

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№2-3
2006

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

2 ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Т.И. Уланова, В.Ф. Пузырев,
А.Н. Бурков, А.П. Обрядина

- 3 «Влияние гетерогенности аминокислотной последовательности на иммунореактивность комплекса антигенных эпитопов, локализованного в пределах 1192-1456 AA белка NS3 вируса гепатита С»

РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- 8 **Общий раздел**
(социальная информация, статистика, эпидемиология)

10 ВИЧ-инфекция

14 Герпесвирусные инфекции

- 14 – Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса 1, 2 типа

- 19 – Инфекции, вызываемые вирусом *Varicella zoster*

- 27 – Инфекции, вызываемые вирусом герпеса человека 8 типа

- 28 – Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр

- 35 – Инфекции, вызываемые цитомегаловирусом

40 Сифилис

- 45 **ПЛАН СЕМИНАРОВ**
ООО «НПО «Диагностические системы»
НА III-IV кварталы 2006 года



Редакционная коллегия:

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

Художественный редактор: Ю.А.Филиппова
Компьютерная верстка: Т.Ю.Коваль

Адрес редакции:
РОССИЯ 603022, г.Н.Новгород, ул.Барминская, 8а
Тел/факс (8312) 343 318, 343 454
E-mail: info2@npods.nnov.ru, www.npods.ru

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

Подписано в печать 03.08.2006
Тираж 3000 экземпляров

Распространяется бесплатно.
Коммерческое использование запрещено.

«Education is an admirable thing, but it is well to remember from time to time that nothing that is worth knowing can be taught».

Oscar Wild

Уважаемые читатели!

Редакционная коллегия информационно-реферативного журнала «Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний» представляет вашему вниманию очередной выпуск издания, объединяющий второй и третий номера за 2006 год.

Предлагаем краткий анонс наиболее информативных и интересных публикаций.

Оригинальная статья, подготовленная сотрудниками ООО «НПО «Диагностические системы», посвящена актуальной проблеме—повышению чувствительности тест-систем для диагностики вирусного гепатита С.

Несомненный практический и научный интерес вызывают приводимые на страницах журнала статистические материалы о состоянии инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь—апрель 2006 г.

В разделе о ВИЧ-инфекции мы продолжаем публиковать рефераты статей, посвященных оценке тестов четвертого поколения, проблеме диагностики ранней стадии ВИЧ-инфекции.

Другой важной темой этого номера, рассматриваемой в разделе о герпесвирусных инфекциях, является диагностика инфекций, вызываемых вирусом *Varicella zoster*.

В последние годы наблюдается значительный рост показателей заболеваемости ветряной оспой у лиц стар-

ше 14 лет. Изучение уровня антител к вирусу имеет существенное значение для разработки наиболее эффективной стратегии вакцинопрофилактики.

Полагаем, что читателям будет интересно познакомиться с обзором перспектив рутинной диагностики инфекций, вызываемых вирусом Эпштейна-Барр, а также с рефератами статей по применению метода измерения avidности специфических антител.

В настоящем выпуске журнала мы продолжаем начатую ранее публикацию рефератов статей по различным аспектам проблемы «Цитомегаловирусная инфекция—беременность—здоровье новорожденных».

Завершается номер рядом рефератов об особенностях клиники, современных методах лабораторной диагностики и результатах лечения сифилитической инфекции.

В работе над журналом мы стараемся учитывать ваши профессиональные интересы и предпочтения, проводим анкетирование и телефонные опросы.

Редколлегия благодарит всех, высказавших свое мнение о журнале; для нас очень важны отзывы и мнение каждого читателя! Все ваши вопросы, предложения и пожелания будут рассмотрены, и вы получите исчерпывающие ответы.

Просим обратить внимание на изменения, произошедшие в контактной информации.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

ВГС (HCV)	вирус гепатита С
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека
ВПГ	вирус простого герпеса
ВГЧ-8	вирус герпеса человека 8 типа
GBV-C/HGV	вирус гепатита G
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ДИ	доверительный интервал
ГГ	генитальный герпес
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ПИФ	прямая иммунофлуоресценция
ПТЛЗ	посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФТ	иммунофлуоресцентный тест
ИА	индекс avidности
ИППП	инфекции передаваемые половым путем
КСГВ	герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши
ЛА	латекс-агглютинация

MPT	магнитно-резонансная томография
ОПЗ	отрицательное прогнозируемое значение
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ППЗ	положительное прогнозируемое значение
РСК	реакция связывания комплимента
РИФ^{абс.}	реакция иммунофлуоресценции с абсорбцией
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
СК	саркома Капоши
СМЖ	спинномозговая жидкость
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
CDC	(Centers for Disease Control) Центр контроля за заболеваниями
FAMA	Fluorescent antibody to membrane antigen иммунофлуоресцентный тест на основе мембранного антигена
IHMF	International Herpes Management Forum Международный форум по лечению герпеса
VZV	Varicella zoster virus вирус ветряной оспы.

Влияние гетерогенности аминокислотной последовательности на иммунореактивность комплекса антигенных эпитопов, локализованного в пределах 1192-1456 AA белка NS3 вируса гепатита С

ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», Нижний Новгород

Т.И. Уланова,
В.Ф. Пузырев,
А.Н. Бурков,
А.П. Обрядина

Используя рекомбинантные белки, изучали влияние гетерогенности первичной структуры на иммунореактивность комплекса антигенных эпитопов, локализованного в пределах 1192-1456 aa неструктурного белка NS3 вируса гепатита С (HCV). Шесть генов, кодирующих указанный фрагмент NS3 из вирусов гепатита С разных генотипов, были собраны с помощью ПЦР из синтетических олигонуклеотидов и экспрессированы в клетках *E. coli*. Процент гомологии аминокислотных последовательностей антигенов варьировал от 78,4 до 92,2%. Все антигены демонстрировали более высокий коэффициент реактивности с антителами в образцах сывороток больных, инфицированных вирусом гепатита С аналогичного генотипа, однако строгой генотипо-специфичности в иммунореактивности не наблюдалось.

Полученные данные позволяют сделать вывод о влиянии первичной структуры на иммунореактивность антигенов. Селекция вариантов первичных структур антигенов является ключевым моментом при создании диагностического теста.

Ключевые слова: вирус гепатита С, NS3-белок, первичная структура, иммунореактивность.

РЕЗЮМЕ

Единый HCV полипротеин в результате процессинга разделяется на 10 вирусных белков: core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a и NS5b. Антигенная структура некоторых белков вируса гепатита С хорошо изучена при помощи синтетических пептидов и рекомбинантных белков [3,8,12,13]. Белок NS3 является одним из главных антигенов вируса гепатита С (HCV). Сильные антигенные эпитопы были найдены в пределах 1175-1334aa [7] и 1359—1449aa [2]. Антигенные эпитопы белка NS3 являются конформационнозависимыми и эффективно моделируются лишь ре-

комбинантными белками длиной более 100 аминокислот. [8,11].

Геном вируса гепатита С является довольно вариabельным. Выделяют 6 основных генотипов вируса и множество его субтипов. Нуклеотидные последовательности вирусов разных генотипов имеют гомологию около 66—69%, разных субтипов одного генотипа—около 77—80%. Идентичность нуклеотидной последовательности внутри одного субтипа составляет около 91—98% [15,16].

Гетерогенность внутри полипротеина вируса гепатита С распределена не равномерно. E1, E2, NS4a и NS5a

ВВЕДЕНИЕ

Опубликована в журнале
«Вопросы вирусологии».
- 2006. - №1. - С.28-30.

являются наиболее вариабельными областями, тогда как core и NS3 являются наиболее консервативными.

Целью нашего исследования было изучение влияния гетерогенности аминокислотной последовательности рекомбинантных антигенов на их иммунореактивность.

Полученные результаты являются важными для создания высокочувствительных диагностических тестов новых поколений, позволяющих детектировать антитела в сыворотках с одинаковой чувствительностью, независимо от генотипа вируса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез и экспрессия генов, очистка рекомбинантных белков.

Шесть вариантов аминокислотных последовательностей белка NS3 (HCV) с 1192-1456 aa, полученные из GenBank, были использованы для получения нуклеотидных последовательностей и дизайна синтетических олигонуклеотидов. Рекомбинантные гены были собраны с помощью PCR из синтетических олигонуклеотидов, клонированы в вектор pGEX4T-2 и экспрессированы в клетках *E.coli* в виде гибридных белков с глутатион-S-трансферазой. Трансформацию клеток *E.coli* штамма JM109 и экспрессию генов проводили согласно методике, описанной ранее [14]. Рекомбинантные белки чистили при помощи аффинной хроматографии на глутатион сефарозе 4B (Pharmacia) [6].

Анализ последовательностей.

Анализ нуклеиновых последовательностей проводили с использованием автоматического сиквенатора (373 DNA sequencer; Applied Biosystem) согласно протоколу производителя. Анализ аминокислотных последовательностей проводили с использованием программы DNASTar (Madison, Wis.)

Образцы сывороток.

124 образца сывороток доноров были предварительно проанализированы при помощи теста RIBA-HCV 3,0 SIA (Chiron Corporation, USA). Все сыворотки также были тестированы на наличие РНК вируса гепатита С (Amplicor, Roche Inc.). Дополнительно была использована панель, состоящая из 101 образца сывороток, полученных от больных, инфицированных вирусом гепатита С разных генотипов. Для подсчета уровня «cut off» использовали 200 анти-HCV отрицательных образцов сывороток здоровых доноров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все рекомбинантные белки показали разный уровень иммунореактивности с использованными образцами сывороток доноров (Таблица 1). Самым иммунореактивным был антиген С33-946-6а, полученный на основе последовательности вируса 6 генотипа. Этот белок детектировал специфические антитела у 94,8% анти-HCV положительных образцов сывороток доноров. Антиген С33-40-2с, полученный на основе последовательности вируса субтипа 2с, также демонстрировал высокий уровень иммунореактивности. Остальные рекомбинантные антигены имели более низкий уровень иммунореактивности.

Интересно отметить, что два рекомбинантных антигена С33-946-6а и С33-1249-6а, полученные на основе двух, незначительно различающихся между собой последовательностей вируса 6 генотипа, демонстрируют очень разный уровень иммунореактивности с анти-HCV положительными сыворотками. Два рекомбинантных антигена С33-40-2с и С33-23-2b, полученных на основе последовательностей вирусов субтипов 2с и 2b, выявляли специфические антитела к NS3 области вируса гепатита С в анти-HCV положительном образце, реагирующие только с С100 и С22 антигенами RIBA-HCV 3,0 SIA. Как пока-

зали результаты генотипирования, эта сыворотка была получена от донора, инфицированного вирусом гепатита С 2 генотипа.

Некоторые рекомбинантные антигены детектировали анти-HCV активность в ряде образцов сывороток, отнесенных в разряд «неопределенных» и в образцах, как показали данные RIBA-теста, не содержащих антитела к белкам вируса гепатита С, но содержащих РНК вируса гепатита С.

Наибольшую иммунореактивность с образцами сывороток второй панели также продемонстрировал С33-946-6а (Таблица 2). Этот белок выявлял специфические антитела в 100% образцов сывороток от больных, инфицированных вирусом гепатита С генотипов 1а, 2b и 6. Антиген С33-40-2с

(субтип 2с) детектировал антитела в 100% положительных образцов, содержащих РНК вируса генотипов 2а/с и 2b. Интересно отметить, что хотя для синтеза С33-23-2b была использована последовательность вируса гепатита С субтипа 2b, этот антиген реагировал с 100% положительных образцов от больных, инфицированных вирусом генотипа 2а/с и только с 92,3% положительных образцов сывороток, содержащих РНК вируса генотипа 2b. Два наших рекомбинантных антигена, полученных на основе последовательности вируса 6 генотипа, вновь демонстрировали разный уровень иммунореактивности с анти-HCV-положительными сыворотками (Таблица 2).

При тестировании образцов сывороток на наличие антител к белкам вируса гепатита С иммуноферментными тестами различных производителей могут наблюдаться серьезные разногласия в полученных результатах (4,5). Чувствительность и специфичность диагностических тестов во многом зависят от используемых антигенов. Существует ряд примеров более низкой реактивности серологических тестов, базирующихся на антигенах вируса 1 генотипа, с сыворотками от больных, инфицированных вирусом гепатита С других генотипов [10,13]. Процент гомологии аминокислотных последовательностей антигенов, проанализированных в нашей работе, варьировал от 92,2 до 78,4%. Причем, как показывают наши данные, антигены, полученные на основе аминокислотных последовательностей NS3 белка вируса гепатита С разных генотипов, демонстрируют сходный или различный уровень иммунореактивности, независимо от степени гомологии первичной структуры. Различия в иммунореактивности антигенов проявляются со всеми категориями сывороток.

Согласно полученным нами результатам, некоторые варианты антигенов не способны детектировать специфические антитела у ряда сывороток, несмотря на их наличие. Использование более диагностически значимых антигенов позволяет уменьшить количество сывороток с «неопределенным» результатом тестирования и перевести их в разряд положительных. Кроме того, наши антигены с наиболее высокой степенью иммунореактивности выявляли специфические анти-NS3 в сыворотках, содержащих вирусную РНК, и не содержащих антитела по данным иммуноблота. По опубликованным данным, при исследовании образцов на наличие антител к различным белкам вируса гепатита С, примерно 10% сывороток тестируются с «неопределенным» результатом и около половины из них содержат HCV RNA [11]. Одиночная реактивность антител с антигенами из core или NS3 области полипротеина вируса гепатита С характерна для ранней стадии сероконверсии [1,4], кроме того антитела к core и NS3 остаются последней специфической активностью при HCV инфекции [9].

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные, полученные при использовании коллекции ПЦР-положительных образцов сывороток с определенным генотипом вируса, показывают, что, несмотря на то, что все антигены демонстрируют наибольшую реактивность при взаимодействии с сыворотками, содержащими РНК вируса аналогичного генотипа, строгой генотипо-специфичности в иммунореактивности антигенов мы не выявили (Таблица 2). Определенный ранее как наиболее иммунореактивный С33-946 антиген демонстрирует одинаковый коэффициент позитивности с образцами сывороток, содержащими вирусную РНК разных генотипов. Это является очень важной характеристикой антигена. Основная причина различий в иммунореактивности

антигенов с антителами в образцах сывороток, на наш взгляд, связана с первичной структурой антигена.

При изучении аминокислотной последовательности всех использованных в нашей работе антигенов, мы обнаружили, что существуют как консервативные области, имеющие 100% гомологию у всех исследованных белков, так и вариабельные участки, в пределах которых располагаются аминокислотные композиции, уникальные для каждого белка.

В заключение мы можем сказать, что тщательный анализ и подбор первичных структур антигенов является важным моментом в процессе создания высокочувствительного диагностического теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrera, J.M., Francis, B., Ercilla, G, et al. 1995. Improved detection of anti HCV in post transfusion hepatitis by a third generation ELISA. *Vox Sang*, 68, 15-18.
2. Claeys, H., Volckaerts, A., Mertens, W., Liang, Z., Fiten, P., Opdenakker, G. 1995. Localization and reactivity of an immunodominant domain in the NS3 region of the hepatitis C virus. *Journal of Medical Virology* 45, 273-281.
3. Chang, J.C., Seidel, C., Ofenloch, B., Jue, D.L., Fields H.A., and Khudyakov, Y.E. 1999. Antigenic heterogeneity of the hepatitis C virus NS4 protein as modeled with synthetic peptides. *Virology* 257, 177-190.
4. Courouce, A.M., Barin, F., Botte, C., Lunel, F., Maisonneuve, P., Maniez, M., Trepo, C. 1995. A comparative evaluation of the sensitivity of seven anti-hepatitis C virus screening tests. *Vox Sang*, 69(3), 213-216.
5. Courouce, A.M., Noel, L., Barin, F., Elghouzzi, M.H., Lunel, F., North, M.L., Smilovici, W. 1998. A comparative evaluation of the sensitivity of the five anti hepatitis C virus immunoblot assays. *Vox Sang*, 74(4), 217-224.
6. Frangioni JV, Neel BG. Solubilization and purification of enzymatically active glutathione S-transferase (pGEX) fusion proteins. *Anal Biochem*. 1993 Apr; 210(1): 179-87
7. Hwang, L., Yang, P.L.M., Chiang, B., Kao, J., Wang, J., Lee, S., Chian, H., Chi, W., Chu, Y., Chen, P., and Chen, D. 1996. Identification of humoral antigenic determinants in the hepatitis C virus NS3 protein. *J. Infect. Dis.* 174, 173-176.
8. Khudyakov, Y.E., Khudyakova, N.S., Jue, D.L., Lambert S.B., Fang, S., and Fields, H.A. 1995. Linear B-cell epitopes of the NS3-NS4-NS5 proteins of the hepatitis C virus as modeled with synthetic peptides. *Virology* 206, 666-672.
9. Lefrere, J.J., Guiramand, S., Lefrere, F, et al. 1997. Full or partial seroconversion in patients infected by hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.*, 175, 316-322.
10. McOmish, F., Chan, S.W., Dow, B.C., Gillon, J., Frame, W.D., Crawford, R.J., Yap, P.L., Follett, A.C., and Simmonds. 1993. Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: investigation of type-specific differences in serologic reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities. *Transfusion*. 1993 Jan; 33(1): 7-13
11. Pawlotsky, J.M., Roudot-Thoraval, F., Pellet, C., Aumont, P., Darthuy, F., Remire, J., Duval, J., and Dhumeaux, D. 1995. Influence of hepatitis C virus (HCV) genotypes on HCV recombinant immunoblot assay patterns. *J. Clin. Microbiol.*, 33, 1357-1359.
12. Pereboeva, L.A., Pereboev, A.V., and Morris G.E. 1998. Identification of antigenic sites on three hepatitis C virus proteins using phage-displayed peptide libraries. *J. Med. Virol.* 56, 105-111.
13. Rodrigues-Lopez, M., Riezu-Boj, J.I., Ruiz, M., Berasain, C., Civeira, M.P., Prieto, J., and Borrás-Cuesta F. 1999. Immunogenicity of variable regions of hepatitis C virus proteins: selection and modification of peptide epitopes to assess hepatitis C virus genotypes by ELISA. *J. of General Virology*. 80, 727-738.
14. Sambrook J., Fritsch EF., Maniatis T. 1989. *Molecular Cloning*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
15. Simmonds, P., Alberti, A., Alter, H.J., Bonino, F., Bradley, D.W., et al. 1994. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*. 19, 1321-1334.
16. Smith, D.B., Pathirana, S., Davidson, F., Lawlor, E., Power, J., Yap, P.L., and Simmonds, P. 1997. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J. of General Virology* 78, 321-328.

Таблица 1

Иммунореактивность рекомбинантных антигенов, содержащих комплекс антигенных эпитопов, локализованных в пределах 1192-1456 aa NS3 белка вируса гепатита С с образцами сывороток доноров

RIBA-HCV 3.0 SIA	Анти-HCV позитивные (n=59)		Неопределенные (n=16)				Анти-HCV негативные (n=49)
	NS3+(58)	NS3-(1)	NS3+(2)		NS3-(14)		PCR+(2)
			PCR+(1)	PCR-(1)	PCR+(3)	PCR-(11)	
антиген:							
C33-23-2b	41	1	1	0	1	0	1
C33-40-2c	53	1	1	1	1	1	2
C33-94-1c	46	0	1	1	1	1	2
C33-946	55	0	1	1	1	0	2
C33-1249-6a	21	0	0	0	0	0	0
C33-121-5a	36	0	0	0	0		

Таблица 2

Иммунореактивность рекомбинантных антигенов, содержащих комплекс антигенных эпитопов, локализованных в пределах 1192-1456 aa NS3 белка вируса гепатита С с образцами сывороток больных, инфицированных вирусом гепатита С разных генотипов

антиген	C33-946 6a	C33-40 2c	C33-23 2b	C33-94 1c	C33-1221 5a	C33-1249 6a
	Сыворотки					
генотип 1b (16*)	14*/7.5**	12/6.5	9/4.5	13/11.6	9/3.7	8/5.3
генотип 1a (17)	17/6.9	15/6.6	13/3.6	16/11.9	13/4.8	12/6.0
генотип 2a/c (6)	5/7.7	6/12.1	6/5.7	3/10	3/3.7	2/7.4
генотип 2b (13)	13/7.5	13/11.7	13/7.2	8/9.2	7/4.0	9/4.9
генотип 3a (11)	10/7.0	10/10.1	9/5.6	9/10.5	5/4.2	7/6.4
генотип 4 (18)	10/7.5	7/4.4	4/3.0	10/5.1	12/6.6	2/3.7
генотип 6 (20)	20/9.0	18/10.5	16/4.8	18/7.2	15/6.0	19/10.0

*количество позитивных образцов

**коэффициент позитивности

Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь—апрель 2006, Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь-апрель 2006								январь-апрель 2005				рост, снижение	
	Всего		в том числе у детей в возрасте						Всего		в том числе у детей до 14 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 14 лет вкл.		15-17 лет вкл.		до 17 лет вкл.							
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.		
Брюшной тиф	61	0,04	2	0,01	3	0,04	5	0,02	73	0,05	13	0,06	-20.0 %	-6.0 раз
Другие сальмонеллезные инфекции	10292	7,16	5035	22,64	305	4,14	5340	18,04	10386	7,18	5022	21,76	-0.3 %	4.0 %
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	9837	6,84	5093	22,90	418	5,68	5511	18,62	11895	8,23	5811	25,17	-16.9 %	-9.0 %
Острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	59016	41,03	48477	218,0	1118	15,19	49595	167,5	56455	39,05	45733	198,1	5.1 %	10.0 %
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	147063	102,3	92456	415,7	5318	72,26	97774	330,3	156167	108,0	97211	421,1	-5.3 %	-1.3 %
Энтеровирусные инфекции	1507	1,05	1185	5,33	47	0,64	1232	4,16						
в том числе энтеровирусный менингит	62	0,04	22	0,10	10	0,14	32	0,11						
Острые вирусные гепатиты	16214	11,27	2891	13,00	1140	15,49	4031	13,62	22952	15,88	4634	20,07	-29.0 %	-35.2 %
в том числе: острый гепатит А	9581	6,66	2604	11,71	835	11,35	3439	11,62	15224	10,53	4220	18,28	-36.8 %	-35.9 %
острый гепатит В	3657	2,54	105	0,47	176	2,39	281	0,95	4461	3,09	152	0,66	-17.8 %	-28.8 %
острый гепатит С	2162	1,50	54	0,24	90	1,22	144	0,49	2296	1,59	74	0,32	-5.7 %	-25.0 %
другие острые вирусные гепатиты	810	0,56	124	0,56	39	0,53	163	0,55						
Острый паралитический полиомиелит	1	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	1 сл.	1 сл.
ассоциированный с вакциной	1	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,00						
Острые вялые параличи	77	0,05	77	0,35	0	0,00	77	0,26	86	0,06	86	0,37	-9 сл.	-9 сл.
Дифтерия	72	0,05	21	0,09	5	0,07	26	0,09	123	0,09	51	0,22	-44.4 %	-2.4 раз
Коклюш	2204	1,53	2049	9,21	101	1,37	2150	7,26	1432	0,99	1329	5,76	1.5 раз	1.6 раз
Корь	469	0,33	102	0,46	31	0,42	133	0,45	167	0,12	34	0,15	2.8 раз	3.1 раз
Краснуха	84001	58,41	52727	237,1	18512	251,5	71239	240,7	77122	53,35	49648	215,1	9.5 %	10.2 %
Паротит эпидемический	911	0,63	559	2,51	98	1,33	657	2,22	1074	0,74	677	2,93	-14.9 %	-14.3 %
Менингококковая инфекция	1203	0,84	780	3,51	77	1,05	857	2,90	1362	0,94	883	3,83	-10.6 %	-8.4 %
в том числе генерализованные формы	978	0,68	669	3,01	46	0,63	715	2,42	1056	0,73	752	3,26	-6.8 %	-7.7 %

