЧ/СПИД пациентов, поликлиника, иммунологическая лаборатория, городской гепатологический центр, медико-социальная служба. Именно она в 1986 г. впервые диагностировала в России ВИЧ-инфекцию у молодой пациентки нефрокорпуса медицинского университета. При непосредственном её участии с 1995 г. больница получила официальный статус Центра по профилактике и борьбе с инфекционными заболеваниями.

Природа одарила Азу Гасановну большими способностями, отличными деловыми качествами: целеустремленностью, неиссякаемой энергией, горячим темпераментом, несокрушимой верой в задуманное, но самое главное — поразительной трудоспособностью. Аза Гасановна — автор 340 книг и статей, участник семи Международных конгрессов. Подготовила 52 кандидатов наук и 14 докторов наук. Она являлась учредителем и главным редактором научно-популярного журнала «СПИД, Секс, Здоровье». Этот красивый интересный и нужный журнал выходит с 1991 г. и в настоящее время поддерживается МЗ РФ, Правительством города, ВОЗ, глобальной программой по СПИДу. Как доступный и грамотный информационный сборник для молодого читающего поколения нашего города

он выполняет роль профилактического фактора борьбы с ВИЧ-инфекцией.

Аза Гасановна являлась научным руководителем Федерального центра СПИД для беременных и новорожденных, участвовала в многоцентровых клинических испытаниях новых лекарств, была главным исследователем 3 клинических протоколов, являясь супервайзером Канадско-Российского проекта по СПИД 1999 – 2000 гг. Участвовала в пяти Международных проектах. Аза Гасановна Рахманова была большим ученым, известным не только в Санкт-Петербурге, Москве и других городах России, но и далеко за её пределами. Она никогда не

останавливалась, она всегда двигалась вперед, несмотря ни на какие превратности судьбы, тяжелые моменты жизни, возраст. Будучи профессором, она самостоятельно выучила английский язык, что позволило ей расширить диапазон контактов. Она успешно осуществляла международное сотрудничество в области инфектологии с зарубежными компаниями, многими медицинскими фирмами, госпиталями, с западными коллегами, участвовала в Международных конгрессах и проектах.

Она была человеком счастливой судьбы, имела сильный характер и большой темперамент. Светлая ей память!

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamer-mans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранские библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 7 №1, 2015

Передовая статья

К.В. Жданов, И.В. Холиков
Болезнь, вызываемая вирусом Эбола:
от теории к практике 5

Обзор

М.А. Белопольская
Вертикальная передача гепатита В: опасности реальные
и мнимые 18
В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, У.Е. Zueva
Нарушения сна при нейроинфекциях: клинические,
нейрофизиологические и нейрохимические аспекты 26
Н.Б. Денисюк
Современные аспекты лабораторной диагностики
и профилактики ротавирусной инфекции у детей 31

Оригинальное исследование

*В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, О.В. Булина, А.Н. Назарова,
О.А. Леоничева, Е. В. Тимофеева*
Клинико-эпидемиологическая эволюция
и современная терапия кори у детей 39
А.В. Колобов, А.И. Меркулова, В.А. Цинзерлинг
Инфекционные поражения последа как причина
невынашивания беременности 47
*О.И. Афанасьева, Е.Г. Головачева, В.С. Афанасьева,
В.Ф. Суховецкая, Е.А. Никитина, Е.Г. Королева,
А.В. Орлов, Л.Б. Вайнер, Л.А. Желенина*
Прогнозирование обострения хронических
bronхолегочных заболеваний при гриппе у детей 53
А.Б. Конькова-Рейдман, О.Л. Рухтина, Ю.И. Буланьков
Лопинавир/ритонавир в составе схем ВААРТ
у ВИЧ-положительных беременных и женщин репродуктивного
возраста: динамика клинико-лабораторных показателей 59
Н.И. Хохлова, Е.И. Краснова, Л.Л. Позднякова
Клиническая и лабораторная диагностика
лихорадки денге у туристов 65
О.В. Голева, Е.А. Мурина, З.А. Осипова
Серологические маркеры реактивации вируса
Эпштейна — Барр у детей с вирусными энцефалитами 70
А.А. Кузин, С.А. Свистунов, П.И. Огарков, Д.А. Жарков
Эпидемиологическая оценка факторов риска
инфекционных осложнений у раненых и пострадавших
с тяжелыми травмами 75
*Н.В. Гончар, И.В. Лазарева, С.В. Рычкова, А.С. Кветная,
Л.П. Альшаник, Ю.В. Фомичева, О.И. Ныркова, Л.А. Кириленко*
Заболелаемость детей сальмонеллезом и уровень
резистентности клинических штаммов сальмонелл
к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге 80