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

Наименование заболеваний	январь-апрель 2006								январь-апрель 2005				рост, снижение	
	Всего		в том числе у детей в возрасте						Всего		в том числе у детей до 14 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 14 лет вкл.		15-17 лет вкл.		до 17 лет вкл.							
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.		
Гнойно-септические инфекции новорожденных	2285	-	2285	-	0	-	2285	-	2263	-	2263	-	1.0 %	1.0 %
Туляремия	14	0,01	2	0,01	4	0,05	6	0,02	25	0,02	5	0,02	-50.0 %	-3 сл.
Сибирская язва	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-
Бруцеллез, впервые выявленный	105	0,07	4	0,02	3	0,04	7	0,02	126	0,09	2	0,01	-22.2 %	2 сл.
Геморрагические лихорадки	1183	0,82	50	0,22	46	0,63	96	0,32	1076	0,74	34	0,15	10.8 %	46.7 %
в том числе с почечным синдромом	1181	0,82	50	0,22	45	0,61	95	0,32	1074	0,74	34	0,15	10.8 %	46.7 %
Клещевой весенне-летний энцефалит	2	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,00	5	0,00	1	0,00	-3 сл.	-
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	148	0,10	10	0,04	2	0,03	12	0,04	91	0,06	12	0,05	1.7 раз	-2 сл.
Псевдотуберкулез	1891	1,31	1331	5,98	149	2,02	1480	5,00	1962	1,36	1317	5,71	-3.7 %	4.7 %
Лептоспироз	72	0,05	3	0,01	2	0,03	5	0,02	119	0,08	5	0,02	-37.5 %	-2 сл.
Бешенство	2	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	0,00	0	0,00	-2 сл.	-
Риккетсиозы	42	0,03	14	0,06	1	0,01	15	0,05	57	0,04	13	0,06	-25.0 %	1 сл.
в том числе: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-
болезнь Брилла	1	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	0,00	0	0,00	-4 сл.	-
лихорадка Ку	16	0,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	11	0,01	0	0,00	5 сл.	-
Педикулез	107769	74,93	19159	86,14	3396	46,14	22555	76,19	107214	74,16	21508	93,17	1.0 %	-7.5 %
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	31492	21,90	927	4,17	594	8,07	1521	5,14	31224	21,60	915	3,96	1.4 %	5.3 %
в том числе туберкулез органов дыхания	30228	21,02	773	3,48	551	7,49	1324	4,47	29970	20,73	779	3,37	1.4 %	-6 сл.
из них бациллярные формы	11763	8,18	35	0,16	112	1,52	147	0,50	11694	8,09	44	0,19	1.1 %	-9 сл.
Сифилис (впервые выявленный) все формы	31103	21,63	326	1,47	974	13,23	1300	4,39	32965	22,80	320	1,39	-5.1 %	6 сл.
Гонорея (острая и хроническая)	28376	19,73	111	0,50	1050	14,27	1161	3,92	31314	21,66	156	0,68	-8.9 %	-26.5 %
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека	2951	2,05	130	0,58	59	0,80	189	0,64						
Бессимптомный инфекционный статус (носительство ВИЧ)	7358	5,12	119	0,54	115	1,56	234	0,79						
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации	11085684	7708,0	6276475	28218,7	1019030	13846,3	7295505	24645,5	12196354	8436,5	6959357	30148,7	-8.6 %	-6.4 %
Грипп	451338	313,8	204655	920,1	50167	681,7	254822	860,8	900721	623,1	372293	1612,8	-49.6 %	-42.9 %
Малярия (впервые выявленная)	15	0,01	1	0,00	1	0,01	2	0,01	37	0,03	4	0,02	-3.0 раз	-3 сл.
Трихинеллез	78	0,05	9	0,04	3	0,04	12	0,04						
Поствакцинальные осложнения	138	0,10	123	0,55	2	0,03	125	0,42	129	0,09	115	0,50	9 сл.	8 сл.

ВИЧ-инфекция

1/131 Распространение GBV-C/HGV-инфекции у ВИЧ-инфицированных и возможное влияние коинфекции на течение заболевания.
Prevalence of GBV-C/HGV (HGV) in HIV-infected patients and potential influence of co-infection on the course of the disease.
V. Aster, J. Konig, M. Stankova, H. Rozsypal, B. Prochazka
Klin Mikrobiol Infekc Lek.,
2005, 11(6): 199-203
PMID: 16382413

Цель исследования. Изучение распространенности GBV-C/HGV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных и влияния GBV-C/HGV на течение ВИЧ-инфекции посредством оценки иммунологических и серологических маркеров.

Материалы и методы. В течение 2002-2003 гг. были исследованы образцы сывороток крови от 273 ВИЧ-инфицированных пациентов Центра СПИД при госпитале Университета Na Bulovse в Праге. Определяли маркеры GBV-C/HGV-инфекции: РНК HGV при использовании полуколичественного метода и антитела к E2 HGV в ИФА. 271 образец сывороток был исследован на наличие РНК HGV и 269 образцов были протестированы на антитела к E2 HGV. Одновременно определяли количество лимфоцитов CD4+ и вирусную нагрузку (ВИЧ) в плазме крови. Для того, чтобы оценить зависимость HGV-инфекции от вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4+, был использован тест Spearman's.

Результаты. 89 (33,3%) пациентов были позитивными в тесте на РНК HGV и 101 (38,5%) были позитивными на антитела к E2 в ИФА. При исследовании данной группы пациентов не наблюдалось статистически подтвержденного влияния инфицирования HGV на количество лимфоцитов CD4+ и вирусную нагрузку.

Заключение. В данном исследовании не было установлено влияние GBV-C/HGV-инфекции на динамику маркеров ВИЧ-инфекции. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

2/132 Скрининг на ВИЧ в службе крови. Оценка тестов четвертого поколения.

Screening of HIV in blood banks. Evaluation of fourth generation kits.
F. Canna, E. Trevino, C. Dominguez, R. Gastaldello, G. Barbas, A. Cudola, M. Irizar, H. Bepre, S. Gallego
Medicina (B Aires).,
2003, 63(6): 685-691
PMID: 14719309

Аргентинским обществом гемотерапии и иммуногематологии для применения в службе крови рекомендовано использование тестов, выявляющих антиген p24 ВИЧ. Недавно внедренный в Национальном Университете Кордобы (Аргентина) скрининг на антиген p24 всех донаций крови значительно увеличил стоимость анализа и не принес ожидаемых результатов. Эффективность тестов 4 поколения оценивали при сравнении с тестами, обычно используемыми при обследовании банка крови Национального Университета (ИФА 3 поколения + тест на антиген p24). Были исследованы 11 образцов сывороток от лиц с недавней ВИЧ-инфекцией (период ранней сероконверсии), 27 образцов сывороток—от лиц с бессимптомной ВИЧ-инфекцией и 39—от лиц, не инфицированных ВИЧ. Тесты 3 и 4 поколений показали одинаковую чувствительность (100%), однако специфичность теста 3 поколения была выше (95,1%). Кроме того, тест на антиген p24 дал отрицательный результат при анализе 2 образцов сывороток от лиц с недавней ВИЧ-инфекцией. Тем не менее, ввиду относительно низкой стоимости тестов 4 поколения, они могут быть рекомендованы для скрининга на ВИЧ донорской крови региональных банков крови. Используемые скрининговые тест-системы будут занимать лидирующие позиции до тех пор, пока в практику тестирования донорской крови не будут внедрены методы детекции РНК ВИЧ.

3/133 Сравнение пяти коммерческих ИФА-тестов и иммуноблота для выявления антител к вирусу иммунодефицита человека в образцах сывороток из Центральной Африки
Comparison of five commercial enzyme-linked immunosorbent assays and Western immunoblotting for human immunodeficien-

cy virus antibody detection in serum samples from Central Africa

F. Behets, A. Disasi, R. W. Ryder, K. Bishagara, P. Piot, M. Kashamuka, M. Kamenga, N. Nzila, M. Laga, G. Vercauteren, V. Batter, C. Brown, T. Quinn
Journal of Clinical Microbiology, 1991, 29(10): 2280-2284
PMID: 1939584

Оценивалось выявление антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) с помощью пяти различных тест-систем ИФА в 1988 сыворотках от лиц с различным риском ВИЧ инфекции, относящихся к трем различным популяциям Заира. Сыворотки, аттестованные как позитивные хотя бы в одном тесте и 10% негативных сывороток анализировались Вестерн-блотом (иммуноблотом) с использованием критерия интерпретации U.S. Public Health Service. Сыворотки, позитивные в ИФА на антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и негативные или неопределенные на ВИЧ-1 в Вестерн-блоте, анализировались также на ВИЧ-2 в Вестерн-блоте. В целом, в Вестерн-блоте 443 (22,2%) образца сывороток были позитивны на ВИЧ-1, 390 (19,5%) были оценены как неопределенные и ни один образец не был положительным в Вестерн-блоте на ВИЧ-2. Чувствительность ИФА составила от 97,5 до 99,8%, специфичность—от 51,7 до 98,4%. По группам населения ОПЗ варьировало от 97,1 до 100%, в противоположность ППЗ, варьировавшему от 6,6 до 100%. При последующих исследованиях сывороток, являвшихся неопределенными по ВИЧ-1, выявлено только четыре случая сероконверсии (6,0%) среди 67 лиц с высоким риском ВИЧ-1 инфекции и ни одного случая сероконверсии не было среди 202 лиц с относительно низким риском ВИЧ-1 инфекции. Проведенное исследование показало важность оценки коммерческих тест-систем ИФА на образцах сывороток из различных географических регионов для выбора самого выгодного по соотношению цена-качество и практичности теста в конкретном регионе. Высокая частота неопределенных результатов Вестерн-блота подчеркивает постоянную потребность в усовершенствовании подтверждающих тестов и критериев интерпретации.

4/134 Авидность антител: использование для диагностики ранней стадии ВИЧ-инфекции.

Antibody avidity: use for the diagnosis of HIV early infection.

H. Le Guillou, A. Le Meur, S. Bourdon, M. Riou, J. Loison, P. Fialaire,

J.M. Chenebault, S. Kouyoumdjian, C. Payan

Ann Biol Clin (Paris)., 2001, 59(1): 41-47
PMID: 11174099

Определение авидности IgG при диагностике вирусных, паразитарных или бактериальных инфекций позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реинфекции и реактивации инфекционного процесса. Выявление специфических IgM при диагностике первичной инфекции ВИЧ-1 не является достоверным и достаточным признаком, так как эти антитела часто обнаруживаются также и при хронической инфекции. Применение обычных серологических методов (ИФА, Вестерн-блот, определение антигена p24) спустя 2-3 месяца после инфицирования неэффективно для диагностики первичной инфекции. Авторами настоящего исследования разработан тест для определения авидности антител к ВИЧ-1 с использованием 1М гуанидина в качестве денатурирующего агента. Определение авидности проводилось с использованием автоматической системы AxSYM. Так как определение авидности проводится спорадически, использование микроплат нецелесообразно. Применение этой методики позволило выявить низкоавидные антитела (< 50%) у иммунокомпетентных пациентов с недавней инфекцией (менее 6 месяцев) и высокоавидные антитела (80-100%) у пациентов, инфицированных более 12 месяцев. Однако пациенты, получавшие лечение в первые 6 месяцев после инфицирования, также имели низкоавидные антитела, но с более длительным периодом созревания (от 8 до 27 месяцев по сравнению с 2-8 месяцами у не леченых больных).

Заключение. Определение авидности антител к ВИЧ-1 с учетом вышеизложенных наблюдений (проведенное лечение и/или выраженная иммуносупрессия) может помочь врачам установить время инфицирования каждого пациента.

5/135 Иммуный ответ к ВИЧ-2, обусловленный сывороточным иммуноглобулином A (IgA).

Serum immunoglobulin A (IgA)-mediated immunity in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection.

Q. Lizeng, P. Skott, S. Sourial, C. Nilsson, S.S. Andersson, M. Ehnlund, N. Taveira, E. Bjorling
Virology, 2003, 308(2): 225-232
PMID: 12706073

В настоящем исследовании изучалось значение

IgA (sIgA) в развитии иммунного ответа к ВИЧ-2. Были исследованы образцы сывороток от 29 пациентов, инфицированных ВИЧ-2 (20—Гвинея-Бисау, 9—Португалия). В качестве контроля были взяты образцы сывороток серонегативных лиц. Исследовали активность антител к нативным и рекомбинантным гликопротеинам оболочки, а также к пептидам, представляющим собой различные участки поверхностных гликопротеинов. Кроме того, исследовали способность очищенного IgA нейтрализовать штамм SBL6669 ВИЧ-2. Все образцы сывороток продемонстрировали активность IgA к нативному антигену ВИЧ-2. Двадцать восемь из 29 образцов сывороток, содержащих IgA (96%) реагировали с нативным gp 125 ВИЧ-2, 26 из 29 (90%) — с рекомбинантным gp 105 и 29 из 29 (100%)—с рекомбинантным gp 36. При исследовании пептидов наибольшая активность IgA наблюдалась к пептидам, представленным аминокислотами 644-658 трансмембранного протеина gp 36, с которым реагировали 72% сывороток. Очищенный sIgA демонстрировал нейтрализующую активность к штамму SBL6669 ВИЧ-2 в 17 из 29 случаев (59%).

Таким образом, в настоящей работе изучен специфический ответ IgA к ВИЧ-2. Показано, что sIgA может нейтрализовать ВИЧ-2 in vitro.

6/136 Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции в рамках программы по изучению ВИЧ в Швейцарии (SHCS) - от разработки тест-систем для постановки Вестерн-блота до определения вирусной нагрузки и характеристики индивидуальных клинических свойств вируса. SHCS and the laboratory diagnosis of HIV infection from the development of the HIV Western blot to virus quantification and clinically relevant individual virus characterization.

**J. Schupbach
Ther Umsch.,
2004, 61(10): 603-607
PMID: 15532188**

Первые тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции (Вестерн-блот и ИФА) были созданы 20 лет назад в США при исследовании сывороток от больных СПИД, клинический диагноз которым был поставлен в Швейцарии. В настоящее время в Швейцарии лабораторный диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается при использовании тест-систем 4-й генерации, выявляющих одновременно антитела и антиген p24, в то время как при установлении предварительного диагноза используются экспресс-тесты для определения антител. Под-

тверждение анализа производится в специализированных лабораториях на основании результатов анализа первого и второго образцов сыворотки. Для больных с подтвержденной ВИЧ-инфекцией имеют значение два принципиальных вопроса: вирусная нагрузка и некоторые свойства инфекционного агента (тип или субтип, устойчивость к антиретровирусным препаратам). В статье также рассматриваются альтернативные методы диагностики, которые могут быть использованы при получении ложноположительных или неопределенных результатов в стандартных методиках.

7/137 Сообщение о ложноположительных результатах тестирования на ВИЧ и возможности использования дополнительных тестов для установления ВИЧ-статуса. Report of a false-positive HIV test result and the potential use of additional tests in establishing HIV serostatus.

**E. Mylonakis, M. Paliou, T.C. Greenbough,
T.P. Flanigan, N.L. Letvin, J.D. Rich
Arch Intern Med.,
2000, 160(15): 2386-2388
PMID: 10927739**

При установлении положительного результата анализа на ВИЧ врачи должны учитывать ограничения и недостатки методов диагностики. При тестировании на ВИЧ 43-летнего мужчины в ИФА был зарегистрирован позитивный результат, в Вестерн-блоте—неопределенный. Результаты последующих анализов в ИФА и Вестерн-блоте были интерпретированы как позитивные, и пациент был информирован о том, что он инфицирован ВИЧ. Дальнейшее исследование плазмы методом ПЦР не выявило РНК, количество CD4+ и соотношение CD4+/CD8+ было в норме, физическое состояние удовлетворительное, в связи с чем было проведено повторное тестирование, показавшее, что пациент не инфицирован ВИЧ. Ложноположительные результаты тестирования на ВИЧ встречаются относительно редко. При установлении клинического диагноза, вслед за лабораторным тестированием целесообразно применять другие методы, такие как определение в плазме вирусной нагрузки. Это может помочь устранить ложноположительные результаты.

8/138 Высококчувствительная тест-система для выявления антигена p24 для диагностики субтипа С ВИЧ-1 у детей младше 2 лет.

Signal-boosted qualitative ultrasensitive p24 antigen assay for diagnosis of subtype C

HIV-1 infection in infants under the age of 2 years.**L.S. Zijenah, O. Tobaiwa, S. Rusakaniko, K.J. Nathoo, M. Nhembe, P. Matibe, D.A. Katzenstein****J Acquir Immune Defic Syndr.,****2005, 39(4): 391-394****PMID: 16010158**

Золотым стандартом для диагностики инфекции ВИЧ-1 у детей до двух лет является выявление ДНК методом ПЦР. Однако эти тесты дороги и недоступны для стран с ограниченными финансовыми ресурсами. Для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и лечения СПИД в этих странах необходимо как можно быстрее разработать альтернативные, более дешевые и эффективные лабораторные методы для ранней

диагностики инфекции ВИЧ-1 у детей. Это поможет своевременно выявлять зараженных младенцев, проводить раннюю медикаментозную профилактику или начать антиретровирусную терапию.

В данной работе проведена оценка высокочувствительного качественного метода ИФА для выявления антигена р24 при диагностике субтипа С у детей до двух лет с использованием в качестве референс-теста выявление ДНК в ПЦР. Чувствительность метода при детекции инфекции ВИЧ-1 среди детей от 0 до 18 месяцев составила 96,7% (95% ДИ: 93,0—100), специфичность—96,1% (95% ДИ: 93,0—100). Эти параметры были статистически недостоверны для детей в возрасте 0-6 месяцев и 7—18 месяцев. Таким образом, высокочувствительный метод определения р24 может быть использован для детекции ВИЧ-1 у детей от 0 до 18 месяцев.

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**1 этап.**

Скрининговые исследования на антитела к ВИЧ в тест-системах ИФА. Может быть использована тест-система для определения антител «ИФА-АНТИ-ВИЧ-УНИФ» или тест-системы для одновременного определения антител и антигена р24 (донорство)—«ДС-ИФА-ВИЧ-Аг+Ат».

2 этап.

При получении положительного результата в тест-системе для определения антител—референтное исследование в 2—3 тест-системах ИФА другого производителя или альтернативных по антигенам, сорбированным на планшете (н.п. синтетических). Могут также быть использованы тест-системы производства «ДС», если на первом этапе использовались тест-системы другого производителя.

При получении положительного результата в тест-системе для определения антител и антигена р24 «ДС-ИФА-ВИЧ-Аг+Ат» необходимо дополнительно исследовать образцы в тест-системе для определения антигена р24—«ДС-ИФА-ВИЧ-Аг».

3 этап.

Все образцы, позитивные на антитела на 2 этапе исследуются методом иммуноблота (ИБ). Положительный результат—инфекция. При получении отрицательного результата целесообразно дополнительное исследование на наличие антигена, поскольку ИБ подтверждает только наличие антител. Тест-система «ДС-ИФА-ВИЧ-Аг/Ат-ДИФ» позволяет выявить, какие маркеры ВИЧ (антиген, антитела, или антиген и антитела обуславливают позитивность первичного результата.

Для подтверждения положительного результата в тест-системах «ДС-ИФА-ВИЧ-Аг+Ат», «ДС-ИФА-ВИЧ-Аг/Ат-ДИФ» может быть использована тест-система «ДС-ИФА-ВИЧ-СПЕКТР».

1 этап

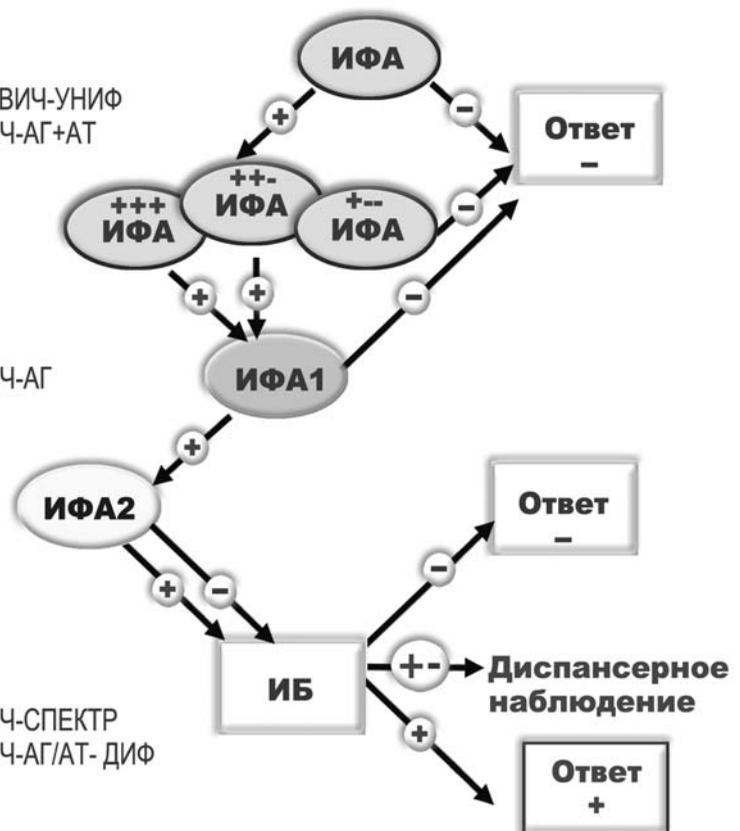
ИФА-АНТИ-ВИЧ-УНИФ
ДС-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ

2 этап

ДС-ИФА-ВИЧ-АГ

3 этап

ДС-ИФА-ВИЧ-СПЕКТР
ДС-ИФА-ВИЧ-АГ/АТ- ДИФ



Приказом МЗ РФ от 30 июля 2001 г. № 292 «Об использовании иммуноферментных тест-систем для выявления антител к ВИЧ в сыворотке крови человека» рекомендовано

«Для обследования доноров на станциях переливания крови использовать тест-системы, выявляющие одновременно антиген и антитела к ВИЧ»

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1,2 ТИПА

9/139 Влияние серологического статуса и применения кесарева сечения на вероятность передачи вируса простого герпеса от матери к плоду.

Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant.

Z.A. Brown, A. Wald, R.A. Morrow, S. Selke, J. Zeh, L. Corey

JAMA,

2003, 289:203-209

PMID: 12517231

Неонатальная герпесвирусная инфекция в большинстве случаев является следствием заражения плода в родах при его прохождении по инфицированным родовым путям матери. Не установлено зависимости степени риска для развивающегося плода и новорожденного от серологического статуса матери (наличия/отсутствия антител к ВПГ) и непосредственного инфицирования плода ВПГ в момент родов.

Более того, не существует данных о том, снижает ли родоразрешение путем кесарева сечения риск передачи вируса от инфицированной матери ребенку, хотя именно этот подход является стандартным в подобных случаях.

Цель исследования. Определение влияния серологического ВПГ-статуса матери и способа родоразрешения на риск передачи вируса плоду. В исследование были включены беременные, наблюдавшиеся в 7 медицинских учреждениях штата Вашингтон, США, в период с января 1982 г. по декабрь 1999г. Всего было обследовано 58 362 беременных, у 40 023 из них проводились культуральные исследования генитального отделяемого, у 31 663—исследовались образы сыворотки крови. Изучалась также частота врожденного герпеса у новорожденных.

Результаты. У 202 женщин вирус был выявлен в период родов, у 10 родившихся младенцев (5%) была выявлена ВПГ-инфекция (отношение шансов (ОШ) 346; 95% доверительный интервал (ДИ), 126—956).

Применение кесарева сечения значительно снизило риск передачи ВПГ от инфицированной матери новорожденному, что подтверждалось результатами исследования—1 случай (1,2%) врожденного герпеса на 85 родов при помощи кесарева сечения против 9 (7,7%) на 117 естественных родов (ОШ 0,14; 95 % ДИ, 0,02—1,08; $p=0,47$). К другим факторам риска относились: первый эпизод инфицирования во время беременности (ОШ 32,6; 95% ДИ, 4,1—260), выделение ВПГ из цервикального канала, обнаружение ВПГ-1 (и/или ВПГ-2) во время родов (ОШ 16,5; 95% ДИ, 4,1—65), инвазивные процедуры, проводимые во время родов (ОШ 6,8; 95% ДИ, 1,4—32), роды при сроке беременности менее 38 недель (ОШ 4,4; 95% ДИ, 1,2—16) и возраст матери моложе 21 года (ОШ 4,1; 95% ДИ, 1,1—15).

Частота врожденной инфекции, вызванной ВПГ, составила 54 на 100 000 живых новорожденных, матери которых не имели антител к ВПГ (95% ДИ, 19,8—118). У женщин, имеющих антитела только к ВПГ-1, этот показатель снижался до 26 (95% ДИ, 9,3-56); а у имеющих антитела к ВПГ-2—до 22 (95% ДИ, 4,4—64).

Заключение. Вероятность неонатальной ВПГ-инфекции может быть снижена проведением эффективных мер профилактики дородового инфицирования матери вирусами простого герпеса 1,2 типов. Родоразрешение путем кесарева сечения и ограничение применения инвазивных процедур у женщин, выделяющих вирус в период родов, также снижает риск инфицирования ребенка.

10/140 Применение метода полимеразной цепной реакции для определения ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) в секретах слизистых оболочек: сравнение с культуральным методом выделения вируса.

Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture.

A. Wald, M.L. Huang, D. Carrell,

S. Selke, L. Corey

J. Infect. Dis., 2003, 188:1345-1351

PMID: 14593592

Цель данной работы—сравнение диагностической ценности исследования образцов генитального отделяемого (более 36 000 образцов, полученных от 296 ВПГ-инфицированных) культуральным методом для выявления ВПГ и методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (real-time PCR) для определения ДНК ВПГ. Культуральным методом вирус был выделен из 3,0% образцов, а ДНК ВПГ—из 12,1% образцов. Среднее число копий ДНК вируса в образцах, полученных в период наличия очагов герпетических поражений, составило 10 (4,9), а в образцах, полученных в период отсутствия поражений—10 (4,4).

Была установлена линейная зависимость между выделением вируса в клеточной культуре и числом копий ДНК в данном образце. Данная закономерность сохранялась независимо от пола пациента, от ВИЧ-статуса и наличия/отсутствия очагов поражений ВПГ в момент забора образца. При исследовании образцов, полученных от пациентов в домашних условиях, отношение числа ПЦР-позитивных результатов к числу положительных культуральных тестов возросло с 3,8:1 в зимний период до 8,8:1 в летний период, что служит подтверждением лабильности вирусных культур при транспортировке в теплое время года.

11/141 Однократный ежедневный прием валацикловира для уменьшения риска передачи генитального герпеса.

Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes.

L. Corey, A. Wald, R. Patel, S.L. Sacks, S.K. Tyring, T. Warren
N Engl J Med, 2004, 350: 11-20
PMID: 14702423

Показано, что применение аналогов нуклеозидов для лечения ВПГ-инфекции, таких как валациклоvir, подавляет выделение ВПГ-2 с поверхности слизистых гениталий, препятствуя, таким образом, распространению заболевания половым путем. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании приняли участие 1484 иммунокомпетентные, гетеросексуальные, моногамные пары, в которых у одного из партнеров наблюдались клинические проявления генитальной ВПГ-2-инфекции, а другой партнер был здоров. ВПГ-2-инфицированные пациенты выборочно получали 500 мг валацикловира или плацебо один раз в день в течение 8 месяцев. Ежемесячно проводилось обследование здорового партнера с целью выявления у него клинических проявлений генитального герпеса. Инфицированные партнеры наблюдались на предмет рецидивов генитального герпеса; у 89 изуча-

лась длительность субклинического выделения ВПГ с поверхности слизистой оболочки полового тракта. Все принимавшие участие в исследовании пары были проконсультированы по вопросам безопасного сексуального поведения и использования презервативов при каждом сексуальном контакте. Эти мероприятия являются основой мер поведенческого характера, направленных на предупреждение инфицирования генитальным герпесом.

Результаты. Клинические проявления ВПГ-2-инфекции развились у 4 из 743 лиц, партнеры которых получали валациклоvir по сравнению с 16 из 741 в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,08-0,75; $p=0,008$). В целом развитие инфекции наблюдалось у 14 (1,9%) партнеров лиц, получавших валациклоvir по сравнению с 27 (3,6%) в группе плацебо (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,27—0,99; $p=0,04$).

В группе из 89 участников (68 женщин и 21 мужчина) проводилось дополнительное исследование длительности выделения вируса. В среднем, в течение 58 дней у них ежедневно проводился отбор образцов генитальных выделений, которые тестировались с помощью ПЦР. В результате выявлено, что у 39 человек, получавших валациклоvir, выделение вируса происходило в период, составляющий 2,9% от всего срока наблюдения; в то время как у 50 больных, получавших плацебо, этот показатель составил 10,8% ($p<0,001$). Выделение вируса зарегистрировано у 19 из 39 (48,7%) пациентов, получавших валациклоvir, по сравнению с 41 из 50 (82%) пациентов, получавших плацебо (относительный риск 0,6; 95% ДИ; 0,43—0,83; $p=0,002$). Выделение вируса в течение периода, составлявшего 10% от срока наблюдения, в группе получавших валациклоvir зарегистрировано лишь у 3 из 39 участников (7,7%) по сравнению с 25 из 50 (50%) участников, получавших плацебо ($p<0,001$). Среднее количество копий ДНК вируса в позитивных образцах в опытной группе составило $1 \times 10^{3,1}$ по сравнению с $1 \times 10^{5,4}$ копий—в контрольной группе ($p<0,001$).

Средняя частота возникновения рецидивов инфекции в опытной и контрольной группах была 0,11 и 0,40 в месяц, соответственно ($p<0,001$).

Выводы. Супрессивная терапия валацикловиrom 1 раз в день значительно снижает риск передачи генитального герпеса в гетеросексуальных парах, дискордантных по ВПГ-2 статусу.

12/142 Выделение вируса простого герпеса 2 типа у не инфицированных вирусом иммунодефицита человека мужчин-гомосексуалистов: частота, особенности и

факторы риска.**Herpes simplex virus type 2 shedding in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: frequency, patterns and risk factors.**

**M.R. Krone, A.Wald, S.R. Tabet ,
M.Paradise, L.Corey, C.L. Celum
Clin. Infect. Dis.,
2000, 30: 261-267
PMID: 10671325**

В данном исследовании изучались факторы риска, частота и локализация выделения ВПГ у 30 ВИЧ-негативных ВПГ-2-серопозитивных мужчин-гомосексуалистов. Ежедневно в течение 100 дней забирался материал для культурального исследования со слизистой генитальной и перианальной областей и ротоглотки; фиксировались клинические симптомы заболевания. У 16 из 30 мужчин (53,3%) выделялся ВПГ-2; у 9 (56,3%) из 16, являющихся также ВПГ-1-серопозитивными, выделялся ВПГ-1.

В целом, ВПГ-2 выделялся в течение периода, составлявшего 3,1% от всего срока наблюдения, причем в 68% случаев вирус был выделен при отсутствии видимых очагов поражений. В 83,3% случаев ВПГ-2 был обнаружен в образцах, полученных из перианальной области. ВПГ-1 выделялся на протяжении 2,1% дней исследования; 23 из 24 изолятов вируса были получены со слизистой рта. Частота выделения ВПГ-2 из перианальной и генитальной областей при наличии и отсутствии продромальных симптомов составила 6,6 и 1,9%, соответственно ($p < 0,001$). Среди ВПГ-1 и ВПГ-2-серопозитивных лиц выделение ВПГ-2 было значительно чаще (ОР 4,1; 95% ДИ, 1,4—11,9), чем в группе только ВПГ-2-серопозитивных. У ВПГ-2 серопозитивных мужчин-гомосексуалистов чаще регистрировалось субклиническое выделение ВПГ-2 (преимущественно из перианальной области), усиливающееся с появлением продромальных симптомов.

13/143 Инфекции центральной нервной системы, вызываемые вирусом простого герпеса: энцефалит и менингит, в том числе менингит Молларета.**Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encethalitis and meningitis, including Mollaret's.**

**K.L. Tyler
Herpes, 2004, 11(2): 57A-64A
PMID: 15319091**

Энцефалит, как одно из клинических проявлений ВПГ-инфекции, характеризуется развитием поражений ЦНС, угрожающих жизни. Несмотря на ред-

кость заболевания, уровень летальности от герпетического энцефалита в отсутствие терапии может достигать 70%; функции ЦНС полностью восстанавливаются только у небольшой части переболевших. Противовирусная терапия при этой патологии наиболее эффективна, если лечение начато на раннем этапе заболевания, что требует быстрой и точной диагностики. Международный форум по лечению герпеса (IHMF) выпустил руководство по диагностике и лечению герпетического энцефалита. Метод ПЦР при исследовании спинно-мозговой жидкости (СМЖ) является методом выбора в диагностике герпетического энцефалита, однако отрицательные результаты нуждаются в дополнительной интерпретации в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и временем забора СМЖ. Выделение вируса из СМЖ с диагностической целью производится, в основном, у детей в возрасте до 6 месяцев. Определение секреторных антител в СМЖ для диагностики острой инфекции не рекомендуется. Однако определение интратекстальных антител к ВПГ может быть полезно для ретроспективной диагностики или в тех случаях, когда образец СМЖ был взят после стихания основных клинических проявлений, а также при отрицательном результате ПЦР. Исследование сыворотки взрослых пациентов на антитела к ВПГ является мало информативным для диагностики герпетического энцефалита. У детей и пациентов молодого возраста серологические методы диагностики могут помочь определить, является ли герпетический энцефалит проявлением первичной инфекции или реактивации ВПГ-инфекции, хотя клинические проявления, терапия и прогноз заболевания в обоих случаях одинаковы. Форум IHMF рекомендует проводить лечение всех пациентов с герпетическим энцефалитом ацикловиром (внутривенно, в дозе 10 мг/кг, каждые 8 ч в течение 14-21 дня). Учитывая угрожающую жизни тяжесть данного заболевания, лечение следует начинать как можно раньше, до получения результатов диагностических тестов. После окончания курса терапии исследование СМЖ методом ПЦР должно подтвердить элиминацию вируса для определения дальнейшей лечебной тактики. В настоящее время проводятся клинические исследования других противовирусных препаратов и схем терапии герпетического энцефалита (назначение перорально валацикловира после внутривенного введения ацикловира). Герпетические инфекции с поражением ЦНС, особенно вызываемые ВПГ-2, могут также вызывать асептический менингит (монофазный или рецидивирующий), миелит и радикулит. Имеющиеся ограниченные данные об этих заболеваниях

позволяют предположить, что ацикловир может быть эффективным при их лечении. Асептический менингит вызывается, в основном, ВПГ-2 и характеризуется приступами лихорадки, менингизмом и сильной головной болью. Многие случаи остаются не дифференцированными от случаев заболевания, которое ранее классифицировалось как «менингит Молларета». В настоящее время данный термин следует употреблять лишь в случаях идиопатического асептического менингита.

**14/144 Риск ВИЧ-инфекции у людей, имеющих антитела к ВПГ-2: мета-анализ.
Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis.
A. Wald, K. Link
J. Infect. Dis., 2002, 185 (1): 45-52
PMID: 11756980**

Эпидемиологические исследования позволяют сделать вывод, что ИППП способствуют распространению ВИЧ-инфекции половым путем. Лечение ИППП бактериальной этиологии снижает концентрацию ВИЧ в секрете слизистых гениталий и, вероятно, риск передачи ВИЧ-инфекции во время сексуального контакта.

В развитых странах ВПГ-2 рассматривается в качестве ведущей причины развития генитальных язвенных поражений. Недавно проведенные исследования показали, что и в развивающихся странах ВПГ-2 является наиболее частой причиной данной патологии. Авторы данной статьи предположили, что неудача массовой терапии половых инфекций частично может объясняться их вирусной этиологией (ВПГ-2). Для проверки этой гипотезы был проведен систематический обзор и синтез имеющихся научных данных о влиянии ВПГ-2-инфекции на риск заражения ВИЧ.

Всего были выбраны и проанализированы результаты 31 исследования, позволяющие оценить взаимосвязь между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и ВПГ-2-инфекцией. В настоящий анализ были включены исследования, проведенные различными методами—когортным, «случай-контроль», кросс-секционным (поперечные срезы, охватывающие разные общественные группы). Для выражения итоговых оценок были использованы следующие показатели: для когортных исследований—относительный риск (relative risk, RR) или уровень риска; для исследований, проведенных с помощью поперечного среза или метода «случай-контроль» использовался показатель отношения шансов—ОШ (odds ratio, OR).

Уровни риска ВПГ-2-серопозитивности для ин-

фицирования ВИЧ отличались в разных исследованиях. Причиной различий был фактор времени возникновения ВПГ-2-инфекции по отношению к ВИЧ-инфекции. В 9 исследованиях, где ВПГ-2-инфекция предшествовала инфицированию ВИЧ, суммарная оценка уровня риска составила 2,1 (95% ДИ, 1,4-3,2). Анализ результатов 22 исследований, в которых временная последовательность развития двух инфекций была неизвестной, позволил рассчитать суммарное отношение шансов как 3,9 (95% ДИ, 3,1-5,1). Эти данные, а также суммарные оценки риска инфицирования ВИЧ в зависимости от наличия или отсутствия ВПГ-2-инфекции в разных группах населения, представлены в таблице.

Таблица

Оценки риска инфицирования ВИЧ в зависимости от наличия или отсутствия ВПГ-2 инфекции в разных социальных группах

Тип исследования, группа населения	Число проанализированных исследований	Суммарная оценка риска (95% ДИ)
Когортное исследование и методом «случай-контроль»	9	2,1 (1,4-3,2)
Женщины	1	0,5 (0,2-1,1)
Гетеросексуальные мужчины	4	2,2 (1,3-3,8)
Гомосексуалисты	4	2,1 (1,3-3,4)
Развивающиеся страны	5	2,1 (1,0-4,2)
Развитые страны	4	2,1 (1,3-3,4)
Исследования методом «случай-контроль» и методом поперечного среза	22	3,9 (3,1-5,1)
Женщины	13	3,9 (2,7-5,5)
Гетеросексуальные мужчины	9	4,1 (2,9-5,8)
Гомосексуалисты	3	4,3 (2,4-7,6)
Развивающиеся страны	15	4,6 (3,5-5,9)
Развитые страны	7	2,9 (1,7-4,7)

Для подтверждения важности временной последовательности инфицирования ВИЧ и ВПГ-2 был проведен анализ результатов 2 исследований, в которых оценивалось влияние ВИЧ-инфекции на инфицирование ВПГ-2. В первом проспективном исследовании относительный риск инфицирования ВПГ-2 среди ВИЧ-инфицированных мужчин составил 4,7 (95% ДИ, 3,3—6,7) по сравнению с неинфицированными. Аналогичные результаты были получены и во втором исследовании: 3,7 (95% ДИ, 2,1—6,6). Это позволяет утверждать, что исследования методами «случай-контроль» и поперечного среза не обеспечивают глубокого изучения проблемы, так как невозможно получить информацию о последовательности инфицирования пациента.

Поскольку информация о временной последовательности инфицирования является необходимой для расчета атрибутивного популяционного риска, был использован показатель увеличения частоты инфицирования ВИЧ среди ВПГ-2-инфицированных в 2,1 раза. Это значение было получено при анализе когортных исследований и исследований, проведенных методом «случай-контроль».

Среди ВПГ-2-серопозитивного населения величина атрибутивного риска инфицирования ВИЧ половым путем составляет 52%. Атрибутивный популяционный риск или этиологическая фракция может варьировать в зависимости от распространенности ВПГ-2 инфекции среди населения. Если распространенность ВПГ-2-инфекции будет 22%, как, например, среди основного населения США, то атрибутивный риск ВИЧ-инфекции с половым путем передачи составит 19%. Если же распространенность ВПГ-2-инфекции будет 50%, как это имеет место среди афроамериканской части населения США или среди гомосексуалистов, то показатель атрибутивного риска достигнет 35%; при распространенности ВПГ-2-инфекции 80% среди работниц коммерческого секса атрибутивный риск будет превышать 47%. Таким образом, значительная доля случаев инфицирования ВИЧ в мире может быть связана с ВПГ-2-инфекцией, даже при использовании мета-анализа для расчета консервативного суммарного риска.

Контроль за распространенностью ВПГ-2-инфекции представляется важной частью стратегии борьбы с ВИЧ-инфекцией, однако, оптимальный путь его реализации остается неясным. Длительная супрессивная терапия антивирусными препаратами является непрактичной с позиции общественного здравоохранения и чрезмерно дорогой для большинства населения. Однако у пациентов с высоким риском инфицирования ВИЧ, применение супрессивной антигерпесной терапии

может помочь выявить роль ВПГ-2 в распространении ВИЧ-инфекции. При условии эффективности, ацикловир может быть достаточно хорошим, относительно недорогим и безопасным средством снижения риска инфицирования ВИЧ у большинства населения. Несомненно, что наиболее эффективной мерой должно служить создание профилактической вакцины против ВПГ-2.

15/145 Новые стратегии лечения и профилактики генитального герпеса.

New therapies and prevention strategies for genital herpes.

A. Wald

**Clin. Infect. Dis.,
1999, 28(1): 4-13**

PMID: 10028105

Генитальный герпес (ГГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем. Несмотря на снижение числа случаев ИППП бактериальной этиологии в США в 90-х годах прошлого столетия, распространенность ВПГ-2-инфекции увеличилась с 16,4% до 21,9%. Систематическая антивирусная терапия привела к значительному улучшению клинической картины заболевания. В 90-х годах стандартным препаратом лечения генитального герпеса был ацикловир. Существующие в настоящее время новые препараты с большей биодоступностью, нежели ацикловир, являются безопасными и обладают более удобными схемами применения.

Оптимальная стратегия борьбы с генитальным герпесом включает следующие позиции:

- установление точного диагноза с определением типа вируса (ВПГ-1 или ВПГ-2);
- сбор информации об анамнезе заболевания, возможном субклиническом выделении вируса, половом пути передачи, неонатальном герпесе;
- назначение антивирусной терапии, руководствуясь тяжестью заболевания и предпочтениями пациента;
- проведение разъяснительной работы с пациентами о возможных осложнениях заболевания и путях передачи вируса простого герпеса;

Таким образом, данная статья представляет собой обзор современных достижений в области лечения и профилактики генитального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса.

Кроме ацикловира представлены валацикловир и фамцикловир—два современных препарата для лечения ГГ, характеризующиеся высокой эффективностью и безопасностью. Подробно изложены схемы их применения на различных этапах развития герпетической инфекции: при первом эпизоде

генитального герпеса, при назначении эпизодической терапии в случае рецидивирующего ГГ, а также при назначении супрессивной терапии в случае рецидивирующего ГГ.

Далее изложены схемы лечения генитального герпеса у больных, инфицированных ВИЧ. Кроме вышеперечисленных препаратов представлены схемы назначения таких препаратов, как фоскарнет, цидофовир и трифлуридин.

Отдельный раздел обзора посвящен применению противовирусных препаратов у беременных.

Большое внимание в данном обзоре уделено профилактике передачи генитального герпеса и возникновения неонатального герпеса. Обсуждаются меры по изменению сексуального поведения для предотвращения инфицирования полового партнера, а также применение противовирусных лекарственных средств. В качестве способа профилактики неонатального герпеса при наличии герпетических поражений у женщин в период беременности рассматривается кесарево сечение, а также назначение таким пациенткам ацикловира в период с 36 недели до родов.

В заключение следует сказать, что стратегии профилактики половой и перинатальной передачи ВПГ четко не определены. Для выявления лиц с высоким риском инфицирования и передачи ВПГ-инфекции могут применяться типоспецифические серологические тесты для определения антител к ВПГ. Необходимо проведение дальнейших исследований для разработки стратегии профилактики этой эпидемической инфекции.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ VARICELLA ZOSTER

16/146 Изменение уровня антител к вирусу ветряной оспы в различных возрастных группах: влияние на стратегию вакцинации.

Changes in age related seroprevalence of antibody to varicella zoster virus: impact on vaccine strategy.

G. Kudesia, S. Partridge, C.P. Farrington, N. Soltanpoor

J. Clin. Pathol. 2002;55:154-155.

PMID: 11865016

В последние годы первичная заболеваемость VZV сместилась в более старшие возрастные группы. По данным врачей общей практики, за последние двадцать лет наблюдается значительный рост абсолютных и относительных показателей заболеваемости ветряной оспой у лиц старше 14 лет. Эпидемиология VZV имеет большое значение для раз-

работки будущей стратегии вакцинопрофилактики. Данное исследование по изучению распространенности VZV-инфекции в различных возрастных группах, проводимое на протяжении 25 лет, должно установить, является ли рост числа случаев ветряной оспы среди взрослого населения результатом уменьшения иммунной прослойки, т. е. снижением числа лиц, имеющих антитела к VZV.