Организация здравоохранения

Н.В. Кечаева, У.В. Воронина, О.П. Соколова, С.М. Михайлов
Состояние качества медицинской помощи пациентам
фтизиатрического профиля 87

Фармакоэкономика

А.В. Рудакова, Д.А. Гусев, А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин
Противовирусная терапия хронического гепатита С
(1 генотип) в России: затраты и эффективность 91

Хроника 99

Правила для авторов 108

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 7 №2, 2015

Проблемная статья

Цинзерлинг В.А., Белинская Е.И., Свистунов В.В.
Клинико-морфологические подходы к дифференциальной
диагностике колитов 5

Лекция

Лобзин Ю.В., Левина А.С.
Клинические маски инфекционного эндокардита 14

Обзор

Нечаев В.В., Жданов К.В., Гришанова Г.И.
Характеристика эпидемии, вызванной вирусом Эбола
в Западной Африке 21
*Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В.,
Прошина Е.С., Кириллов И.М., Дмитриенко К.А., Шевчук Д.В.*
Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками
возбудителя 31

Оригинальное исследование

Барамзина С.В.
Хронические вирусные гепатиты В и С у больных
туберкулезом: удельный вес нозоформ, динамические
изменения 47
Лиознов Д.А., Дессау М.И., Антонова Т.В., Николаенко С.Л.
Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в Ломоносовском
районе Ленинградской области в 1999–2011 гг. 54
*Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Богвилене Я.А.,
Кузнецова Н.Ф., Карасев А.В., Бойцова Е.Б.*
Клинико-эпидемиологические особенности
менингококковой инфекции у детей в период
спорадической заболеваемости 59
*Байков В.В., Моисеев И.С., Петрова А.Ю., Лисукова Е.В.,
Белюсова И.Э., Смирнова И.О., Теличко И.Н.*
Бета-герпесвирусные инфекции у пациентов с кожной
формой острой реакции «трансплантат против хозяина» 65
*Мурыванова Н.Н., Горбунов В.И., Ткаченко Т.Н.,
Буланьков Ю.И., Улюкин И.М.*
Психологические особенности ВИЧ-инфицированных
больных 70
Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И., Бережнова И.А.
Особенности состояния системы гемостаза
и иммунопатологические реакции при Эпштейна-Барр
вирусной инфекции у детей 75
*Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н.,
Горбова И.В., Андреева И.Л., Комарова А.Я.*
Динамика уровня интерлейкина-6 у ВИЧ-инфицированных
больных с опоясывающим герпесом 83
*Домашенко О.Н., Беломеря Т.А., Мартынова Н.В., Дараган Г.Н.,
Демкович О.О., Малахова Ю.В., Землянская Г.И., Попова Д.М.*
Холера в Приазовье 92
*Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю.,
Кирихина Л.Д., Павлова М.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И.,
Козак А.Р., Цинзерлинг В.А., Яблонский П.К.*
Возможности иммунологических методов
в дифференциальной диагностике саркоидоза
и туберкулеза органов дыхания 98

Клинический случай

*Белопольская М.А., Фирсов С.Л., Останкова Ю.В.,
Семенов А.В., Калинина О.В.*
Эффективность назначения телбивудина в третьем
триместре беременности для предупреждения
вертикальной передачи вирусного гепатита В 105

Хроника 108

Правила для авторов 121

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 7 №3, 2015

Передовая статья

Лухин Е.П.

К 100-летию открытия возбудителя эпидемического сыпного тифа – *Rickettsia prowazekii* (H. Da Rocha Lima, 1916) Вернётся ли сыпной тиф в Россию и Европу? 5

Обзор

Ермоленко К.Д., Лобзин Ю.В., Гончар Н.В.

Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике 22

Оригинальные исследования

Гасилина Е.С., Китайчик С.М., Борисова О.В.,

Богоявленская И.Ю., Кабанова Н.П., Ямщикова И.Г., Бочкарева Н.М., Поляев А.С., Щербинина М.А., Киреева О.А. Анализ групповой вспышки трихинеллеза у подростков в Самарской области 33

Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н.

Факторы, влияющие на эффективность стартовой терапии у детей с ВИЧ-инфекцией 37

Елпаева Е.А., Никитина О.Е., Писарева М.М., Шилова И.В.,

Грешнякова В.А., Грудинин М.П., Киселев О.И. Генетические варианты вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В 44

Иванис В.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г., Верхотурова В.И., Иунихина О.В., Перевертень Л.Ю., Максема И.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России: актуальные проблемы диагностики и терапии 51

Мартьянова Г.П., Соловьева И.А., Безруких Н.А., Баулькина Е.С., Меньщикова М.Л., Белкина А.Б., Колодина А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита А у детей в период подъема заболеваемости 59

Мингазова Э.М., Валишин Д.А., Гильманов А.Ж., Шайхуллина Л.Р. Анализ изменений показателей сывороточного цистатина С, креатинина и ренального липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом 64

Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Серега Т.В., Клинова З.А., Колобова Н.С., Осокина А.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Кемеровской области и Новокузнецке 72

Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Андуреева С.Г., Иванова М.В. Клиническое значение определения вирусной нагрузки ВИЧ в спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов 79

Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Касьянов А.Д., Макеев А.Б., Солдатенков В.Е., Чеботкевич В.Н. Профилактика посттрансфузионного вирусного гепатита С при переливании донорской крови и ее компонентов 85

Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Определение резистентности *Candida spp.* к антифунгальным препаратам системного действия эпидемиологическим методом (Е-тест) с учетом видо-специфических особенностей кандид 91

Медкова А.Ю., Каратаев Г.И., Шевцова З.В., Матуа А.З., Семин Е.Г., Амичба А.А., Сияншина Л.Н., Конджария И.Г., Баркая В.С., Микваба З.Я., Гинцбург А.А. Эпизоотический очаг коклюша у обезьян вида *Paro gamadruas* 103

Носик А.Г., Ильясов Ю.Ю., Линь Ф.К., Дмитриев А.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика стрептококков, выделенных у детей младшего школьного возраста во Вьетнаме 112

Нечаев В.В., Федауняк И.П., Погромская М.Н., Щербак Л.А., Пожидаева Л.Н., Диевская В.В., Гренберг А.Ф., Хмелькова И.А., Шкварок Ю.М., Иванов А.К. Эпидемиологические особенности дельта-сочетанной и множественной инфекции в Санкт-Петербурге 119

Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией 126

Хроника 131

Правила для авторов 135

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 7 №4, 2015

Проблемная статья

Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е., Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Белокуров М.А., Васильев И.В., Павлова М.В., Козак А.Р.

Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях 5

Обзор

Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В.

Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа 10

Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования Анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы) 23

Оригинальное исследование

Якубенко А.А., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н.

Динамика уровня неоптерина у пациентов с опоясывающим герпесом 32

Габдрахманов И.А., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Гусев Д.А., Сукачев В.С., Шахманов Д.М., Жабров С.С., Перемышленко А.С., Буланьков Ю.И., Иванов А.М., Тотолян А.А.

Взаимосвязи вирусологических и морфологических показателей в фазах иммунного контроля и реактивации у больных хроническим гепатитом В 37

Королева М.В. Фармакоэпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика лекарственно-индуцированного поражения печени при туберкулезе 44

Эсауленко Е.В., Прийма Е.Н., Сухорук А.А., Понышишина М.В., Кузьмин А.В., Хомченко И.В., Яковлев А.А.

Эффективность применения противовирусной терапии при лечении тяжелых форм острого гепатита В 51

Петрова П.А., Коновалова Н.А., Даниленко Д.М., Лобова Т.Г., Ерошкин М.Ю., Желтухина А.И., Васильева А.Д., Корнилова Е.Г., Афанасьева В.С.

Антигенное разнообразие вирусов гриппа А и В, выделенных от детей в г. Санкт-Петербурге в период с 2013 по 2015 г. 57

Бондаренко А.А., Аббасова С.В., Мирзоева Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозной инфекции на севере Волго-Вятского региона 64

Сабитов А.У., Ножкина Н.В., Зарипова Т.В. Региональные особенности младенческой смертности на Среднем Урале 70

Конькова-Рейдман А.Б., Селютин Л.И., Кузюкин Н.Н., Рухтина О.А., Буланьков Ю.И.

ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке эффективности системы противодействия эпидемии 77

Гирина А.А., Добровольский А.А., Курганская А.Ю., Кошелева Н.А., Щеглиникова Н.Ю., Николаева Г.Д. Вспышка туляремии в Ханты-Мансийке в 2013 г.: клинико-эпидемиологические особенности в детской популяции 83

Филипович О.М., Кузнецов Н.И., Карев В.Е., Малаховская Е.А. Влияние гепатита С на развитие гистологических и морфологических изменений в плаценте 89

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Лобзин Ю.В.

Эффективность затрат на противовирусную терапию хронического гепатита С (1 генотип) 95

Клинический случай

Лиознов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л.

Лечение хронического гепатита С (генотипа 6) у больных, имеющих противопоказания к применению интерферона-α 100

Хроника 103

Правила для авторов 109

Перечень статей за 2015 год 113

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 7 №1, 2015

Lead article

K.V. Zhdanov, I.V. Holikov
Disease caused by the Ebola virus: from theory to practice 5

Review

M.A. Belopolskaya
Vertical transmission of hepatitis B: the real and imaginary danger 18
V.B. Voitenkov, N.V. Skripchenko, Y.E. Zueva
Sleep disorders due to neuroinfections: clinical symptoms, neurochemistry and neurophysiology 26
N.B. Denisjuk
Modern aspects of laboratory diagnosis and prevention of rotavirus infection in children 31

Original Research

V.N. Timchenkov, E.B. Pavlova, O.V. Bulina, A.N. Nazarova, O.A. Leonicheva, E.V. Timofeeva
Clinical and epidemiological evolution of modern therapy and measles in children 39
A.V. Kolobov, A.I. Merkulova, V.A. Tsinzerling
Infectious lesions of placenta as cause of miscarriage 47
O.I. Afanaseva, E.G. Golovachyova, V.S. Afanaseva, V.F. Suhoveckaja, E.A. Nikitina, E.G. Koroleva, A.V. Orlov, L.B. Vayner, L.A. Zhelenina
Prediction of exacerbation chronic bronchopulmonary diseases in children with influenza 53
A.B. Konkova-Reidman, O.L. Ruhtina, Yu.I. Bulankov
Lopinavir/ritonavir as part of schemes of HAART in HIV-positive pregnant women and women of reproductive age: the dynamics of clinical and immunological and virological indicators 59
N.I. Khokhlova, E.I. Krasnova, L.L. Pozdnyakova
Clinical and laboratory diagnosis of dengue fever in travelers 65
O.V. Goleva, E.A. Murina, Z.A. Osipova
Serologic markers of Epstein-Barr virus reactivation in the conditions of viral encephalitis in young patients 70
A.A. Kuzin, S.A. Svistunov, P.I. Ogarkov, D.A. Zharkov
Epidemiological assessment of risk factors of infectious complications at wounded and victims with severe injuries 75
N.V. Gonchar, I.V. Lazareva, S.V. Rychkova, A.S. Kvetnaja, L.P. Al'shanik, Ju.V. Fomicheva, O.I. Nyrkova, L.A. Kirilenko
Child morbidity of salmonellosis and the level of resistance of clinical isolates of Salmonella to antibacterial preparations in Saint Petersburg 80

Health Organization

N.V. Kechaeva, U.V. Voronina, O.P. Sokolova, S.M. Mihajlov
Quality of medical care in patients with tuberculosis 87

Pharmacoeconomics

A.V. Rudakova, D.A. Gusev, A.N. Uskov, Yu.V. Lobzin
Antiviral therapy in chronic hepatitis C (G1) in Russia: cost and effectiveness 91

Chronicle 99

Instruction to autor 108

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 7 №2, 2015

Problem article

Tsinserling V.A., Belinskaya E.I., Svistunov V.V.
Clinical and morphological approaches to the differential diagnosis of diphtheric colitis 5