Цель исследования. При разработке и реализации стратегии вакцинопрофилактики изучение уровня антител к вирусу ветряной оспы (VZV) за последние 25 лет с целью определения возрастной фокус-группы, нуждающейся в вакцинации.

Методы. В течение 25 лет с четырехлетним интервалом методом «поперечного среза» проводилось анонимное независимое тестирование образцов сывороток лиц разного возраста: 1—4 года, 5—9, 10—19, 20—29 и 30—39 лет. Верхняя возрастная граница в 39 лет была выбрана, исходя из того, что к этому возрасту более 95% населения имеют антитела к VZV. Дети младше 10 лет были подразделены на дошкольников и школьников. Образцы сывороток детей младше одного года не исследовались из-за невозможности дифференцировать материнские антитела от собственных, образовавшихся в результате перенесенной инфекции. Образцы (всего 1530) тестировались с помощью иммуноферментного коммерческого теста на анти-VZV-IgG (Bio-Stat Diagnostic). Анализ данных для выявления изменений показателей первичной заболеваемости и, следовательно, распространенности инфекции за этот период проводился с помощью метода логистической регрессии.

Результаты. Во всех возрастных группах старше 20 лет доля серопозитивных образцов превышала 90%. При отсутствии изменений уровня первичной заболеваемости распространенность инфекции внутри возрастной группы остается также неизменной. В связи с этим была изучена тенденция в изменении распространенности заболевания в каждой возрастной группе. Построенная математическая модель подтвердила, что заболеваемость значительно возрастает с увеличением возраста (как минимум до 19 лет) ($p < 0,0001$). Обнаружены также значительные различия в тенденциях изменения распространенности VZV-инфекции в разных возрастных группах за исследуемый период ($p < 0,0001$). Это различие обусловлено, прежде всего, резким увеличением распространенности в возрастной группе 1—4 года (ОШ—1,09; 95% ДИ, 1,05—1,13). Выявлено незначительное снижение распространенности в возрастной группе 20—29 лет (ОШ—0,93; 95% ДИ, 0,88—1,00); в других группах изменения незначительны.

Выводы. В связи с ростом числа случаев заболеваемости ветряной оспой в возрасте до четырех лет необходима универсальная стратегия вакцинации детей против VZV-инфекции; рекомендуемый возраст—12—18 месяцев, т.е. сразу после исчезновения материнских антител.

17/147 Достоверность перенесенной ветряной оспы в анамнезе у детей и подростков.
Reliability of varicella history in children and adolescents.

Swiss Med Wkly,
2005, 135: 252-255
PMID: 15965827

Недостаток объективной научной информации о заболеваемости ветряной оспой у детей и подростков явился основанием для проведения данного исследования.

Цель работы заключалась в определении ППЗ и ОПЗ наличия ветряной оспы в анамнезе в проспективном исследовании методом поперечных срезов.

В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 1 до 18 лет, госпитализированные в период с 1999 по 2000 гг. Из исследования исключались пациенты с текущей VZV-инфекцией, с иммунодефицитом, пациенты, получавшие терапию иммуноглобулинами в течение последних 6 месяцев. Родители выразили согласие на участие в данном исследовании своих детей и предоставили необходимую информацию о возможности инфицировании их вирусом ветряной оспы. Предлагались следующие варианты ответов: «несомненно», «вероятно», «возможно», «нет» или «неизвестно». Выявление анти-VZV-IgG проводилось методом ИФА (Enzygnost®). Если результаты ИФА теста были неопределенными, образец анализировался на присутствие антител к мембранному антигену VZV флуоресцентным методом (FAMA), являющимся золотым стандартом серодиагностики инфекции, вызванной VZV.

В исследовании приняли участие 449 пациентов (из них 210 девочек, 47%). Средний возраст составил 6,4 года, медиана 5,4 года. Была проведена группировка по возрасту: 167 пациентов в возрасте 1—4 года (1 группа); 136 человек в возрасте 5—8 лет (2 группа), 146—в возрасте 9—18 лет (3 группа). По национальной принадлежности—264 (59%) пациента были швейцарцами, 185 (41%)—других национальностей.

Были получены следующие результаты опроса о наличии VZV в анамнезе: «достоверно» у 234 (52%), «вероятно» у 12 (3%), «возможно» у 1, «нет» у 196

(44%) и «неизвестно» у 6 (1%) пациентов. В целом, 61% (95% ДИ: 56—65%) пациентов оказались положительными в тесте на антитела к VZV. Антитела к VZV в разных возрастных группах выявлены: у 25% среди 1—4-летних (1 группа, n=167); у 68% в группе 5—8-летних (2 группа, n=136) и у 95% в группе 9—18-летних (3 группа, n=146) пациентов. Для категории «определенно» ППЗ составило 98% (95% ДИ: 96—100%), (93, 100, и 98% в группах 1, 2 и 3, соответственно). ОПЗ для этой категории составило 85% (95% ДИ: 80—90), убывая по мере увеличения возраста (1 группа—97%; 2 группа—77%; 3 группа—26%).

У детей и подростков с ветряной оспой в анамнезе наблюдались более высокие значения ППЗ. В странах, где не практикуется всеобщая иммунизация против VZV, избирательно иммунизированные подростки с отсутствием заболевания ветряной оспой в анамнезе, могут существенно уменьшить долю восприимчивых лиц к данному заболеванию.

В большинстве стран Европы обсуждается универсальная стратегия иммунизации против ветряной оспы. На современном этапе обобщение и публикация достоверных научных данных о заболеваемости ветряной оспой у детей и подростков позволит организовать и провести выборочную иммунизацию среди серонегативных лиц этой возрастной группы, что может стать первым шагом на пути к снижению распространенности ветряной оспы и предотвращению ее осложнений.

Антитела в 1, 2 и 3 группах обследованных выявлены у 25% (95% ДИ: 19—32), 68% (95% ДИ: 60—76) и 95% (95% ДИ: 92—99) лиц, соответственно.

Таблица

Наличие анти-VZV-IgG в зависимости от возраста и заболевания ветряной оспой

возраст	определенно	вероятно	возможно	отрицательно	неизвестно	всего
поз/всего (ППЗ в %)						
1-4 года	37/40 (93)	1/2 (50)	0/0 (0)	4/124 (3)	0/1 (0)	42/167 (25)
5-8 лет	76/76 (100)	3/4 (75)	1/1 (100)	12/53 (23)	1/2 (50)	93/136 (68)
9-18 лет	116/118 (98)	6/6 (100)	0/0 (0)	14/19 (74)	3/3 (100)	139/146 (95)
Всего	229/234 (98)	10/12 (83)	1/1 (100)	30/196 (15)	4/6 (67)	274/449 (61)
отр/всего (ОПЗ в %)						
1-4 года	3/40 (7)	1/2 (50)	0/0 (0)	120/124 (97)	1/1 (100)	125/167 (75)
5-8 лет	0/76 (0)	1/4 (25)	0/1 (0)	41/53 (77)	1/2 (50)	43/136 (32)
9-18 лет	2/118 (2)	0/6 (0)	0/0 (0)	5/19 (26)	0/3 (0)	7/146 (5)
Всего	5/234 (2)	2/12 (17)	0/1 (0)	166/196 (85)	2/6 (33)	175/449 (39)

В настоящей работе выявлено, что количество серопозитивных носителей увеличивается с возрастом и достигает 95% у 9—18 летних детей (Таблица). Эти данные согласуются с ранее полученными результатами обследования 11—17 летних подростков из Швейцарии ($n=1709$), где 96,5% были серопозитивны по анти-VZV IgG. Обсуждалось, что по соотношению цена-качество предупреждающая вакцинация менее эффективна нежели идентификация восприимчивых детей старшего возраста и подростков при проведении серодиагностики. Однако значительное количество подростков могут не пройти иммунизацию после выявления их восприимчивости. Основываясь на этих соображениях, в Германии в 2000 году была введена предупреждающая стратегия вакцинации против ветряной оспы всех неиммунных подростков с 12 до 15 лет, в Швейцарии (11—15 летние) в 2004 году. Как надежная альтернатива в Швейцарии принято серологическое тестирование перед иммунизацией лиц с отсутствием информации о перенесенной ветряной оспе. Данная стратегия вакцинации подростков может служить моделью для других стран, где не принята программа всеобщей иммунизации.

18/148 Связь титра антител к вирусу ветряной оспы с длительностью вынашивания, весом новорожденного и материнским титром.

Neonatal fatibody titers against Varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer.

W.C. van Der Zwet,

C.M. Vandenbroucke-Grauls,

R.M. van Elburg, A. Cranendonk, H.L. Zaaijer

Pediatrics.

2002, 109(1): 79-85

PMID: 11773545

Вирус ветряной оспы (VZV) может вызывать серьезное заболевание у детей, появившихся на свет в результате преждевременных родов. Плод получает защитные антитела к VZV главным образом в третий триместр беременности. Поэтому считается, что недоношенные младенцы подвергаются риску VZV инфекции. Применение иммуноглобулинов против ветряной оспы (VZIG) в течение 96 часов после контакта с источником инфекции эффективно предотвращает серьезное заболевание у восприимчивых лиц.

Цель работы. Выявление основных факторов, оказывающих влияние на титр анти-VZV-IgG у новорожденных и определение времени полураспада материнских иммуноглобулинов IgG, поступивших через плаценту.

Была проведена оценка руководства по применению VZIG у недоношенных младенцев, авторами которого являются специалисты Центра по контролю и предотвращению заболеваний (CDC, Атланта).

Методы. Титр IgG антител к VZV определяли в образцах сывороток крови у 221 новорожденного и 43 матерей с помощью количественного иммуноферментного теста. У 27 новорожденных титр анти-VZV-IgG отслеживали на протяжении 14 недель.

Результаты. С помощью линейной регрессионной модели было установлено, что титр материнских антител является главной детерминантой титра новорожденного ($\beta=0,89$), в то время как длительность вынашивания оказалась менее значимой ($\beta=0,18$). Среднее время полураспада

анти-VZV-IgG у новорожденных составило 25,5 дней (от 14,6 до 76,0 дней). Выявлено, что наиболее значительные колебания титра анти-VZV-IgG у новорожденных происходили в первые недели жизни. Антитела класса IgG к VZV обнаружены у 57% недоношенных детей, которые согласно критериям CDC относятся к группе риска и должны быть иммунизированы VZIG в случае контакта с возбудителем. Следовательно, ППЗ и ОПЗ, содержащиеся в руководстве CDC очень низкие; 0,80 и 0,43, соответственно. Таким образом, среди доношенных детей 80% имеют иммунитет против VZV, среди недоношенных—43% его не имеют.

Заключение. У новорожденных титр анти-VZV-IgG определяется преимущественно материнским титром антител, в то время как вес при рождении и длительность вынашивания имеют существенно меньшее прогностическое значение, нежели это предполагалось ранее.

19/149 Профессиональный риск заражения вирусом ветряной оспы медицинских работников в Бельгии: изучение распространенности заболевания.

Occupational risk of infection by varicella zoster virus in Belgian healthcare workers: a seroprevalence study.

G. Vandersmissen, G. Moens, R. Vranckx, A. de Schryver, P. Jacques
Occup Environ Med.,
2000, 57(9): 621-626
PMID: 10935943

Цель исследования. Изучение уровня антител к вирусу ветряной оспы (VZV) среди фламандских (бельгийских) медицинских работников, установление взаимосвязи между серологическим статусом и некоторыми факторами, оценка значимости перенесенной ветряной оспы в анамнезе как предиктора невосприимчивости к инфекции.

Определение IgG антител к VZV проводилось среди 4923 медицинских работников различных специальностей в 22 больницах Фландрии и Брюсселя (Бельгия). В ходе эксперимента выяснялась следующая информация об участнике: пол, возраст, подразделение, стаж работы, историческая родина, перенесенная ветряная оспа в анамнезе. Антитела к VZV определялись с помощью ИФА (Enzygnost anti VZV/IgG, Dade Behring, Marburg, Germany). Статистический анализ проводился путем расчета показателя распространенности с 95% доверительными интервалами. Для оценки значимости наличия ветряной оспы в анамнезе как диагностического критерия рассчитывались следующие показатели:

Чувствительность—отношение числа испытуемых с ветряной оспой в анамнезе к общему количеству серопозитивных участников.

Специфичность—отношение числа испытуемых без ветряной оспы в анамнезе к общему количеству серонегативных участников.

ППЗ—отношение числа серопозитивных испытуемых с ветряной оспой в анамнезе к общему количеству участников (серопозитивных и серонегативных) с ветряной оспой в анамнезе.

ОПЗ—отношение числа серонегативных испытуемых без ветряной оспы в анамнезе к общему количеству участников (серопозитивных и серонегативных) без ветряной оспы в анамнезе.

Результаты. Антитела к VZV обнаружены у 98,5% (95% CI 98,1—98,8) фламандских медицинских работников. Выявлена статистически значимая связь серонегативности с возрастом работников, а также с их специальностью. Доля серонегативных лиц была выше среди лиц молодого (менее 25 лет) и старшего возраста (более 45 лет). Установлено также, что среди обслуживающего персонала больниц (администрации, службы технической поддержки, снабжения, лабораторий) серонегативность встречалась значительно чаще, чем среди основного персонала, занятого лечебной работой. Статистически значимых различий в зависимости от пола и стажа работы выявлено не было. Чувствительность и специфичность диагностического критерия наличия ветряной оспы в анамнезе составила 83% и 38,9%, соответственно. ППЗ и ОПЗ были определены как 98,9 и 3,4%, соответственно.

Выводы. Доля VZV-серопозитивных лиц среди фламандских работников здравоохранения высока. Следовательно, восприимчивость их к этой инфекции является низкой, поэтому VZV-инфекция не является фактором риска для данной профессиональной группы во Фландрии. Увеличение неиммунной прослойки в возрасте старше 45 лет, возможно, связано со снижением уровня защитных антител. Наличие перенесенной ветряной оспы в анамнезе является хорошим предиктором иммунности (ППЗ=98,9%), однако, отсутствие данного заболевания не имеет диагностического значения как предиктор восприимчивости среди взрослых.

20/150* Неврологические осложнения при реактивации инфекции, вызываемой вирусом ветряной оспы (VZV).

Neurological complications of reactivated Varicella Zoster virus infection.

T. Bergstrom (Goteborg, SE)

Поражение центральной нервной системы

(ЦНС)—это основное осложнение заболевания, вызываемого вирусом ветряной оспы. Клинические проявления включают энцефалит, миелит, церебральный васкулит, поражения мозжечка и мозговых желудочков, лицевого нерва, радикулиты и менингиты. Показано, что для нескольких европейских стран вирус ветряной оспы является основным инфекционным агентом, поражающим ЦНС. В данной статье представлены клинические и лабораторные данные по выявлению вируса ветряной оспы методом ПЦР в 76 образцах спинномозговой жидкости. Исследование проведено в 1992—2005 гг. в районе Гетеборга.

В течение последних трех лет резко возросло число случаев поражений ЦНС в результате VZV-инфекции, а вирус ветряной оспы стал самым часто выявляемым в образцах спинно-мозговой жидкости. Этот скачок заболеваемости совпал с внедрением новой ПЦР системы TaqMan, основанной на гене, кодирующем гликопротеин В. Распределение числа случаев заболевания по возрастам оказалось на удивление равномерным, за исключением пика для 70—80 лет. В соответствии с результатами других исследований оказалось, что в большинстве случаев отсутствовали повреждения кожных покровов, т.е. не отмечено ни опоясывающего лишая, ни ветряной оспы. Эти два факта согласуются с тем, что VZV может чаще реактивироваться на протяжении жизни, чем это представлялось прежде, и что изолированные проявления со стороны ЦНС могут быть клинически важной частью спектра симптомов VZV инфекции. Уровень ДНК VZV в спинномозговой жидкости оказался выше по сравнению с количеством ДНК, выявляемым при поражении ЦНС вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, как это было показано другими исследователями. Высказано предположение, что VZV должен рассматриваться как потенциальный этиологический фактор во всех случаях инфекции ЦНС вирусного происхождения. Должны быть всесторонне обсуждены рекомендации по длительности противовирусной терапии и дозам назначаемых препаратов при ветряной оспе. Необходимо также проведение длительных исследований, включающих диспансерное наблюдение за неврологическими больными и изучение исходов поражений ЦНС вирусом ветряной оспы.

21/151* Субклиническая реактивация вируса ветряной оспы (VZV) у больных вирусным клещевым энцефалитом. Subclinical reactivation of VZV in patients with tick-borne encephalitis. K. Soltysova, K. Roubalova, D. Picha,

V. Maresova, H. Rohacova (Prague, CZ)

Хорошо известна способность герпесвирусов персистировать в различных органах человеческого организма. В настоящее время механизмы реактивации этих вирусов, особенно в нервной ткани, изучены недостаточно. Целью данной работы была оценка наличия герпесвирусов в спинномозговой жидкости у больных менингоэнцефалитом не герпетической этиологии.

Сорок пациентов (все были госпитализированы в период с 2004 по 2005 гг.) с предварительным диагнозом вирусный клещевой энцефалит (ВКЭ) исследовались методом гнездовой ПЦР на наличие в спинномозговой жидкости ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), VZV, вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). Диагноз ВКЭ ставился по выявлению IgG и IgM антител в сыворотке с помощью ИФА, асептической воспалительной реакции спинномозговой жидкости и наличию в истории болезни случая укуса клеща. Детекция продуктов ПЦР проводилась электрофорезом на агарозном геле с окрашиванием этидиумом бромидом. На протяжении исследования также собирались клинические данные, включая стандартные лабораторные тесты и результаты нейротомографии.

Образцы спинномозговой жидкости трех пациентов оказались положительны на ДНК VZV. У этих пациентов не было недавних случаев опоясывающего лишая и за весь период госпитализации у них не было отмечено ни сыпи, ни локализованной невралгии. Не выявлено значимых различий в возрасте, длительности фебрильного периода, тяжести неврологических нарушений, длительности госпитализации, результатах лабораторных тестов, включая количество клеток крови, цитологию спинномозговой жидкости, протеинорахию и гликорахию. Хотя ни один из них не получил лечения ацикловиром, исход заболевания был идентичен таковому у VZV-негативных пациентов. Тесты на ВПГ-1 и ВПГ-2, ВГЧ-6 дали отрицательный результат у всех пациентов.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что в описанных здесь трех случаях, вероятно, наблюдалась субклиническая реактивация VZV. Эти результаты снижают значимость ПЦР как единственного метода установления диагноза VZV-энцефалита и подчеркивают необходимость применения высокочувствительных антительных тестов.

**) Абстракты статей 20/150 и 21/151—по материалам XVI Европейского конгресса по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям, Ницца, Франция, 2006 г.)*

22/152 Длительность иммунитета к вирусу ветряной оспы (VZV) у работников здравоохранения после проведенной вакцинации. Persistence of immunity to varicella-zoster virus after vaccination of healthcare workers. L. Saiman, P. LaRussa, S.P. Steinberg, J. Zhou, K. Baron, S. Whittier, P. Della-Latta, A.A. Gershon Infect Control Hosp Epidemiol., 2001, 22(5): 279-283 PMID: 11428437

VZV вакцинация рекомендована для восприимчивых к данной инфекции работников здравоохранения с целью их защиты от серьезных осложнений и для предотвращения внутрибольничного распространения VZV. В настоящем исследовании оценивались клинические проявления и иммунный ответ после иммунизации живой аттенуированной VZV вакциной. Участники эксперимента (120 человек) были иммунизированы с 1979 по 1998 гг. в период испытания VZV-вакцины, после чего их наблюдали в течение определенного срока, который составлял от 1 месяца до 20,6 лет (в среднем 4,6 лет). Сыворотки исследовали с помощью флюоресцентно меченых антител к мембранному антигену (FAMA), латекс-агглютинации (ЛА), иммуноферментного анализа ИФА) для выявления VZV-специфических антител. Средний возраст участников исследования составил 26 лет; 51 (42%) из них были мужчины. Девяносто восемь (82%) обследованных получали вакцину производства Merck, 22 (18%) — Smith Kline Beecham. Схема вакцинации участников различалась: 25, 81 и 14 вакцинированных получали одну, две и три дозы, соответственно.

В результате иммунизации у 12 из 120 работников здравоохранения (10%) развилась ветряная оспа в период от 6 месяцев до 8,4 лет после введения вакцины. Доля случаев заболеваний, возникших после домашнего или внутрибольничного контакта, была 18% (4 из 22) и 8% (6 из 72), соответственно. Тяжесть проявлений заболевания варьировала от мягкой до умеренной (в среднем 40 везикул). Сероконверсия после вакцинации зарегистрирована методом FAMA у 96% испытуемых, хотя 31% из них утрачивали детектируемый уровень антител. В сравнении с FAMA, методы ЛА и ИФА характеризовались чувствительностью 82 и 74% и специфичностью 94 и 89%, соответственно.

Таким образом, VZV-вакцина эффективно защищала работников здравоохранения от ветряной оспы, особенно от серьезных ее проявлений. Также следует отметить, что доступные в настоящее время серологические тесты не оптимальны и нуждаются в усовершенствовании.

23/153 Профилактика ветряной оспы. Обзор. Preventing varicella-zoster disease. S. Hambleton, A.A. Gershon Clin Microbiol Rev., 2005, 18(1): 70-80 PMID: 15653819

Введение. Около ста лет назад в ходе ранних попыток создания вакцины было выявлено, что у восприимчивых детей, инокулированных содержащим пузырьки от больных опоясывающим лишаем появлялся мягкий вариант ветряной оспы. Тогда был сделан вывод, что эти два заболевания вызываются одним и тем же вирусом. Таким образом, возбудитель был назван вирусом варицелла зостер (VZV), он является одним из восьми герпес-вирусов, инфицирующих человека. Варицелла (ветряная оспа) представляет первичную форму VZV-инфекции, а герпес зостер (опоясывающий лишай) является следствием реактивации латентного вируса. На протяжении многих лет не выработано единого мнения об опасности заболевания естественной ветряной оспой для лиц с нормальным иммунитетом. Однако признано, что инфекция вызывает осложнения со стороны центральной нервной системы наравне с бактериальной суперинфекцией. Существовала некоторая надежда на снижение частоты таких осложнений путем введения безопасной и эффективной VZV-вакцины. Это давало возможность защиты впоследствии и от опоясывающего лишая, который представляет серьезную опасность для лиц преклонного возраста и с ослабленным иммунитетом.

Вирусология. VZV—это—альфа-герпес вирус, близко родственный вирусам простого герпеса 1 и 2 типов. Однако VZV существенно отличается от вируса простого герпеса как биологией, включая механизмы латентности, так и по клиническим проявлениям. Геном VZV—самый короткий среди герпес-вирусов человека, представлен, по меньшей мере, 70 уникальными генами. Считается, что все эти гены экспрессируются при литической форме инфекции. Эти гены подразделяются на три класса: немедленные ранние (IE), ранние (E) и поздние (L), экспрессия генов управляется регуляторными каскадами. В целом, L-гены кодируют структурные белки, в то время как E и IE—неструктурные, такие, как ферменты, хотя есть несколько исключений. Среди структурных белков важной группой являются, по меньшей мере, восемь гликопротеинов, стимулирующих иммунный ответ и способствующих распространению вируса от клетки к клетке. VZV может распространяться двумя путями: 1) выход вирионов в суперкапсиде во внеклеточное про-

странство, что происходит преимущественно при пузырьковых повреждениях кожи, 2) распространение от клетки к клетке, для чего не требуется липидная оболочка вириона. Последний тип распространения наблюдается в клеточных культурах, при этом не происходит выхода вируса в супернатант. Полагают, что клеточно-ассоциированное распространение вируса также важно в ходе естественной инфекции, например, при диссеминации варицеллы в коже (через лейкоцит-ассоциированную вiremию). Во время латентной инфекции, в противоположность литической, ограниченная экспрессия генов ведет к формированию только малого количества вирусных белков. Исследования, проведенные на моделях с использованием животных, а также на сенсорных ганглиях человека, полученных при аутопсии, свидетельствуют, что, могут транскрибироваться по меньшей мере 7 открытых рамок считывания VZV—4, 21, 29, 40, 62, 63 и 66. Предположительно, во время латентной инфекции происходит блок экспрессии, который преодолевается при реактивации. В дальнейшем развивается литическая инфекция, приводящая к опоясывающему лишая. Такое развитие инфекции существенно отличается от развития инфекционного процесса, вызванного вирусом простого герпеса, у которого транскрибируются только ассоциированные с латентностью гены. Исходя из данных аутопсии, латентная VZV-инфекция развивается в сенсорных ганглиях у большинства лиц после перенесенной ветряной оспы, однако только у 15% развивается опоясывающий лишай.

Клинические черты ветряной оспы и опоясывающего лишая. VZV проникает в организм воздушно-капельным путем через слизистую дыхательных путей. Болезнь характеризуется относительно долгим инкубационным периодом, порядка 2-3 недель, что, вероятно, способствует успеху пассивной и активной иммунизации. В течение этого периода наблюдается, по меньшей мере, две фазы вiremии, завершающиеся распространением вируса по эпидермису вкупе с возникновением основных симптомов, таких, как лихорадка, недомогание, анорексия. VZV-инфекция эпидермальных кератиноцитов вызывает типичные везикулярные повреждения—ветряную оспу. Инфекция распространяется выходом вирусных частиц в воздух из интенсивно вскрывающихся пузырьков. Поэтому появление корочек на месте везикул означает окончание периода контагиозности. Потенциальная эпидемиологическая опасность лиц с ветряной оспой до развития пузырьков подразумевает наличие альтернативного пути выхода вируса на этом этапе, такого, как дыхательные пути, но этот путь

сложнее идентифицировать. Среди серьезных осложнений ветряной оспы—мозжечковая атаксия, энцефалит, бактериальная суперинфекция (особенно поражение кожи и легких). Одно время опасались, что осложнением варицеллы может быть синдром Рея, но это опасение развеялось с прекращением применения аспирина как антипиретика у детей. Ветряная оспа у взрослых сопровождается осложнениями в 25 раз чаще, чем у детей. Люди с ослабленным иммунитетом и новорожденные также подвержены высокому риску развития осложнений или фатального исхода основного заболевания. Калечащий, но редкий синдром врожденной ветряной оспы (представленный рубцами на коже, аномалиями конечностей, повреждениями мозга, недоразвитием глаз) встречается у 2% детей, рожденных женщинами, перенесшими ветряную оспу в первый или второй триместр беременности.

Опоясывающий лишай проявляется локализованной двусторонней болезненной везикулярной сыпью. Несколько недель спустя он может также осложняться постгерпетической невралгией—крайне болезненным состоянием, лечение которого мало эффективно. Лица с ослабленным иммунитетом могут переносить диссеминированный кожный и/или висцеральный зостер, иногда с фатальным исходом. Также описан опоясывающий лишай без сыпи. При этом заболевании в кожных покровах возникает распространяющаяся необъяснимая боль, ассоциированная с реактивацией VZV.

Иммунитет к вирусу ветряной оспы. Механизмы иммунитета к VZV сложны и не до конца ясны. Антитела появляются во время образования сыпи и персистируют многие годы. Исходя из опыта пассивной иммунизации (см. далее), кажется, что антитела играют роль в иммунитете к ветряной оспе, нейтрализующие антитела могут быть выявлены *in vitro*. Антитела направлены против гликопротеинов VZV, а также против нуклеокапсида и тегамента. Степень участия этих антител в предотвращении реактивации не установлена. Антитела можно выявить различными методами: ИФА, иммунофлюоресценцией, латекс-агглютинацией. ИФА является самым широко используемым методом, но часто он недостаточно чувствителен для оценки ответного ответа на иммунизацию. К тому же, некоторые иммуноферментные тест-системы характеризуются определенной неспецифичностью. Отсутствие высокочувствительных и специфичных методов оценки иммунитета к VZV обуславливает проблему оценки результата вакцинации против ветряной оспы. Согласно долгосрочным наблюдениям, количество антител, выявленных с

помощью ИФА на основе гликопротеинов, определяет невосприимчивость к вирусу ветряной оспы. Предполагается, что надежным критерием иммунности может служить уровень антител не менее 5 ед/мл по результатам гликопротеин-ИФА через шесть недель после вакцинации. Считается, что меньшее значение этого показателя наблюдается у лиц со слабым иммунным ответом с 3,5-кратно повышенным риском заболевания ветряной оспой. Необходим достоверный и общепринятый метод измерения уровня протективного иммунитета индивида против VZV. Единственный антительный тест, позволяющий оценить корреляцию между защитой от инфекции и специфическим титром антител—это иммунофлуоресцентный тест на основе мембранного антигена (FAMA), исследовательский тест, не получивший широкого распространения. В некоторых лабораториях при определении поствакцинального титра антител к VZV доказано эффективным считается латекс-агглютинационный тест, однако выявлена четкая корреляция этого теста и FAMA. Обзор различных антительных тестов, их преимуществ и недостатков представлен в таблице 1.

Таблица 1

Методы, используемые для определения титра антител к VZV

Тест	Комментарий
ИФА	В качестве антигенов используются экстракты клеток, инфицированных VZV. Доступно множество коммерческих тест-систем. Недостаточно высокая чувствительность и специфичность, низкая точность оценки титра антител, особенно после вакцинации. Могут быть автоматизированы, что полезно при массовом тестировании образцов сыворотки.
гликопротеин-ИФА	В качестве антигена используют гликопротеины VZV. Нет коммерчески доступных тест-систем. Используется для оценки уровня антител к VZV при исследованиях вакцин. Многие эксперты признают такие тесты гиперчувствительными. Уровень антител не менее 5 ед/мл по результатам гликопротеин-ИФА через шесть недель после вакцинации обратно коррелирует с риском заболевания ветряной оспой.
FAMA	В качестве антигена используются живые, нефиксированные клетки, инфицированные VZV. Нет коммерчески доступных тест-систем. Высокая корреляция титра 1:4 и выше с протекцией от ветряной оспы при последующем контакте с вирусом. Успешно применяется для оценки иммунности в небольших вакцинальных экспериментах на популяциях, представленных здоровыми людьми и лицами с ослабленным иммунитетом.
Латекс-агглютинация	В качестве антигена используются латексные частицы, покрытые VZV гликопротеинами. Высокая корреляция с результатами FAMA. Требуется опыт считывания агглютинации для интерпретации теста. Не автоматизирован.

Гуморальный иммунитет, как полагают, не столь важен для защиты организма, как клеточный, возможно потому, что вирус ветряной оспы во время активной инфекции преимущественно ассоциирован с клетками. Так, для детей с наследственным дефицитом клеточного иммунитета повышен риск развития осложнений ветряной оспы, а для детей с агаммаглобулинемией такого не наблюдается. Клеточный иммунитет к VZV можно определять различными тестами, включая пролиферацию лимфоцитов в ответ на VZV антиген, тест цитотоксичности, ELISPOT. Сейчас эти методы остаются инструментами исследователей, однако проводятся исследования корреляции результатов с данными клинической иммунологии, особенно у пациентов с высоким риском развития опоясывающего лишая.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика VZV-инфекции хорошо известна и доступна. VZV можно изолировать из везикулярных повреждений кожи при ветряной оспе и опоясывающем лишае, особенно в первые 1 или 2 дня после появления сыпи. Другой успешный диагностический подход—прямая иммунофлуоресценция и ПЦР. Не обладая высокой специфичностью, электронная микроскопия может быть крайне полезна для быстрой дифференциальной диагностики герпесвирусной и поксвирусной инфекций. Дикий тип и вакцинный штамм VZV могут быть дифференцированы молекулярными методами, которые также эффективны при обследовании пациентов с везикулярными высыпаниями, появившимися после вакцинации. В таблице 2 суммируется информация по диагностике VZV.

Антивирусная терапия. И ветряная оспа, и опоясывающий лишай лечатся ацикловиром, применяемым как перорально, так и внутривенно, в зависимости от тяжести заболевания. Опоясывающий лишай также может успешно лечиться перорально фамцикловиром и валацикловиром. Существует высокая корреляция между ранним началом лечения и эффективностью терапии. Антивирусная терапия ветряной оспы не предотвращает латентной VZV-инфекции.

Эпидемиология. Ветряная оспа в «довакцинную эпоху» была преимущественно болезнью детей моложе 10 лет, в то время как опоясывающий лишай оставался болезнью, в основном, лиц старше 50 лет. Среди не вакцинированного населения в умеренном климате за последние несколько лет наблюдалось увеличение частоты встречаемости заболевания ветряной оспой среди детей дошкольного возраста. Напротив, в тропиках налицо тенденция меньшей встречаемости ветряной оспы среди дошкольников, и, следовательно, увеличе-

Таблица 2

Диагностические тесты VZV инфекции

Тест	Комментарий
Культуральный	«Золотой стандарт» в диагностике. Для демонстрации цитопатического эффекта может потребоваться до одной недели. При исследовании везикулярной жидкости позитивный результат может быть получен только в первые несколько дней после высыпания. Для работы по изоляции вируса необходим опытный специалист.
Прямая иммунофлуоресценция	Доступны коммерческие наборы на основе моноклональных антител к гликопротеину Е (самому массовому), конъюгированные с флуоресцеином. Результаты анализа получают через несколько часов. Возможно проведение дифференциации между вирусом простого герпеса, VZV и поксвирусами.
ПЦР	Становится более доступным и эффективным для коммерческих лабораторий. Метод может быть использован для проведения диагностики на стадии образования корочек, когда культуральный метод уже не эффективен. Самый чувствительный метод. Может использоваться для исследования образцов спинномозговой жидкости, тогда как культуральный метод редко бывает положительным во время болезни. В специализированных лабораториях ПЦР может использоваться для дифференциации между диким типом и вакцинальным штаммом VZV.
Серология	Оценка методов определения IgG и IgM не проводилась.

ния доли восприимчивых людей среди взрослых. Наблюдается сезонная вариабельность заболеваемости ветряной оспой с подъемами в зимне-весенний период. Ветряная оспа—высоко контагиозное заболевание с долей клинических проявлений от 65 до 86% при контакте в домашних условиях с восприимчивыми субъектами. Почти каждый взрослый в США сегодня перенес ветряную оспу, хотя после введения вакцинации в 1995г. эта ситуация должна измениться. Несмотря на то, что доля осложнений среди здоровых детей невелика, предшествовавшая высокая заболеваемость обусловила значительные показатели заболеваемости и смертности от варицелла обусловленной патологии.

В «довакцинную эру» в США ежегодно регистрировалось около 4 миллионов случаев ветряной оспы, 100 из которых заканчивались летальным исходом (преимущественно среди здоровых, в целом, лиц, и несмотря на доступность антивирусной терапии), а в 11000 случаев—госпитализацией. Большинство случаев первичной VZV-инфекции протекали как клинически выраженное заболевание, но около 5% случаев—субклинически. Вторичное появление ветряной оспы нетипично для здоровых людей, хотя отдельные случаи были зарегистрированы. Приводятся данные, что в 1 из 500 случаев у лиц с перенесенной ветряной оспой в анамнезе при контакте с больным в домашних

условиях заболевание возникает вторично. Опоясывающий лишай—болезнь лиц преимущественно старше 50 лет и людей с ослабленным иммунитетом. Среди последних—реципиенты трансплантируемого костного мозга и дети ВИЧ-инфицированных родителей. Постгерпетическая невралгия наиболее часто поражает престарелых и людей с выраженным иммунодефицитом. Полагают, что угнетение клеточного иммунитета—главный фактор увеличения частоты возникновения опоясывающего лишая среди лиц старшего возраста, поскольку титр антител остается неизменным или даже может увеличиваться с возрастом. Недавно была постулирована связь с локальной травмой, но, кроме вышеупомянутых факторов, в настоящее время необычайно мало известно об эпидемиологии VZV.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8 ТИПА

24/154 Повышение количества CD4 у ВИЧ-инфицированных увеличивает интенсивность выделения вируса герпеса человека 8 типа со слюной.

Prevalence of human herpesvirus-8 salivary shedding in HIV increases with CD4 count.

M. Gandhi, D.M. Koelle, N. Ameli, P. Bacchetti, J.S. Greenspan, M. Navazesh, K. Anastos, K.M. Greenblatt

**J. Dent. Res. 2004; 83:639-643
PMID 15271974**

Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) является этиологическим агентом саркомы Капоши (СК)—заболевания, которое может принимать форму эпидемии среди ВИЧ-инфицированных. Слюна—единственный секрет, в котором возможно обнаружить ВГЧ-8, хотя причины выделения вируса со слюной остаются неясными. В настоящем эксперименте на наличие ДНК ВГЧ-8 с помощью метода ПЦР были исследованы образцы слюны (и других биологических жидкостей), полученные от 66 ВИЧ и ВГЧ-8-коинфицированных женщин без СК в анамнезе, в связи с чем можно было оценить прогностическое значение этого метода.

Количество CD4+ является значимым прогностическим признаком выделения ВГЧ-8 со слюной: отмечено увеличение количества ДНК вируса в слюне при повышенном числе CD4+. Вероятность выделения ВГЧ-8 со слюной при числе CD4+ более 350 клеток/мкл была в 63 раза выше, чем при числе CD4+ менее 350 клеток/мкл (95% ДИ, 1,3-3078). Эффект был выше в том случае, если анализ проводился при уровне CD4+ более 200 клеток/мкл.

Проведенное исследование подтверждает

потенциальную возможность передачи ВГЧ-8 на ранней стадии ВИЧ-инфекции, что позволяет разработать меры по профилактике инфицирования ВГЧ-8.

25/155 Распространенность, частота возникновения и корреляция ВГЧ-8/КСГВ инфекции и саркомы Капоши у реципиентов почки и печени.

Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients.

M. Andreoni, D. Goletti, P. Pezzotti, A. Pozzetto, P. Monini, L. Sarmati, F. Farchi, G. Tisone, A. Piazza, F. Pisani, M. Angelico, P. Leone, F. Citterio, B. Ensoli, G. Rezza
J. Infect., 2001, 43: 195-199

PMID: 11798259

Чтобы определить, отличается ли частота возникновения ВГЧ-8/КСГВ-инфекции и риск развития саркомы Капоши (СК) у реципиентов органов от типа трансплантата, авторы исследования подсчитали соотношение ВГЧ-8/КСГВ-сероконверсии и риска развития СК среди реципиентов печени и почки.

Методы. Исследуемая группа состояла из пациентов, добровольно согласившихся на участие в эксперименте (реципиентов почки и печени) двух трансплантационных центров Рима, Италия. У всех участников исследования были взяты парные образцы сывороток до и после трансплантации. Оценивалась распространенность ВГЧ-8/КСГВ-инфекции до трансплантации. Для определения факторов риска развития инфекции были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Подсчитывались индексы сероконверсии (т.е. скорость распространения) после трансплантации. Различия в скорости распространения определялись при помощи биномиального критерия для соотношений.

Результаты. Из 130 участников исследования 21 (16,1%) были серопозитивны к ВГЧ-8/КСГВ до трансплантации. Вероятность инфицирования среди женщин была выше, чем среди мужчин, однако зависимости от типа трансплантируемого органа обнаружено не было. Из 109 первоначально серонегативных пациентов у 13 (11,9%) после трансплантации были обнаружены антитела к ВГЧ-8/КСГВ. Частота развития ВГЧ-8/КСГВ-инфекции была выше в группе реципиентов печени. У четырех реципиентов почки после трансплантации развилась СК, но ни у одного реципиента печени СК не была зарегистрирована. Было отмечено, что риск развития СК выше у пациентов, имевших антитела к ВГЧ-8/КСГВ до трансплантации.

Заключение. Индекс сероконверсии ВГЧ-8/КСГВ у реципиентов печени выше, чем у реципиентов почки. Однако в группе реципиентов почки выше риск развития СК. В развитии СК, видимо, большую роль играет реактивация ВГЧ-8/КСГВ, чем первичное инфицирование.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

26/156 Лабораторные перспективы рутинной диагностики инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр: достижения за 35 лет.

Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years.

R.D. Hess

Journal of Clinical Microbiology, 2004, 42(8): 3381-3387

PMID: 15297472

В 1968 году установлено, что вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, HHV-4) является возбудителем, преимущественно, инфекционного мононуклеоза. Среди населения Западной Европы лишь около 5% взрослого населения не инфицировано ВЭБ. Хотя считается, что рутинная лабораторная диагностика первичной ВЭБ-инфекции не представляет трудностей, в предлагаемом миниобзоре изложены практические рекомендации по совершенствованию серологической диагностики ВЭБ-ассоциированного инфекционного мононуклеоза у иммунокомпетентных пациентов.

Стратегия диагностики

Спектр тестов на антитела (в дополнение к молекулярным и иммуногистохимическим методам) включает неспецифические тесты, в том числе широко известный тест для определения гетерофильных антител, а также разновидности ВЭБ-специфических тестов (с использованием различных субстратов, антигенов) с применением разнообразных методов и критериев интерпретации результатов (Таблица 1).

Стратегии диагностики различаются у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных лиц из-за различия в терапевтических подходах.

Так как для иммунокомпрометированных пациентов важно раннее и эффективное терапевтическое вмешательство, методы диагностики должны отвечать следующим критериям: ранняя детекция репликации ВЭБ и высокое положительное прогнозируемое значение, что делает возможным проведение «упреждающей» терапии. Дополнительно следует проводить мониторинг терапии. Поэтому

необходимо использовать методы прямой детекции возбудителя.

Напротив, у иммунокомпетентных лиц ключевой позицией диагностики ВЭБ инфекции является определение или исключение первичной и хронической латентной инфекции, вызываемой ВЭБ. Следовательно, серологические методы диагностики, несмотря на некоторую вариабельность их характеристик, являются предпочтительными и обеспечивают рациональные критерии для интерпретации результатов (Таблица 2).

Геном вируса содержит значительное число генов, кодирующих синтез различных структурных и неструктурных антигенов, наиболее важными для диагностики являются капсидные (VCA), ранние (EA) и нуклеарные (или ядерные) антигены (EBNA-1

и EBNA-2—два из шести известных в настоящее время нуклеарных антигенов. У иммунокомпетентных пациентов для диагностики ВЭБ инфекции на основании качественных серологических методов необходимым является выявление 3 серологических маркеров: VCA-IgG, VCA-IgM и EBNA-1-IgG. Такой подход позволяет определять стадию инфекционного процесса, исследуя один образец сыворотки крови. Антитела класса G к VCA антигену персистируют на протяжении всей жизни пациента, в то время как присутствие IgM носит транзиторный характер. К тому же эти антитела могут не выявляться у всех пациентов с первичной инфекцией (Таблица 3). В некоторых случаях в начале заболевания анти-VCA-IgM могут выявляться позже или одновременно с антителами класса G.

Таблица 1

Методы диагностики ВЭБ-инфекции

Метод	Вещество, антиген или субстрат	Комментарии
Серологические методы		
РИФ	Клеточные линии (последовательные поколения клеток, развившиеся из одной исходной клетки), например, P3HR-1, Raji	Классический метод; золотой стандарт; высоко специфичный; возможно определение стадии ВЭБ-инфекции при исследовании одного образца сыворотки
РСК	Лизат ВЭБ-трансформированных клеточных линий	Менее чувствительный и специфичный; широко не используется; невозможно определение стадии ВЭБ-инфекции при исследовании одного образца сыворотки
ИФА или хемилюминесценция с частицами, нагруженными антителами	Лизат ВЭБ-трансформированных клеточных линий; лизаты ВЭБ; комбинация лизатов и рекомбинантных белков; рекомбинантные белки; синтетические пептиды	Быстрый, высокочувствительный, возможность автоматизации; синтетические пептиды в качестве антигенов дают меньшую чувствительность и специфичность; возможно тестирование одного образца сыворотки
Блот-техники (Вестернблот или линейный блот)	Лизат ВЭБ-трансформированных клеточных линий; лизат ВЭБ; комбинация лизатов и рекомбинантных белков, рекомбинантные белки	Высоко специфичен; используется в основном как подтверждающий метод; возможно определение стадии ВЭБ-инфекции при исследовании одного образца сыворотки
Определение avidности IgG антител, РИФ и/или ИФА или Вестернблот анализ	Титрование антител в присутствии и в отсутствие повышенных концентраций мочевины или других хаотропных (денатурирующих) агентов	Достаточно специфичный метод, применяемый для подтверждения неопределенных результатов (Таблица 2)—антитела в острую фазу первичной ВЭБ-инфекции имеют низкую avidность
Определение гетерофильных антител	Антигены Пауля-Буннеля; бычьи эритроциты	Менее чувствительный и специфичный; у 10—50% детей в возрасте до 4 лет отсутствует синтез гетерофильных антител
Другие методы		
Изоляция вируса	Лимфобластные клеточные линии, выделенные из лимфоцитов больных ВЭБ-инфекцией	Постановка анализа только в условиях специализированной лаборатории; длительное время анализа (до 4—8 недель)
ПЦР	Лимфоциты, плазма, сыворотка, СМЖ, ткани	Считается методом выбора при ВЭБ-ассоциированном менингоэнцефалите (исследование СМЖ); используется для определения вирусной нагрузки и реактивации
Гибридизация in situ, ПЦР in situ	Опухолевые ткани (ткани опухоли); залитые в парафин образцы (срезы тканей)	Используется для детекции ВЭБ-ассоциированных опухолей
Вирусные антигены, иммуногистохимия и иммуноцитология	Опухолевые ткани (ткани опухоли); залитые в парафин образцы (срезы тканей)	Используется для детекции ВЭБ-ассоциированных опухолей

Таблица 2

**Интерпретация (state-of-the-art) серологических профилей
для специфической диагностики ВЭБ-инфекции**

Гетерофильные антитела	Атипичные лимфоциты	Анти-VCA-IgG	Анти-VCA-IgM	Анти-EBNA-1-IgG	Интерпретация
+ / -	+ / -	+	+	-	Острая инфекция
-	-	+	-	+	Хроническая латентная инфекция
-	-	-	-	-	Отсутствие инфекции
+ / -	+ / -	+	-	-	Неопределенный результат ¹
-	-	+	+	+	Неопределенный результат ¹
-	-	-	+	-	Неопределенный результат ¹
-	-	-	-	+	Недостовверный результат

¹—требуется дальнейшее тестирование, например, определение avidности VCA-IgG, применение Вестерн-блота или ПЦР.