Lecture

Lobzin Yu. V., Levina A.S.
Clinical masks of infective endocarditis 14

Review

Nechaev V.V., Zdanov K.V., Grishanova G.I.
Characterization of epidemic called Ebola virus in West Africa 21
Shchelkanov M.Yu., Popov A.F., Simakova A.I., Zenin I.V., Proshina E.S., Kirillov I.M., Dmitrenko K.A., Shevchuk D.V.
Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by agent proteins 31

Original Research

Baramzina S.V.
Chronic viral hepatitis B and C in patients with tuberculosis: the proportion of nozoform, dynamic changes 47
Lioznov D.A., Dessau M.I., Antonova T.V., Nikolaenko S.L.
The causes of death of HIV-Infected subjects in Lomonosov district of the Leningrad region, Russia, in 1999 – 2011 54
Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Bogvilene Ya.A., Kuznetsova N.F., Karasev A.V., Bojtsova E.B.
Clinical-epidemiological features of meningococcal infection in children during sporadic morbidity 59
Baykov V.V., Moiseev I.S., Petrova A.Yu., Lisukova E.V., Belousova I.E., Smirnova I.O., Telichko I.N.
Beta herpes viruses in patients with cutaneous graft-versus-host disease 65
Muryvanova N.N., Gorbunov V.I., Tkachenko T.N., Bulan'kov Yu.I., Ulukin I.M.
Psychological characteristics of HIV-infected patients 70
Hmilevskaya S.A., Zaitseva I.A., Zryachkin N.I., Berezhnova I.A.
Features state of hemostasis and immunopathological reactions in Epstein-Barr virus infection in children 75
Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N., Gorbova I.V., Andreeva I.L., Komarova A.Y.
The dynamics of interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster 83
Domashenko O.N., Belomerya T.A., Martynova N.V., Daragan G.N., Demkovich O.O., Malakhova U.V., Zemlyanskaya G.I., Popova D.M.
Cholera in Azov area 92
Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu., Kiruchina L.D., Pavlova M.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Kozak A.R., Tsinzerling V.A., Yablonskii P.K.
Immunological methods in diagnosis of sarcoidosis end tuberculosis of lung 98

Clinical Case

Belopolskaya M.A., Firsov S.L., Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Kalinina O.V.
Efficiency of the telbivudine administration in the third trimester of pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus 105

Chronicle 108

Instruction to autor 121

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 7 №3, 2015

Lead article

Lukin E.P.
On the 100th anniversary of discovery of epidemic typhus Causative agent — Rickettsia prowazekii (H. Da Rocha Lima, 1916).
Whether typhus will return to Russia and Europe? 5

Review

Ermolenko K.D., Lobzin Yu.V., Gonchar N.V.
Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention..... 22

Original Research

Gasilina E.S., Kitaychik S.M., Borisova O.V., Bogoyavlenskaya I.Yu., Kabanova N.P., Yamshchikova I.G., Bochkareva N.M., Polyaev A.S., Shcherbinina M.A., Kireeva O.A.
Analysis Group outbreak of trichinosis in adolescents in the Samara region 33

Denisenko V.B., Simovanyan E.N.
Affecting factors to effectiveness of starting therapy in children with hiv infection 37

Elpaeva E.A., Nikitina O.E., Pisareva M.M., Shilova I.V., Greshnjakova V.A., Grudinin M.P., Kiselev O.I.
Genetic variants of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B 44

Ivanis V.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G., Verkhoturova V.I., Iunikhina O.V., Pereverten L.Yu., Maksema I.G.
Hemorrhagic fever with renal syndrome on south of far East Russia: actual problems of diagnostic and treatment 51

Martynova G.P., Soloveva I.A., Bezrukikh N.A., Baulkina E.S., Menshchikova M.L., Belkina A.B., Kolodina A.A.
Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis A in children during rise of morbidity..... 59

Mingazova E.M., Valishin D.A., Gilmanov A.Z., Shajhullina L.R.
Analysis of changes in the serum concentration of cystatin C, creatinine and renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome 64

Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Sereda T.V., Klinova Z.A., Kolobova N.S., Osokina A.I.
Ixodidae tick-borne infections in Kemerovo region and in Novokuznetsk 72

Musatov V.B., Yakovlev A.A., Andreeva S.G., Ivanova M.V.
Clinical value of determination HIV viral load in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients 79

Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Kasyanov A.D., Makeev A.B., Soldatenkov V.E., Chebotkevich V.N.
Prevention of post-transfusion hepatitis c transmission through donor blood and its components..... 85