Таблица 3

**Уровни распространенности антител в ранний период после клинических проявлений
у иммунокомпетентных больных с первичной ВЭБ-инфекцией на основе тестирования
одного образца сыворотки¹**

Антиген(ы)	Класс антител	Распространенность, %	Метод ³
Гетерофильные антитела	IgM	50 - 85 ²	Агглютинация, быстрый тест
Вирусный капсидный антиген (VCA)	IgG	98 - 100	РИФ, ИФА, Вестернблот ⁴
Вирусный капсидный антиген (VCA)	IgM	70 - 100	РИФ, ИФА, Вестернблот
Ядерный антиген 1 (EBNA-1)	IgG	0	РИФ, ИФА, Вестернблот
Ранний антиген (EA)	IgG	60 - 80	РИФ, ИФА, Вестернблот

¹—данные не опубликованы

²—в зависимости от возраста пациента

³—распространенность сильно зависит от метода исследования (РИФ, ИФА или Вестернблот), а также от используемых коммерческих тест-систем (от компании-производителя)

⁴—Вестернблот

Антитела к EBNA-1 продуцируются в более поздний период инфекционного процесса, в то время как анти-EBNA-2-IgG появляются раньше и могут присутствовать почти у 30% пациентов в период разгара заболевания. По мнению большинства исследователей анти-EBNA-1-IgG персистируют пожизненно, однако у некоторых лиц синтез этих ан-

тител не происходит. Пожизненная персистенция антител может также отсутствовать в условиях иммуносупрессии, когда происходит вторичная «потеря» антител. Таким образом, наличие анти-EBNA-1-IgG и отсутствие анти-EBNA-2-IgG позволяет окончательно исключить первичную инфекцию. Хотя некоторые исследователи используют методику опре-

деления уровней анти-EBNA-1-IgG и анти-EBNA-2-IgG для серодиагностики реактивации ВЭБ, подобная диагностика возможна только в условиях специализированной лаборатории, поскольку не существует коммерческих тест-систем для детекции анти-EBNA-2-IgG.

Ранние антигены обычно экспрессируются во время ранней фазы репликации. Антитела к EA классов G и A определяются у большинства пациентов в течение короткого времени после первичной инфекции, а также у лиц с хронической латентной инфекцией.

Анти-VCA-IgG и анти-VCA-IgM в отсутствие анти-EBNA-1-IgG, в основном, обнаруживаются у пациентов с первичной инфекцией. Напротив, хроническая латентная инфекция характеризуется наличием анти-VCA-IgG и анти-EBNA-1-IgG при отсутствии анти-VCA-IgM. Однако, интерпретация результатов серологических исследований осложняется тем, что у некоторых людей при первичной инфекции не образуются специфические анти-VCA-IgM, а у некоторых отмечается снижение уровня анти-EBNA-1-IgG (к их числу относятся лица, у которых нарушен синтез анти-EBNA-1-IgG, а также лица, у которых в силу различных обстоятельств произошла утрата этих антител, как, например, при иммуносупрессии) в течение нескольких месяцев, а иногда и лет, после первичной инфекции. Более того, в редких случаях IgM к VCA персистируют длительное время, даже в течение периода, когда продуцируются анти-EBNA-1-IgG.

Таким образом, у пациента с первичной инфекцией может наблюдаться серологический профиль, соответствующий хронической латентной инфекции, и наоборот. В этих случаях требуется проведение дальнейших диагностических исследований. Поскольку обнаружена слабая корреляция между наличием анти-EA-IgG (эти антитела обнаруживаются также у доноров крови) и фактом первичного инфицирования, их наличие не является ключевым в диагностике ВЭБ-инфекции.

Транзиторная иммуносупрессия у иммунокомпетентных лиц может приводить к реактивации ВЭБ, определение которой требует применения молекулярных тестов, таких как ПЦР-анализ. До настоящего времени во многих странах широко пропагандировалась экономическая целесообразность количественного определения антител к EA для диагностики реактивации ВЭБ. Однако антитела к EA также определяются и у клинически здоровых людей. Следовательно, определение антител к EA не позволяет проводить диагностику стадии ВЭБ-инфекции.

Методы диагностики

1. Определение гетерофильных антител

30 лет назад Пауль и Буннель первыми установили, что гетерофильные антитела класса M связаны с инфекционным мононуклеозом. Гетерофильные антитела образуются в результате ответа иммунной системы организма на другие вирусы, обладают перекрестной реактивностью и не являются специфическими к ВЭБ. Они образуются в результате поликлональной стимуляции, но обнаруживаются не только у больных мононуклеозом. Также их наличие может совпадать во времени с образованием специфических IgM. Гетерофильные антитела могут обнаруживаться у больных другими заболеваниями, а результаты анализа могут оставаться положительными от 6 до 12 месяцев. Коммерчески доступные агглютинационные тесты являются эффективными при исследовании сыворотки в острой фазе заболевания у 85-90% подростков или взрослых пациентов, и лишь у 50% детей в возрасте от 2 до 5 лет. В связи с этим могут быть получены высокие уровни ложно-отрицательных результатов, в то время как ложно-положительные регистрируются у 2-3% пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

2. ВЭБ-специфические серологические методы

К сожалению, ВЭБ-специфические серологические методы не являются стандартизованными, что может объясняться различными субстратами и антигенами, техникой постановки, использующимися в различных тестах. Интерпретация результатов достаточно сильно различается у разных производителей коммерческих тестов. В связи с этим можно выделить 3 «метода выбора» при рутинной диагностике ВЭБ-инфекции: иммунофлюоресценция, которая до сих пор является «золотым стандартом»; различные модификации ИФА; Вестернблот. Иммунофлюоресценция и ИФА часто используются в качестве скрининговых методов, а Вестернблот применяется, в основном, для подтверждения результатов. В настоящее время многие производители предлагают коммерческие диагностические тесты для детекции IgM и IgG к VCA-антигену, IgG к EBNA-1-антигену, IgG и IgA к EA.

2.1. Иммунофлюоресценция (РИФ)

Постановка РИФ обычно осуществляется с использованием ВЭБ-трансформированных В-клеточных линий, выделенных от больных лимфомой Беркита, таких как РЗНР-1 или клетки Raji. Спектр ВЭБ-специфических белков клеток Raji ограничивается только антигенами EBNA, особенно экспрессией EBNA-1 и EBNA-2 в ядре. Клетки Raji не

продуцируют VCA антиген. Обработка клеток Raji йододезоксиуридином индуцирует экспрессию EA в небольших количествах. Для определения ВЭБ-неспецифической клеточной кросс-реактивности используют третью клеточную линию (BJAB).

2.2. ИФА

Традиционно используемым в серодиагностике является VCA-антиген, и первыми ВЭБ-специфическими диагностикумами были тест-системы, основанные на РИФ. По этой причине большинство производимых тест-систем калибруются по иммунофлюоресцентному тесту, то есть РИФ используется в этом случае как референс-метод. Для детекции антител к VCA используются различные антигены: нативные, очищенные, рекомбинантные, смеси антигенов, синтетические пептиды, повторяющие либо полную последовательность нуклеотидов в ДНК, либо ее фрагменты. Это характерно и для определения антител к EBNA-1. Среди большинства производителей, использующих в настоящее время полные рекомбинантные пептидные последовательности, только один производитель использует синтетические пептиды, и один—технологии полного воспроизведения последовательности протеинов EBNA-1, основанную на участке глицин-аланина без глицин-аланин-кополимера. Используя N-концевой участок EBNA-1 протеина, Linde с соавт. смогли обнаружить антитела на 7 день после первичного инфицирования, в то время как традиционный иммунофлюоресцентный анализ позволяет выявлять EBNA-1-IgG на 4-6 неделе после клинической манифестации заболевания. Поскольку РИФ традиционно применялась в качестве референс-метода, производители ИФА-диагностикумов для выявления антител к EBNA-1 стремятся скорректировать значение cut-off в соответствии со значением cut-off в РИФ, модулируя, таким образом, чувствительность тестов. Принципиально, при обнаружении антител к EBNA-1 ИФА должен иметь более высокую чувствительность (возможность более ранней детекции антител) по сравнению с РИФ, в то время как чувствительность ИФА при выявлении антител к VCA (IgG, IgM) может либо быть аналогичной, либо также превышать чувствительность РИФ. Одна из компаний-производителей создала тест для одновременного выявления специфических антител классов G и M ко всем антигенам ВЭБ (EA, VCA, EBNA). Такой тест может быть полезен для определения общей распространенности антител к ВЭБ среди населения (тест позволяет определять антитела и в СМЖ), однако является малопригодным для диагностики стадии заболевания. Данный тест показал также приемлемую чувствительность при диагностике

первичной инфекции у больных с различными иммунологическими состояниями (ревматоидные поражения, перекрестная реактивность с ЦМВИ), однако его специфичность оставляет желать лучшего.

2.3. Вестернблот

Различные модификации Вестернблота традиционно используются для подтверждения результатов, полученных в скрининговых тестах. Примерами являются классические лизатные иммуноблоты (с ВЭБ-трансформированными клетками), линейные блоты, созданные на рекомбинантных антигенах, таких как p72 (EBNA-1), p18 (VCA), p23 (VCA), p54 (EA), p138 (EA). VCA-антиген p18 считается маркером, заменяющим антиген EBNA-1 при недостаточном образовании анти-EBNA-1-IgG, поскольку IgG к p18 в основном продуцируются на поздней стадии инфекции. Однако различные модификации Вестернблота не стандартизированы по многим позициям, таким как: буферный раствор (ионная сила является определяющим фактором для исключения аутоиммунных перекрестных реакций), лизаты клеток, комбинации используемых рекомбинантных антигенов. Вестернблот позволяет одновременно выявлять антитела ко многим антигенам ВЭБ, что делает интерпретацию результатов (следовательно, и диагностику стадии заболевания) более простой и удобной и оправдывает использование данного метода диагностики в качестве подтверждающего.

3. Определение avidности антител

Тест-системы для определения avidности анти-VCA-IgG (как дополнительный метод диагностики) позволяют дифференцировать первичную инфекцию от хронической латентной инфекции в случае отсутствия анти-VCA-IgG, а также при длительной персистенции анти-VCA-IgM. При формировании иммунного ответа происходит селекция высокоавидных антител, таким образом, степень «созревания» IgG in vivo можно измерить путем определения avidности in vitro. В начале иммунного ответа образуются низкоавидные IgG. Далее в течение некоторого времени происходят соматические гипермутации в ДНК-кодирующем регионе IgG и клоны В-лимфоцитов продуцируют IgG с более высокой avidностью. Этот процесс называется «созреванием» антител. Кинетика созревания может варьировать у разных людей, хотя процесс должен завершиться в течение нескольких недель после первичной инфекции. Измерение avidности проводится либо с помощью ИФА, либо с помощью иммунофлюоресценции или Вестернблота.

Какой метод выбрать?

Одни исследователи считают ИФА более чувствительным методом, чем иммунофлюоресценция, другие считают их аналогичными по чувстви-

тельности. Начиная с середины 1980-х годов, результаты иммуноферментных тестов первого поколения хорошо коррелировали с результатами иммунофлюоресцентных тестов, основанных на очищенных протеинах (в качестве антигенов). Технические характеристики ИФА зависят от природы и способа получения антигенов. Этим же объясняются и различия между ИФА и иммунофлюоресценцией (обусловленные различием в антигенах, методиках фиксации, интерпретации результатов). ИФА является менее специфичным методом, чем иммунофлюоресценция из-за возможных неспецифических перекрестных реакций. Иммунофлюоресцентный метод является более трудоемким и требует наличия опытного, хорошо обученного персонала, тогда как ИФА методически прост в постановке и не требует специального оборудования.

Поскольку тест-системы для диагностики ВЭБ-инфекции пока еще остаются нестандартизированными, необходимо создание национальных и интернациональных квалификационных (аттестационных) программ. Альтернативой или дополнением к этому инструменту контроля качества может служить использование коммерчески доступных охарактеризованных референсных стандартных панелей, например, anti-EBV mixed titer performance panel (Boston Biomedica Inc., West Bridgewater, Mass.)—единственный коммерческий продукт для «внутренней» валидации тестов в условиях лаборатории. Данная панель содержит 25 образцов, охарактеризованных на семи предприятиях с помощью различных методов (ИФА, иммунофлюоресценция, латекс-агглютинация и гемагглютинация).

У иммунокомпрометированных пациентов использование серологических методов нецелесообразно из-за нарушения продукции антител. На интерпретацию результатов тестов у этой группы пациентов влияют назначение препаратов иммуноглобулинов, динамика заболевания, особенности продукции антител. Даже результаты количественного определения антител у пациентов с посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями отличаются высокой вариабельностью, что ограничивает использование данной методики для диагностики и прогноза в этой группе больных. На сегодняшний день надежным маркером у иммуносупрессивных больных является определение вирусной нагрузки методом ПЦР. Было показано, что данный метод является ценным диагностическим инструментом при идентификации пациентов группы риска развития ВЭБ-ассоциированных заболеваний. Однако из-за особенностей патогенеза ВЭБ-ассоциированных заболеваний у некоторых пациентов может наблюдаться

интенсивная репликация ВЭБ без прогрессирования заболевания. В то же время может быть и обратная ситуация, когда прогрессирование заболевания совершенно не связано с активностью репликации ВЭБ. Следовательно, высокая вирусная нагрузка не является абсолютным показателем ВЭБ-ассоциированного заболевания, и отрицательный результат ПЦР не исключает ее наличия. В настоящее время обсуждается вопрос о том, какой биоматериал должен использоваться для определения вирусной нагрузки: сыворотка (плазма) крови или лейкоциты.

Некоторые исследователи рекомендуют определение анти-ЕА вместо ПЦР для диагностики реактивации ВЭБ. Члены Германского общества вирусологов и Германской ассоциации по контролю за вирусными заболеваниями недавно (март 2004 г.) разработали руководство по диагностике ВЭБ-инфекции и рекомендуют определение анти-VCA-IgM и анти-VCA-IgG, а также анти-EBNA-1-IgG для рутинной диагностики. Несмотря на это, определение реактивации ВЭБ следует проводить с использованием молекулярно-биологических методов.

Интерпретация

Интерпретация результатов серологических тестов позволяет определять стадию ВЭБ-инфекции (Таблица 2). У иммунокомпетентных людей корректными являются лишь три варианта диагноза: первичная или острая инфекция—случай мононуклеоза; хроническая латентная инфекция (исключающая мононуклеоз); отсутствие ВЭБ-специфических антител, означающее восприимчивость данного человека к ВЭБ.

В клинической практике около 70% образцов сывороток отбираются у пациентов с хронической латентной инфекцией, поскольку уровень серопозитивности среди лиц старшего возраста достигает 95-100%. Положительный результат на IgG антитела к VCA и EBNA-1 (при отсутствии анти-VCA-IgM) подтверждает наличие хронической латентной инфекции. Отрицательный результат на все вышеперечисленные маркеры свидетельствует о том, что человек является восприимчивым к ВЭБ. Если же результаты на анти-VCA-IgM и анти-VCA-IgG положительны, а на анти-EBNA-1-IgG отрицательны, пациенту может быть выставлен диагноз первичной (или острой) инфекции. В случаях, когда позитивным является только результат на анти-VCA-IgG, или когда одновременно выявляются все три маркера для постановки диагноза необходимо дальнейшее тестирование: определение авидности, применение Вестернблота или ПЦР.

Интерпретация результатов, полученных с помощью коммерческих тест-систем, различается при

«изолированном» определении IgG к VCA и при одновременном определении VCA-IgG, VCA-IgM, EBNA-1-IgG. Изолированно результаты на анти-VCA-IgG большинство производителей тест-систем интерпретирует как «первичная» или «острая инфекция», или «первичная инфекция, выздоровление». При одновременном определении всех маркеров могут предлагаться следующие варианты заключений: «недавняя инфекция», «первичная инфекция, транзитная фаза или выздоровление» или «хроническая латентная инфекция, персистенция IgM». Данные варианты заключений не коррелируют с инфекционным мононуклеозом, и они не соответствуют критериям современной диагностики ВЭБ-инфекции. Такое многообразие вариантов диагнозов при определении всех трех маркеров нежелательно, так как серологическую картину трудно интерпретировать. Gartner и соавт. полагают, что подобная ситуация возможна у пациента с первичной инфекцией в случае длительной персистенции VCA-IgM, либо во время реактивации ВЭБ, когда уровни VCA-IgM вновь увеличиваются. Тем не менее, во всех случаях требуется дальнейшее тестирование (определение авидности, применение Вестернблота или ПЦР) или определение гетерофильных антител, а также атипичных лимфоцитов. В дополнение к этому, производители тест-систем на основе РИФ, использующие клетки Рэя для определения EBNA, должны учитывать, что клетки Рэя продуцируют и EBNA-1, и EBNA-2, которые не могут дифференцироваться в ИФА. IgG к EBNA-2 (в отличие от антител к EBNA-1) обычно наблюдаются в раннюю фазу инфекции.

Производители диагностикомов на основе РИФ используют ВЭБ-трансформированные клетки и основывают свою интерпретацию результатов анализов на обнаружении IgG или IgM к неспецифическим белкам ВЭБ. Ни один из этих тестов не позволяет диагностировать стадию заболевания. Поэтапная детекция антител к ВЭБ требует надежных тест-систем для диагностики ВЭБ-инфекции, основанных (предпочтительно) на использовании одного образца сыворотки крови.

27/157 Инфекция центральной нервной системы, вызываемая вирусами Эпштейна-Барр и ВГЧ- 8.

Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system.

A. Volpi

Herpes,

2004, 11(2): 120A-127A

PMID: 15319099

При создании руководства для улучшения суще-

ствующей практики ведения пациентов с герпетическими поражениями ЦНС, в рамках Международного форума по лечению герпеса (International Herpes Management Forum—IHMF) проведено изучение заболеваний, обусловленных ВЭБ и ВГЧ-8. ВЭБ оказался ассоциирован с рядом патологий ЦНС, таких как менингит, энцефалит и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ). Патогенез ВЭБ-ассоциированных заболеваний до конца не изучен, однако он может быть обусловлен непосредственной инвазией вируса в клетки ЦНС. В соответствии с альтернативной гипотезой повреждение может быть иммунологически опосредовано инфильтрацией цитотоксических CD8+ лимфоцитов в нервную ткань или осаждением комплексов «антиген-антитело». Для диагностики ВЭБ-инфекции ЦНС Международный форум по лечению герпеса рекомендует использовать ПЦР для выявления ДНК ВЭБ в СМЖ, однако чувствительность и специфичность данного метода до конца не изучены. Диагностическая ценность метода ПЦР в рассматриваемом контексте может быть ограничена, поскольку ДНК ВЭБ часто определяется у больных без выраженных неврологических симптомов. Применение противовирусной терапии не показало клинической эффективности при лечении ВЭБ-ассоциированных поражений ЦНС. Осложнения со стороны ЦНС при инфекции ВГЧ-8 являются редкими; но с этим вирусом связывают развитие деменции при СПИДе, амиотрофического латерального склероза и первичной лимфомы ЦНС. Однако следует отметить, что данные утверждения нуждаются в дополнительных доказательствах.

28/158 Определение специфических IgA и авидности IgG при активной ЦМВ, ВЭБ, ВПГ и ВГЧ-6 инфекции. Адаптация коммерческого теста.

Behaviour of IgG antibody avidity for the antigen and of IgA antibody in active cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus 6 infections. Adaptation of commercial test.

J. Gutierrez, M. Rodriguez, M.C. Maroto, G. Piedrola, J. Peiron

Journal of Infection,

1997, 35 (1): 25-30

PMID: 9279720

Целью настоящего исследования было определение клинической ценности метода детекции специфических IgA и авидности IgG к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр и ВГЧ-6 для диагностики активной стадии инфекции и первичного инфицирования, соответ-

ственно. Тест для определения авидности с пороговой величиной 55% для диагностики первичной инфекции показал чувствительность 97%, в то время как тест на IgA—только 64%. Специфичность данных тестов составила 100 и 82%, соответственно; положительное прогнозируемое значение—100 и 76%; отрицательное прогнозируемое значение—96 и 72%, соответственно.

29/159 Авидность ВЭБ-специфических IgG к VCA-антигену: дифференциация между первичной недавней инфекцией, хронической латентной инфекцией и реактивацией.

Avidity of EBV VCA-specific IgG antibodies: distinction between recent primary infection, past infection and reactivation.

J.J. Gray

Journal of Virological Methods,

1995, 52: 95-104

PMID: 7769043

Для определения VCA IgG в 100 образцах сывороток реципиентов трансплантированных органов и иммунокомпетентных лиц были использованы два теста: коммерческая иммуноферментная тест-система и созданный исследователями собственный ИФТ для детекции IgG к капсидному антигену. Авидность IgG к VCA антигену ВЭБ определялась с помощью РИФ и ИФА с использованием раствора 8 М мочевины в качестве денатурирующего агента для удаления низкоавидных антител. Образцы сывороток были получены от пациентов с предварительно подтвержденным (результатами ВЭБ-специфических серологических тестов) диагнозом первичной ВЭБ-инфекции, реактивацией латентной инфекции или хронической латентной инфекцией.

В результате проведенного исследования установлено, что авидность антител была низкой в образцах сывороток пациентов с недавней ВЭБ-инфекцией, и высокой—в образцах сывороток крови пациентов с хронической латентной инфекцией или реактивацией латентной инфекции. Было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$) между величинами снижения значений оптической плотности после обработки раствором 8 М мочевины в образцах сывороток крови пациентов с недавней инфекции по сравнению с образцами сывороток крови пациентов с хронической латентной инфекцией или реактивацией латентной инфекции.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

30/160 Роль материнского иммунитета в предотвращении врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection.

K.B. Fowler, S. Stagno, R.F. Pass

JAMA,

2003, 289(8): 1008-1011

PMID: 12597753

Необходимость создания вакцины для предотвращения ЦМВИ подтверждается тем фактом, что в настоящее время достоверно не установлен защитный эффект материнского иммунитета по отношению к плоду. Цель настоящей работы—определить, действительно ли наличие материнских антител к ЦМВ значительно снижает риск развития врожденной ЦМВИ при последующей беременности.

В когортном исследовании под наблюдением находились неоднократно рожавшие женщины (3461 чел.) в период с 1993 по 1998 гг. из популяции с высоким уровнем врожденной ЦМВИ; был проведен скрининг всех новорожденных детей этих женщин на врожденную ЦМВИ. На наличие антител к ЦМВ были исследованы также образцы пуповинной крови, полученные во время предыдущих родов. Изучалась взаимосвязь частоты врожденной ЦМВИ и иммунного статуса, возраста, расовой принадлежности матери, количества родов в анамнезе и социально-экономического положения.

Результаты. Из 604 новорожденных от серонегативных матерей, врожденная ЦМВИ выявлена у 18 (3,0%). Напротив, из 2857 детей, рожденных от серопозитивных матерей, врожденная ЦМВИ диагностирована лишь у 29 (1,0%). Установлены два фактора, обеспечивающих наиболее выраженный протективный эффект в отношении врожденной ЦМВИ: наличие иммунитета у матери (уточненный коэффициент риска 0,31; 95% ДИ; 0,17—0,58) и возраст матери 25 лет и старше (уточненный коэффициент риска 0,19; 95% ДИ; 0,07—0,49). Другие факторы не коррелировали со снижением риска развития врожденной ЦМВИ.

Заключение. Естественный иммунитет на 69% снижает риск развития врожденной ЦМВИ при последующих беременностях.

31/161 Врожденная цитомегаловирусная инфекция—связь между вирусной нагрузкой в грудном возрасте и нарушениями (потерей) слуха.

Congenital cytomegalovirus infection:

association between virus burden in infancy and hearing loss.**S.B. Boppana, K.B. Fowler, R.F. Pass, L.B. Rivera, R.D. Bradford, F.D. Lakeman, W.J. Britt****J. Pediatr., 2005, 146: 817-823****PMID: 15973325**

Цель работы. Определение связи между вирусной нагрузкой и нарушениями слуха у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

В исследование были включены дети (n=76) с врожденной ЦМВИ, диагностированной в ходе неонатального вирусологического скрининга. Анализировалось количественное содержание ЦМВ в образцах мочи новорожденных. Также были получены образцы периферической крови от 75 младенцев, количественный анализ вирусной ДНК в них проводился методом ПЦР (real-time).

Результаты. У младенцев с клиническими признаками врожденной ЦМВИ выявлено более высокое содержание ЦМВ в моче (p=0,005) и ДНК ЦМВ в периферической крови (p=0,001), чем у детей с бессимптомной ЦМВИ.

У 8 детей с симптомами врожденной ЦМВИ и у 4 детей с бессимптомной формой инфекции диагностированы нарушения слуха. У детей с бессимптомной ЦМВИ и нарушениями слуха определялись более высокие показатели содержания ЦМВ в моче (p=0,03) и вирусной нагрузки в периферической крови (p=0,02), чем у нормально слышащих детей.

Дети с содержанием ЦМВ в моче менее 5×10^3 рфу/мл и количеством вирусной ДНК в периферической крови менее 1×10^4 копий/мл имели меньший риск развития патологии слуха.

Заключение. Установлено, что высокие показатели содержания ЦМВ в моче и ДНК ЦМВ в периферической крови в неонатальном возрасте у детей с бессимптомной формой врожденной ЦМВИ являются факторами риска развития нарушений слуха.

32/162 Врожденная цитомегаловирусная инфекция при инфицировании в первом триместре беременности: симптомы при рождении и исходы заболевания.**Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome.****R.F. Pass, K.B. Fowler, S.B. Boppana, W.J. Britt, S. Stagno****Journal of Clinical Virology, 2006, 35(2): 216-220****PMID: 16368262**

Зависимость между сроком беременности, на котором произошло инфицирование женщины цитомегаловирусом, и исходом заболевания изучена недостаточно, поскольку обычно не известно точное время инфицирования.

Цель исследования—установить, какова вероятность развития у будущего ребенка врожденной ЦМВИ с поражением ЦНС, если первичное инфицирование беременной произошло на ранних сроках (в 1 триместре), по сравнению с инфицированием на более поздних сроках беременности.

Исследовались образцы сывороток крови, полученные во время беременности у матерей, чьим детям при рождении был выставлен диагноз врожденной ЦМВИ. На основании результатов серологического тестирования на наличие/отсутствие антител классов М и G к ЦМВ все беременные с ЦМВИ были подразделены на 2 категории: инфицированных в первый триместр (ранее 13 недель) и инфицированных в более поздние сроки. Исход врожденной ЦМВИ оценивался при последующем наблюдении детей, разделенных на две группы в зависимости от времени инфицирования их матерей.

Нейросенсорная тугоухость была обнаружена у 8 из 34 детей (24%), чьи матери были инфицированы в 1 триместре. В группе сравнения—у 1 ребенка из 40 (2,5%); значение относительного риска (ОР) составило 9,6 (p=0,01). С учетом всех других клинических проявлений патологии ЦНС (потеря слуха, психическая ретардация, церебральный паралич, припадки, хориоретинит) в первой группе пораженными оказались 11 из 34 (32%) детей по сравнению с 6 из 40 (15%) детей второй группы (p=0,07, ОР 2,2). Все дети из второй группы имели не более одного отклонения со стороны ЦНС, в первой группе таких детей было 12% (p=0,04).

Вывод. Вероятность возникновения нарушений со стороны ЦНС у детей с врожденной ЦМВИ выше в случае инфицирования матери в первом триместре беременности по сравнению с детьми, чьи матери были инфицированы в более поздние сроки. При этом одним из наиболее частых и ведущих клинических проявлений является нейросенсорная тугоухость. Однако, даже при условии инфицирования женщины в более поздние сроки беременности, существует некоторый риск развития патологии ЦНС у детей в старшем возрасте.

33/163 Простое мытье рук снижает заболеваемость врожденной ЦМВИ.**Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic.**

M.J. Cannon, K.F. Davis
BMC Public Health,
2005, 5(70):
PMID: 15967030

Ежегодно в США по оценкам специалистов рождается 40000 детей с врожденной ЦМВИ, являющейся причиной 400 случаев летальных исходов. Среди выживших детей приблизительно у 8000 человек развивается хроническая патология (например, потеря слуха или зрения, психическая ретардация). В целом, детей, страдающих серьезными ЦМВ обусловленными заболеваниями, насчитывается больше, чем страдающих такими хорошо известными врожденными патологиями, как синдром Дауна, фетальный алкогольный синдром (алкогольный синдром плода) и неполное закрытие позвоночного канала (*spina bifida*).

Необходимость проведения профилактики врожденной ЦМВИ обусловлена не только увеличением распространенности и многообразием клинических проявлений, но также еще и тем, что существующие молекулярно-биологические характеристики вируса и эпидемиологические особенности инфекции предполагают расширение возможностей для снижения риска передачи возбудителя. Так как при тесном контакте с детьми ведущими факторами передачи вируса беременным являются моча и слюна, то, очевидно, что соблюдение правил личной гигиены, в частности, тщательное мытье рук, может снизить риск инфицирования ЦМВ. Многие эксперты сходятся во мнении, что эти меры являются достаточно эффективными (при условии постоянного соблюдения), и Американская коллегия акушеров и гинекологов рекомендует врачам проводить консультирование беременных по вопросам профилактики ЦМВИ, информируя их о важности соблюдения мер личной гигиены. Однако сомнения в эффективности предлагаемой системы мероприятий (будут ли женщины постоянно соблюдать эти требования) приводят к тому, что медицинские и общественные организации неохотно воспринимают и реализуют подобную практику первичной профилактики ЦМВИ. Последние опубликованные данные свидетельствуют об эффективности гигиенических профилактических мероприятий, но этих сведений пока мало. Тем не менее, очевидным является тот факт, что подобные просветительские и обучающие программы успешно применяются для профилактики других инфекционных заболеваний с аналогичным механизмом передачи возбудителя, что позволяет предположить их высокую эффективность и в случае ЦМВИ. До тех пор, пока вакцина против ЦМВИ не станет широко доступной, необходимо просвещение

женщин по вопросам профилактики врожденной ЦМВИ через подобные образовательные программы.

В настоящее время в США четкая организация и практическое осуществление профилактики врожденной ЦМВИ могут привести к сокращению числа патологий (в том числе врожденных дефектов и нарушений развития) и улучшению состояния здоровья детского населения. Поэтому, для уменьшения риска инфицирования ЦМВ во время беременности важно проведение медико-профилактической работы среди женщин фертильного возраста. Необходимо также проведение исследований по определению и оценке эффективности образовательных программ.

Гигиенические рекомендации по снижению риска ЦМВИ у беременных или планирующих беременность женщин:

- * Тщательно мойте руки с мылом теплой водой после таких действий как:
 - смена пеленок;
 - кормление или купание ребенка;
 - обработка носа ребенка при насморке;
 - контакт с детскими игрушками.
- * Не пользуйтесь общей посудой и столовыми приборами, не ешьте из одной тарелки.
- * Пользуйтесь только индивидуальными зубными щетками.
- * Не целуйте ребенка в губы.
- * Не пользуйтесь общими мочалками и полотенцами.
- * Мойте игрушки, кухонные столы и другие поверхности, на которые может попадать слюна или моча.

Во время контакта (общения) с маленькими детьми женщина должна предполагать, что они потенциально могут выделять ЦМВ со слюной и мочой.

34/164 Авидность иммуноглобулинов класса G к цитомегаловирусу у беременных женщин с риском развития врожденной ЦМВИ.

Anticytomegalovirus (anti-CMV) immunoglobulin G avidity in identification of pregnant women at risk of transmitting congenital CMV infection.

MT. Lazzarotto, P. Spezzacatena, S. Varani, L. Gabrielly, P. Pradelli, B. Guerra, M.P. Landini
Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology,
1999, 6(1): 127-129
PMID: 9874675

Врожденная ЦМВИ является ведущей среди других врожденных инфекций вирусной этиологии

в развитых странах и встречается в 1% случаев родоразрешений, закончившихся рождением живого ребенка. При развитии первичной ЦМВИ во время беременности инфицирование плода происходит в 40% случаев, в то время как у женщин, серопозитивных на момент наступления беременности, лишь в 0,5% случаев.

Диагностика первичной ЦМВИ у иммунокомпетентных лиц осуществляется серологическими методами. Антитела класса М к ЦМВ являются специфическими маркерами текущей или недавней инфекции, однако они не могут служить показателем первичной инфекции, так как часто продуцируются и в случае активации инфекции или реинфекции. Для идентификации первичной инфекции существует другой эффективный серологический метод—определение авидности IgG.

В данном исследовании приняли участие 76 беременных, отнесенных к группе риска по внутриутробной ЦМВИ и 20 беременных, не имеющих риска развития врожденной ЦМВИ (контрольная группа). Образцы сывороток крови были взяты в период между 6 и 18 неделями беременности (в среднем, на 13,6 неделе). У всех женщин были проведены пренатальная диагностика (исследование образцов амниотической жидкости методом ПЦР) и мониторинг исходов беременности. Наличие риска врожденной ЦМВИ оценивалось по факту сероконверсии в 1 триместре (15 человек) или по обнаружению специфических анти-ЦМВ-IgM (61 человек). Диагноз врожденной ЦМВИ у новорожденных подтверждался результатами лабораторного исследования, основанного на выделении вируса из мочи или слюны на первой неделе жизни. Определение авидности проводилось с использованием коммерческого теста (Cytomegalovirus IgG avidity EIA WELL; RADIM, Рома, Италия). Результаты теста авторами подразделялись на: низкий ИА, умеренный ИА и высокий ИА (точные значения пороговых величин, в зависимости от которых проводилась группировка, не приведены).

Авидность анти-ЦМВ-IgG была определена в 70 образцах сывороток крови, взятых у 76 женщин из группы риска.

В 6 случаях результат теста на IgG был отрицательным. У 1 из 6 пациенток диагностирована врожденная гипогаммаглобулинемия, и отмечен позитивный результат ПЦР при исследовании амниотической жидкости. В результате беременность была прервана по решению женщины. У остальных пяти пациенток родились дети без симптомов врожденной ЦМВИ.

Образцы сывороток, полученные от оставшихся 70 женщин, были классифицированы на 3 группы в

зависимости от ИА: низкий (38 образцов), умеренный (6 образцов) и высокий (26 образцов). У 17 из 38 пациенток, у которых были выявлены низкоавидные антитела, обнаружена вирусная ДНК в амниотической жидкости. 13 из 17 женщин решили не прерывать беременность; у 6 новорожденных был выделен ЦМВ (в 4 случаях инфекция протекала бессимптомно, в 2—с клинической симптоматикой). У 4 женщин беременность была прервана—во всех случаях у плода выявлена диссеминированная ЦМВИ.

У 2 из 6 женщин (с умеренными значениями ИА антител в сыворотках) выделена ДНК вируса из амниотической жидкости. У обеих беременность завершилась рождением неинфицированных детей.

У 3 из 26 женщин (с высоким значением ИА антител) получен положительный результат в ПЦР. Во всех случаях беременность была продолжена, и родились дети без врожденной ЦМВИ.

На более поздних сроках беременности (одновременно с проведением амниоцентеза на 21—23 неделе) у этих же 76 женщин повторно исследовались образцы сывороток крови с целью определения ИА. У 6 пациенток (с IgG-негативными результатами при первоначальном исследовании сывороток) антитела класса G не определялись и во втором исследовании. Все 6 женщин были IgM позитивны, у одной вирус выделялся с мочой. В 4 случаях наличие антител не подтвердилось в иммуноблоте, предполагая, таким образом, ложнопозитивные результаты. В остальных двух IgM-позитивных случаях объяснений наблюдаемой задержке IgG-ответа не нашлось.

Из 38 женщин, имевших низкоавидные антитела, при повторном исследовании аналогичные результаты отмечались у 32 (84%). У остальных шести ИА сместился в диапазон умеренных или высоких значений. У 6 из 32 (19%) женщин с повторившимися низкими значениями ИА произошло инфицирование плода. Среди 6 женщин с умеренным значением ИА и 32—с высоким значением ИА внутриутробное инфицирование выявлено в 1 и 3 случаях, соответственно.

У 20 беременных, которым при наличии генетических показаний был выполнен амниоцентез, также проводилось определение авидности специфических IgG антител к ЦМВ. Во всех 20 образцах сывороток ИА превышал 60%, результаты анализа амниотической жидкости с помощью ПЦР были отрицательными; не было диагностировано ни одного случая врожденной ЦМВИ. Эти данные позволили рассчитать чувствительность, специфичность, ППЗ и ОПЗ тест-системы для определения авидности (Таблица).

Таблица

Значения индекса avidности анти-ЦМВ-IgG в разные сроки беременности в зависимости от результатов пренатального исследования амниотической жидкости с помощью ПЦР и исходов беременности

Значения ИА	n	Число позитивных в ПЦР случаев	Число случаев инфицирования плода или новорожденного	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
Женщины группы риска после 16-18 недель беременности				100	57,5	26,3	100
Низкий	38	17	10				
Умеренный	6	2	0				
Высокий	26	3	0				
Не определяли	6	1	0				
Во время проведения амниоцентеза (21-23 неделя)				60	60,6	18,8	90,9
Низкий	32	12	6				
Умеренный	6	3	1				
Высокий	32	7	3				
Не определяли	6	1	0				
Группа контроля							
Высокий (IgM негативные)	20	0	0				

Ценность настоящего исследования заключается в том, что определение avidности антител на ранних сроках беременности (не позднее 18 недель) позволяет выявлять женщин с риском инфицирования плода. Более того, если определение avidности проводится в более поздние сроки, то у 60% женщин, у которых произойдет инфицирование плода, все еще определяются низкоавидные антитела.

Вызывает интерес также тот факт, что ПЦР позволил выявить вирусную ДНК в амниотической жидкости у 17 из 76 женщин, но лишь в 10 случаях была диагностирована врожденная ЦМВИ у плода или новорожденного. Вероятно, это обусловлено высокой чувствительностью данного метода, позволяющего определять настолько малую вирусную нагрузку, которая не вызывает патологии плода. Эти результаты согласуются с уже имеющимися опубликованными данными. Для подтверждения этой гипотезы в настоящее время проводятся исследования с применением количественной ПЦР.

В заключении следует отметить, что раннее определение avidности IgG к ЦМВ является ценным диагностическим инструментом при идентификации группы IgM-позитивных беременных женщин, нуждающихся в пренатальной диагностике.

**35/165 ToRCH инфекции у женщин с отягощенным акушерским анамнезом—пилотное изучение в регионе Кумаон (Индия).
ToRCH infection in women with bad obstetric history—a pilot study in Kumaon region.
N. Thapliyal, P.K. Shukla, B.Kumar, S.Upadhyay, G. Jain
Indian J. Pathol. Mikrobiol., 2005, 48(4): 551-553
PMID: 16366124**

ToRCH инфекции являются инфекционными заболеваниями, которые могут передаваться от матери к плоду во время беременности и родов и быть причиной врожденной патологии. Во время беременности характерно бессимптомное (инаппарантное) течение инфекции, что затрудняет постановку клинического диагноза.

20 беременных с отягощенным акушерским анамнезом более девяти месяцев находились под наблюдением. Методом ИФА у них проводились исследования на наличие антител классов M и G к возбудителю токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*), вирусу краснухи (*Rubella virus*), цитомегаловирусу (CMV, ЦМВ) и вирусу простого герпеса 1,2 типов (HSV, ВПГ).

В результате, антитела к *Toxoplasma gondii* класса M были обнаружены в 4 случаях, к вирусу краснухи в 4 случаях, к ЦМВ и ВПГ в 4 случаях для каждой инфекции. Антитела к *Toxoplasma gondii* класса G были выявлены в 11 случаях, в 10 случаях к вирусу краснухи, в 14 случаях к ЦМВ, и в 11 случаях к ВПГ.

Следовательно, во всех случаях беременности с отягощенным акушерским анамнезом необходимо проводить исследование на наличие первичных ToRCH-инфекций рутинными методами, оказывая помощь в ведении и разрешении беременности.

СИФИЛИС

36/166 Эффективность интенсивной внутримышечной терапии цефтриаксоном или прокаин-пенициллином ВИЧ-инфицированных пациентов с бессимптомным сифилисом.

Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin.

N.H. Smith, D.M. Musher, D.B. Huang, P.S. Rodriguez, M.E. Dowell, W. Ace, A.C. White

**International Journal of Sexually Transmitted diseases AIDS, 2004, 15 (5): 328-332
PMID: 15117503**

Целью данного проспективного пилотного исследования была оценка иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов с бессимптомным сифилисом и получивших один или два курса интенсивной антибиотикотерапии.

В исследование были включены ВИЧ-инфицированные пациенты (31 человек), имеющие титр реактивных антител в сыворотке в RPR (Rapid Plasma Reagin) тесте не менее 1:4 и не имеющие клинических проявлений сифилиса. Пациенты были рандомизированы на 2 группы для лечения антибиотиками (ежедневно, внутримышечно, в течение 15 дней). В 1 группе пациенты получали инъекции цефтриаксона, во 2 группе—прокаин-пенициллина (плюс пробенцид перорально). После завершения курса терапии только 24 пациента продолжили участие в дальнейшем исследовании.

В результате исследования выявлено, что у 7 из 10 (70%) пациентов, пролеченных прокаин-пенициллином, и у 10 из 14 (71%) пациентов, пролеченных цефтриаксоном, при применении RPR-теста наблюдалось 4 кратное (и более) снижение титра антител ($p=0,94$); у 2 пациентов, пролеченных пенициллином и у 1, получавшего цефтриаксон, произошел рецидив заболевания. У 2 пациентов терапия цефтриаксоном оказалась не эффективной. У 3 пациентов, получавших лечение пенициллином и у 2—цефтриаксоном, изменений титров антител не зарегистрировано. Также были

выявлены сходные иммунные ответы у пациентов с клиническими проявлениями нейросифилиса и пациентов с бессимптомным течением заболевания.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что различий в иммунном ответе на ежедневную монотерапию цефтриаксоном и комбинированную терапию прокаин-пенициллином и пробенцидом не зарегистрировано. При обоих видах терапии довольно часто отмечалось отсутствие иммунного ответа и возникали рецидивы заболевания.

37/167 Нормализация результатов лабораторных анализов спинно-мозговой жидкости после лечения нейросифилиса: каково значение ВИЧ-статуса пациента? Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter?

**C.M. Marra, C.L. Maxwell, L. Tantalo, M. Eaton, A.M. Rompalo, C. Raines, B.P. Stoner, J.J. Corbett, M. Augenbraun, M. Zajackowski, R. Kee, S.A. Lukehart
Clinical Infectious Diseases, 2004, 38 (7): 1007-1008
PMID: 15034833**

С целью определения факторов, приводящих к нормализации лабораторных показателей после лечения нейросифилиса, 59 пациентам по завершении курса терапии были проведены люмбальная пункция и венепункция. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 6,9 месяцев. Для изучения влияния клинических и лабораторных особенностей на нормализацию показателей анализа спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и сыворотки крови были использованы регрессионные пошаговые модели Кокса. При исследовании СМЖ определяли количественное содержание лейкоцитов, концентрацию белка и реактивность теста VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). В сыворотке крови определяли титр реактивных антител с помощью RPR теста.

В результате исследования выявлено, что нормализация показателей СМЖ в тесте VDRL у ВИЧ-инфицированных пациентов происходила в 2,5 раза реже, чем у неинфицированных. Также от-

мечено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови, не превышающим 200 клеток/мм³, нормализация результатов VDRL с СМЖ происходила в 3,7 раза реже, чем у пациентов со значениями данного показателя выше 200 клеток/мм³. Вероятность нормализации таких показателей как количество лейкоцитов в СМЖ и реактивность RPR теста при исследовании сыворотки крови была выше, чем вероятность нормализации реактивности теста VDRL при исследовании СМЖ.

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволят установить, оправдано ли назначение более интенсивной терапии ВИЧ-инфицированным пациентам с нейросифилисом.

38/168 Является ли серологическое тестирование надежным методом лабораторной диагностики сифилиса? Мета-анализ восьми программ внешнего контроля качества, проведенный в рамках Германской программы проверки качества серологических исследований.

Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis? Meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the German infection serology proficiency testing program.

I. Muller, V. Brade, H.J. Hagedorn, E. Straube, C. Schorner, M. Frosch, H. Hlobil, G. Stanek, K.P. Hunfeld
Journal of Clinical Microbiology,
2006, 44 (4): 1335-1341
PMID: 16597859

Точность диагностических тестов является крайне важным фактором для предупреждения возникновения вспышек эпидемии сифилиса. Серологическая диагностика сифилиса в неспециализированных лабораториях не всегда является высококачественной, однако достаточных фактических данных по этой проблеме нет. В настоящей статье проанализированы результаты восьми программ проверки качества работы диагностических лабораторий в Германии за период с 2000 по 2003 гг.

В ходе исследования установлено, что скрининговые тесты, такие как ТРНА (Treponema pallidum haemagglutination assay), ТР-РА (Treponema pallidum particle agglutination assay), ИФА продемонстрировали более высокую диагностическую надежность по сравнению с тестами VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory), РИФа_{бс} и иммуноблот (Таблица 1).