Bagirova N.S., Dmitrieva N.V.
Determination of resistance Candida spp. to antifungal agents with systemic action epilometric method (E-test) with the species-specific characteristics of Candida 91

Medkova A.Yu., Karataev G.I., Shevtsova Z.V., Matua A.Z., Semin E.G., Amichba A.A., Sinyashina L.N., Kondzariya I.G., Barkaya V.S., Mikvabia Z.Ya., Gintsburg A.L.
Epizootic pertussis focus of hamadryad baboons..... 103

Nosik A.G., Il'yasov Yu.Yu., Lin F.K., Dmitriev A.V.
The molecular epidemiological characteristics of streptococci isolated from primary school children in Vietnam 112

Nechaev V.V., Fedunyak I.P., Pogromskaja M.N., Scherbak L.L., Pozhidaeva L.N., Dievskaya V.V., Gronberg A.F., Hmelkova I.A., Schkwarok U.M., Ivanov A.K.
Epidemiological features Delta together multiple infection in Saint-Petersburg..... 119

Starshinova A.A., Pantelev A.M., Vasil'eva E.V., Manina V.V., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V.
Application of modern immunological methods in the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients 126

Chronicle..... 131

Instruction to autor 135

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 7 №4, 2015

Problem article

Zinserling V.A., Starshinova A.A., Karev V.E., Novitskaya T.A., Mazitova F.M., Belokurov M.A., Vasiliev I.V., Pavlova M.V., Kozak A.R.
Granulomatous inflammation of Mycoplasma and Chlamydia etiology 5

Review

Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V.
Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response 10

Lobzin Yu.V., De Rosa F., Esaulenko E.V.
National and foreign research of Anaferon Kid: efficacy, safety and experience of application (review) 23

Original Research

Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N.
The dynamics of neopterin level in patients with herpes zoster ... 32

Gabdrakhmanov I.A., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Gusev D.A., Sukachev V.S., Shakhmanov D.M., Zhabrov S.S., Peremyshlenko A.S., Bulankov Yu.I., Ivanov A.M., Totolian A.A.
Virological and morphological relationships in the phases of the immune control and reactivation in patients with chronic hepatitis B 37

Koroleva M.V.
Pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory characteristics of drug-induced liver injury in tuberculosis 44

Esaulenko E.V., Priima E.N., Sukhoruk A.A., Ponyatishina M.V., Kuzmin A.V., Khomchenko I.V., Yakovlev A.A.
Efficacy of antiviral therapy in the treatment of severe forms of acute hepatitis B 51

Petrova P.A., Konovalova N.A., Danilenko D.M., Lobova T.G., Eropkin M.Yu., Zheltukhina A.I., Vasilieva A.D., Kornilova E.G., Afanas'eva V.S.
Antigenic variability of influenza viruses A and B isolated from children in Saint-Petersburg in the period 2013–2015..... 57

Bondarenko A.L., Abbasova S.V., Mirzoeva E.A.
Clinical and epidemiological characteristics of Yersinia infection in the north of the Volga-Vyatka region 64

A.U. Sabitov, N.V. Nozhkina, T.V. Zaripova
Regional characteristics of infant mortality in the Middle Urals 70

Kon'kova-Rejzman A.B., Seljutina L.I., Kuzjukin N.N., Ruhtina O.L., Bulan'kov Yu.I.
HIV-infection in the South Ural region of Russia at the present stage: the analysis of the epidemiological situation and new approaches to evaluating the effectiveness of the response to the epidemic 77

Girina A.A., Dobrovol'skij A.A., Kurganskaja A.Yu., Koshileva N.A., Shheglinkova N.Yu., Nikolaeva G.D.
The outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013: clinical and epidemiological features in children 83

Filipovich O.M., Kuznetsov N.I., Karev V.E., Malahovskaya E.A.
Influence of hepatitis C in the development of histological and morfological changes in the placenta 89

Pharmacoeconomics

Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Lobzin Yu.V.
Cost-effectiveness of antiviral therapy in chronic hepatitis C (G1) ... 95

Clinical Case

Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L.
Treatment of chronic hepatitis C (genotype G) in patients with contraindications to interferon-α 100

Chronicle..... 103

Instruction to autor 109

List of Papers, 2015 113