Таблица 1

Чувствительность серологических тестов для диагностики сифилиса

Название теста	Чувствительность, среднее значение в %	
	Качественная	Количественная
ТРНА	91,4	75,4
ТР-РА	98,1	82,9
ИФА	95,0	-
VDRL	89,6	71,1
РИФа _{бс}	88,0	65,8
Иммуноблот	87,3	-

Очевидно, что тесты, выявляющие иммуноглобулины класса М, являются технически более сложными в постановке, чем тест-системы для выявления IgG. Частота ложно-отрицательных (IgM-позитивных и содержащих кардиолипиновые антитела) и ложно-положительных результатов, полученных при исследовании образцов, приведена в таблице 2.

Таблица 2

Частота ложно-положительных (ЛПР) и ложно-отрицательных (ЛОР) результатов при применении различных серологических тестов для диагностики сифилиса

Название теста	ЛОР, в %	ЛПР, в %
ИФА	4,7	5,4
VDRL	6,9	4,1
РИФа _{бс}	18,5	0,7
Иммуноблот	23,0	1,4

В целом, 18,3% лабораторий-участников программы проверки качества диагностики неверно интерпретировали результаты исследования образцов сыворотки крови. По результатам серологических исследований пациентам с активным сифилисом был выставлен неверный диагноз «перенесенный в прошлом сифилис». В связи с чем пациенты не получили необходимого своевременного лечения.

Более того, 10,2% лабораторий ошибочно выдали заключение «активная инфекция» при исследовании образцов сыворотки от пациентов с сифилитической инфекцией в анамнезе или от серонегативных доноров.

Следовательно, для улучшения качества серологической диагностики сифилиса настоятельно рекомендуется участие лабораторий в программах оценки качества исследований и дальнейшая стандартизация тестов.

39/169 Лечение латентного сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов 10-d бензилпенициллином G бенетамином: проспективное исследование в г. Мапуту, Мозамбик.

Treatment of latent syphilis in HIV-infected patients with 10 d of benzylpenicillin G benethamine: a prospective study in Maputo, Mozambique.

P. Tattevin, P. Renault, V. Joly, R. Bastos, E. Coelho, C. Adda, A. Ebel, P. Yeni
Scand. J. Infect. Dis.,
2002, 34 (4): 257-261
PMID: 12064687

Нейросифилис был зарегистрирован у ВИЧ-инфицированных пациентов, получивших курс предварительного лечения пенициллином G бензатином, но при попадании в спинно-мозговую жидкость препарат не оказывал трепонемоцидного действия из-за недостаточной концентрации. Считается, что комбинированная терапия бензилпенициллином G и его пролонгированной формой—бензилпенициллином G бенетамином является эффективной альтернативой методу интенсивного лечения латентного сифилиса у ВИЧ-инфицированных. Из-за молекулярной структуры препарата его концентрация в сыворотке и СМЖ может достигать пика в течение короткого времени после назначения и сохраняться высокой в течение 24 часов за счет пролонгированного периода полувыведения.

В исследование были включены 23 ВИЧ-инфицированных пациента с коинфекцией *Treponema pallidum*, протекающей бессимптомно. Они получали комбинированную терапию в течение 10 дней (2 млн. МЕ, в/м, ежедневно) и находились под наблюдением в течение 3, 6 и 12 месяцев. Побочные явления и клинические осложнения не зарегистрированы. У восьми из 18 пациентов (44%), обследованных 1 год спустя, было зарегистрировано отсутствие терапевтического эффекта, подтвержденное результатами серологического исследования (положительный результат в RPR тесте).

Основываясь на результатах данного исследова-

ния, можно сделать вывод, что примененный (в течение 10 дней) режим комбинированной терапии пенициллином G и пенициллином G бенетамином не имеет преимуществ по сравнению с рекомендуемым в настоящее время лечением.

40/170 Сифилис—диагностика, лечение и характеристики у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Syphilis—diagnosis, treatment and characteristics

in HIV-infected patients.

M. Hartmann, D. Gey
MMW Fortschr Med,
2004, 146 (1): 39-41
PMID: 15373045

Сифилис является хроническим циклическим инфекционным заболеванием, которое при отсутствии лечения может длиться десятилетиями. Возбудителем заболевания является *Treponema pallidum*. На основании клинических проявлений при классификации болезни выделяют ранний (первичный) сифилис (сифилис I—течение инфекции менее 1 года), вторичный сифилис (сифилис II) и поздний или третичный (сифилис III). Клинические проявления первичного сифилиса являются локализованными, а вторичного—генерализованными, манифестными.

Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерными являются такие клинические проявления сифилиса как злокачественно протекающий сифилис (syphilis maligna) и нейросифилис. Препаратом выбора продолжает оставаться пенициллин. Однако вместо однократной инъекции пенициллина, ВИЧ-инфицированные с ранним сифилисом должны получать 3 инъекции с интервалом между ними в 1 неделю с целью предотвращения развития нейросифилиса.

41/171 Клинические проявления раннего сифилиса в зависимости от пола и ВИЧ-статуса: результаты изучения ВИЧ-инфекции и сифилиса.

Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study.

A.M. Rompalo, M.R. Joesoef, J.A. O'Donnell, M. Augenbraun, W. Brady, J.D. Radolf, R. Johnson, R.T. Rolfs
Sex. Transm. Dis.,
2001, 28 (3): 158-165
PMID: 11289198

Несмотря на имеющиеся сообщения о необычном клиническом течении сифилиса на фоне

ВИЧ-инфекции и атипичных терапевтических эффектах, сифилис не рассматривается как серьезная оппортунистическая инфекция, прогрессирующая у большинства пациентов с ВИЧ-коинфекцией.

Цель исследования. Определить и описать особенности клинических проявлений и результаты лечения раннего сифилиса у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных пациентов, половые отличия, а также определить, подтверждаются ли клинические симптомы поражения ЦНС результатами серологической диагностики.

Дизайн исследования. Проспективное мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование с целью сравнения интенсивной (высокими дозами антибиотиков) и стандартной терапии, оценки клинической значимости вовлечения в процесс ЦНС, а также клинической манифестации раннего сифилиса среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных.

Результаты. В среднем, количество язвенных поражений было значительно больше у ВИЧ-инфицированных, чем у ВИЧ-неинфицированных пациентов, поскольку среди ВИЧ-инфицированных регистрировалась определенная доля больных с множественными язвами. Среди пациентов с вторичным сифилисом процент ВИЧ-инфицированных с генитальными язвами был выше (13 из 53,

25%), чем среди ВИЧ-неинфицированных (27 из 200, 14%). Других различий клинических проявлений вторичного сифилиса у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных пациентов не выявлено. Несмотря на то, что женщины с вторичным сифилисом встречались чаще, чем мужчины с аналогичной стадией инфекции, никаких других гендерных различий зарегистрировано не было. Неврологическая симптоматика чаще отмечалась у больных с вторичным сифилисом (103 из 248, 42%; $p < 0,05$), чем у пациентов с первичным сифилисом (32 из 136, 24%) и ранним латентным сифилисом (48 из 142, 34%). Однако неврологические проявления не зависели от ВИЧ-статуса или отклонений в составе ликвора. Не отмечалось также неврологических симптомов, обусловленных некорректной терапией, назначенной на основании результатов серологической диагностики (проведенной через 6 месяцев после курса лечения).

Выводы. В целом, наличие или отсутствие ВИЧ-инфекции слабо влияет на клинические проявления первичного или вторичного сифилиса. ВИЧ-инфицированные пациенты с первичным сифилисом чаще, чем ВИЧ-неинфицированные имели множественные язвенные поражения. ВИЧ-инфицированные пациенты с вторичным сифилисом чаще страдали от сопутствующих заболеваний, сопровождающихся генитальными язвами.

Серия ФС-4 № 000232

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ЛИЦЕНЗИЯ

№ 99-04-000208 от 29 июня 2006 г.

Наименование и организационно-правовая форма юридического лица
**Общество с ограниченной ответственностью
 "Научно-производственное объединение "Диагностические системы"**

Местонахождение
603014, г. Нижний Новгород, ул. Коминтерна, д. 47

Идентификационный номер налогоплательщика **5259000159**
 Основной государственный регистрационный номер **1025202838627**

Имеет право на осуществление деятельности по производству лекарственных средств

Срок действия лицензии с 29 июня 2006 г. по 29 июня 2011 г.

Руководитель Федеральной службы **Р.У. Хабриев**

Лицензия без приложения недействительна

Серия ФС-4 № 001922

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Приложение № 1

от 29 июня 2006 г.

к лицензии № 99-04-000208 от 29 июня 2006 г.
 выданной ООО "НПО "Диагностические системы"
наименование организации с указанием организационно-правовой формы и адреса территориально обособленного подразделения в субъекте
 г. Нижний Новгород, ул. Яблоневая, д. 22

№ п/п	Наименование лекарственного средства	Регистрационное удостоверение	Нормативный документ
6	ИФА-АНТИ-НСУ-СПЕКТР (тест-система иммуноферментная для выявления спектра антител к вирусу гепатита С) набор диагностический	P №003937/01	ФСП 42-0099-5319-04
7	ИФА-АНТИ-НСУ-СПЕКТР-GM (тест-система иммуноферментная для выявления спектра антител класса IgG и IgM к вирусу гепатита С и подтверждения результатов анти-НСУ скрининга) набор диагностический	P №002833/01	ФСП 42-0099-4442-03
8	ДС-ИФА-ВИЧ-АГ/АТ-ДИФ (тест-система иммуноферментная для раздельного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы и антигена ВИЧ-1 (p24) набор диагностический	P №003069/01	ФСП 42-0099-4701-03
9	ДС-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ (тест-система иммуноферментная для одновременного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена ВИЧ-1 (p24) набор диагностический	P №003070/01	ФСП 42-0099-4700-03

Приложение является неотъемлемой частью лицензии

Руководитель Федеральной службы **Р.У. Хабриев**

стр. 2

Серия ФС-4 № 001921

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Приложение № 1

от 29 июня 2006 г.

к лицензии № 99-04-000208 от 29 июня 2006 г.
 выданной ООО "НПО "Диагностические системы"
наименование организации с указанием организационно-правовой формы и адреса территориально обособленного подразделения в субъекте
 г. Нижний Новгород, ул. Яблоневая, д. 22

№ п/п	Наименование лекарственного средства	Регистрационное удостоверение	Нормативный документ
1	ДС-ИФА-НВsAg (тест-система иммуноферментная для выявления или подтверждения поверхностного антигена вируса гепатита В) набор диагностический	ЛС-000083	ФСП 42-0099-5688-04
2	ИФА-НВsAg-подтверждающий тест (тест для подтверждения специфичности выявления НВsAg иммуноферментным анализом) набор диагностический	P №000324/01	ФСП 42-0099-0239-02
3	ДС-ИФА-АНТИ-НВс (тест-система иммуноферментная для выявления антител к core-антигену вируса гепатита В) набор диагностический	P №003951/01	ФСП 42-0099-5689-04
4	ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН (тест-система иммуноферментная для выявления антител класса IgM к core-антигену вируса гепатита В) набор диагностический	P №003966/01	ФСП 42-0099-4425-04
5	ИФА-АНТИ-НСУ (тест-система иммуноферментная для выявления антител к вирусу гепатита С) набор диагностический	ЛС-001114	ФСП 42-0099-3180-05

Приложение является неотъемлемой частью лицензии

Руководитель Федеральной службы **Р.У. Хабриев**

Серия ФС-4 № 001923

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Приложение № 1

от 29 июня 2006 г.

к лицензии № 99-04-000208 от 29 июня 2006 г.
 выданной ООО "НПО "Диагностические системы"
наименование организации с указанием организационно-правовой формы и адреса территориально обособленного подразделения в субъекте
 г. Нижний Новгород, ул. Яблоневая, д. 22

№ п/п	Наименование лекарственного средства	Регистрационное удостоверение	Нормативный документ
10	ДС-ИФА-ВИЧ-АГ (тест-система иммуноферментная для выявления (подтверждения) антигена вируса иммунодефицита человека 1 типа ВИЧ-1 (p24) набор диагностический	P №003068/01	ФСП 42-0099-4702-03
11	ИФА-АНТИ-ХЛАМИДИЯ TR-G (тест-система иммуноферментная для выявления видоспецифических антител класса IgG к Chlamydia trachomatis) набор диагностический	P №002883/01	ФСП 42-0099-4087-03
12	ИФА-АНТИ-ХЛАМИДИЯ TR-A (тест-система иммуноферментная для выявления видоспецифических антител класса IgA к Chlamydia trachomatis) набор диагностический	P №002881/01	ФСП 42-0099-4088-03
13	ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV (тест-система иммуноферментная для выявления антител к коронавирусу, ассоциированному с атипичной пневмонией) набор диагностический	P №003705/01	ФСП 42-0099-5203-04

Приложение является неотъемлемой частью лицензии

Руководитель Федеральной службы **Р.У. Хабриев**

стр. 3

СИФИЛИС

ПЛАН СЕМИНАРОВ
ООО «НПО «Диагностические системы»
на III-IV кварталы 2006 г.

№	Дата проведения	Место проведения	Темы лекций
1	13 сентября	Курск	<p>Новые возможности иммуноферментной диагностики ToRCH-инфекций</p> <p>Возможности современных методов диагностики ВИЧ-инфекции</p>
2.	20-21 сентября	Вологда	<p>Новые возможности иммуноферментной диагностики ToRCH-инфекций</p> <p>Возможности современных методов диагностики ВИЧ-инфекции</p> <p>Иммуноферментная диагностика вирусных гепатитов. Тест-системы для диагностики.</p> <p>Система внутреннего и внешнего контроля качества в иммуноферментном анализе</p>
3.	27-28 сентября	Новороссийск	<p>Иммуноферментная диагностика вирусных гепатитов. Тест-системы для диагностики.</p> <p>Новые возможности иммуноферментной диагностики ToRCH-инфекций</p>
4	17-19 октября	Сыктывкар	<p>Возможности современных методов диагностики ВИЧ-инфекции</p> <p>Иммуноферментная диагностика вирусных гепатитов. Тест-системы для диагностики.</p> <p>Новые возможности иммуноферментной диагностики ToRCH-инфекций</p> <p>Современные методы лабораторной диагностики сифилиса.</p> <p>Система внутреннего и внешнего контроля качества в иммуноферментном анализе.</p> <p>Диагностика хламидиозов</p>
5.	ноябрь	Тюмень	<p>Возможности современных методов диагностики ВИЧ-инфекции.</p> <p>Иммуноферментная диагностика вирусных гепатитов. Тест-системы для диагностики.</p> <p>Новые возможности иммуноферментной диагностики ToRCH-инфекций</p> <p>Современные методы лабораторной диагностики сифилиса.</p> <p>Система внутреннего и внешнего контроля качества в иммуноферментном анализе</p>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА:			РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ:		
Москва	ООО "Диагностические системы - Столица" 1174035, г. Москва, ул. Дорожная, д. 60 Б	тел. (495) 411-96-84, 411-96-85, 411-96-86 ds-stolica@bk.ru zav2006@bk.ru	Воронеж	Лежнина И.В.	тел. (4732) 75-78-94, факс (4732) 52-41-12 Irena17965@yandex.ru
Санкт-Петербург	194044, г. Санкт-Петербург, пр. Большой Сампсониевский, д.66, Литер А	тел/ факс (812) 702-17-13, 702-17-14 spb@npods.ru managerspb@npods.ru	Екатеринбург	Капизова А.С.	тел. 8-922-206-28-06 albinads@yandex.ru
Ростов-на-Дону	344068, г. Ростов-на-Дону пр. М.Нагибина, 33а/47, офис 5	тел/факс (863) 292-41-01, моб. 8-8632-75-66-22 RostovDon@npods.ru	Иркутск	Васюткин А.В.	тел. (3952) 35-20-27, 35-91-69 моб. 8-3952-73-10-68 vtolya@inbox.ru
Чита	672000, г. Чита, ул. 9 января, д.6, офис 103	тел. (3022) 35-27-91, chitanpods@mail.ru	Казань	Шигабутдинов А.И.	моб. 8-917-254-80-14 shygab@rambler.ru
Красноярск	ООО "Диагностические системы - Сибирь" 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 16д	тел/ факс (3912) 54-16-55, 54-14-66, 54-17-58 ds-siberia@scn.ru	Кемерово	Бормотова О.И.	тел. (3842) 51-98-70 моб. 8-960-900-84-60 ds-olga@mail.ru
Республика Украина	ООО "Диагностические системы - Украина" 04210, г. Киев-210, а/я 119	тел. (10-380-44) 537-65-87 (86)	Краснодар	Михайлова И.Н.	тел. (861) 252-22-90 моб. 8-918-488-35-35 Irina0114@yandex.ru
Республика Казахстан	ООО "Диагностические системы - Казахстан" 050009, г. Алматы, ул. Шарокова, д. 5, кв.16	тел/факс (3272) 56-15-19 kazakhstan@mail.ru	Новосибирск	Наумова С.В.	тел. (3832) 20-32-84 моб. 8-903-903-32-75 novosib-ds@ngs.ru
РЕГИОНАЛЬНЫЕ ДИСТРИБЬЮТОРЫ:			Омск	Злобина А.А.	тел./факс (3812) 36-63-88 моб. 8-913-961-02-35 Alla-zl@yandex.ru
Республика Беларусь	НПО "ММС" г. Минск	тел. (0172) 64-89-63	Оренбург	Гильмутдинов Р.Г.	тел. 8-3532-55-32-82 dsrust@yandex.ru
	СООО "Хема-Тест" г. Минск	тел. (0172) 11-80-39	Саратов	Измайлова Е.А.	тел. (8452) 55-10-24 моб. 8-917-201-85-56 helenai@yandex.ru
Республика Кыргызстан	КРС ОсОО "Юни-Т-Реатив-Фарма" 720026, г. Бишкек, ВДНХ СЭЗ "Бишкек", пр. Мира, д.303	тел/факс (10-996-312) 55-11-90, 55-13-98	Ставрополь	Корольков С.А.	тел. (8652) 77-66-82 факс 32-22-56 моб. 8-918-740-56-56 desana@mail.ru
Республика Молдова	DAC-Spectromed s.r.l. 2025, г. Кишинев, ул.Тестемицану, 20	тел. (+37322) 73-99-61, 73-99-68, факс (+37322) 72-75-22 office@dacspectromed.com www.dacspectromed.com	Тюмень	Полуэктова С.Ю.	тел. 8-922-269-31-35 dstmn@mail.ru
Республика Узбекистан	НПП "INSEP" 700090, г. Ташкент, ул. М. Таробий, 29а	тел/факс (998-71) 152-54-84 barlas@mail.ru	Улан-Удэ	Хамаев Б.И.	тел./факс (3012) 43-28-92, 64-88-93 ds-bur@mail.ru
Республика Таджикистан	ООО "Диагностикум" г. Душанбе	тел/факс (992-372) 21-68-74 тел. 8-10-992-917-780-807 ds57@mail.ru	Уфа	Анисимов О.А.	тел. 8-901-442-39-05 naufal@ufanet.ru
Благовещенск	ООО "Вира"	тел. (4162) 53-62-94, 37-21-33 факс (4162) 53-63-77	Хабаровск	Куберников М.Г.	тел. (4212) 23-39-94 моб. 8-902-501-60-25 kubernikov@mail.ru
Новосибирск	ООО "Промикс"	тел. (3832) 36-07-09, факс (3832) 36-01-66	Республика Беларусь	Ильенков Ю.А.	моб. +375-29-399-49-92 mymba@tut.ru
Казань	ООО "Компания Медбио-фарм"	тел. (8432) 73-03-93	Республика Узбекистан	Бачурина Е.Ю.	тел. (+998-97) 157-20-77 bachurina@rambler.ru
Краснодар	ООО "Эталон"	тел. (861) 210-03-20, 210-98-52, 210-98-54		Ниязов Р.М.	тел. (+998-98) 127-15-87 rumani@yandex.ru
Пермь	ООО "БИОТЕХ"	тел. (3422) 37-17-65, 37-16-73, 34-42-28		Собирова Ш.М.	тел. (+998-93) 181-75-21 karmel144@mail.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Редакция информационно-реферативного журнала "Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний", издаваемого ООО "НПО "Диагностические системы", обращается к Вам с просьбой затолкнуть предлагаемую анкету. Мы хотели бы узнать Ваше мнение о журнале и с благодарностью примем Ваши замечания и предложения.

1	Фамилия	Имя	Отчество
Место жительства			
2	край/республика	область	город
Образование:			
3	<input type="checkbox"/> высшее	<input type="checkbox"/> не законченное высшее	<input type="checkbox"/> среднее специальное
	Имеете ли ученую степень (если да, то укажите какую)		
4	Род занятий (профессия, должность, специальность)		
Как к Вам попадает журнал			
6	<input type="checkbox"/> по распространению менеджеров (представителей, дистрибьюторов) ООО "НПО "Диагностические системы"	<input type="checkbox"/> получаю по подписке	<input type="checkbox"/> другое
	Как бы Вы могли охарактеризовать Ваш интерес к журналу?		
7	<input type="checkbox"/> исключительно познавательный	<input type="checkbox"/> профессиональный	<input type="checkbox"/> случайный
	Какие рубрики привлекают Ваше внимание в первую очередь?		
8	<input type="checkbox"/> оригинальные статьи	<input type="checkbox"/> реферативная информация	<input type="checkbox"/> полнотекстовые переводы обзоров
	<input type="checkbox"/> информационно-методические материалы	<input type="checkbox"/> патентные материалы	<input type="checkbox"/> другое
	<input type="checkbox"/> информация о предстоящих научно-практических мероприятиях		
	Ваши предложения по наполнению имеющихся рубрик?		
9			

10	Считаете ли Вы целесообразным появление новых рубрик? Если да, то каких?		
11	Какие материалы, опубликованные в журнале, вызвали у Вас наибольший интерес?		
12	Какие материалы совершенно не понравились?		
13	На какие темы (соответствующие профилю издания) Вам было бы интересно найти материалы на страницах "Лабораторной диагностики инфекционных заболеваний"?		
14	Используете ли Вы материалы нашего журнала?		
	<input type="checkbox"/> в практической работе	<input type="checkbox"/> в научной деятельности	<input type="checkbox"/> в образовательном процессе
	<input type="checkbox"/> при планировании научно -практических мероприятий	<input type="checkbox"/> только для самообразования	<input type="checkbox"/> другое
15	Используете ли Вы прилагаемые к журналу информационно-методические материалы?		
16	Ваше мнение о художественном оформлении и полиграфическом исполнении журнала:		
	<input type="checkbox"/> все нравится	<input type="checkbox"/> необходимо улучшить качество полиграфии	<input type="checkbox"/> мало иллюстраций
	<input type="checkbox"/> не нравится совсем	<input type="checkbox"/> другое	
17	В чем Вы видите "плюсы" нашего журнала?		
18	В чем Вы видите "минусы" журнала?		

СПАСИБО ЗА ЗАПОЛНЕНИЕ АНКЕТЫ!

Заполненную анкету просим передать распространителю журнала либо отправить по адресу: 603093, г. Нижний Новгород, ул. Яблоневая, 22, а/я 69 (информационный отдел) или по факсу: (8312) 34-33-18, или по E-mail: see@nprods.ru Шальнойвой Елене Евгеньевне