

## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.4:616.9-022-08

Морозов Е.Н., Литвинов С.К., Жиренкина Е.Н.

### О КОНЦЕПЦИИ ЛИКВИДАЦИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, «НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского»

*При описании программ глобальной ликвидации инфекционных болезней в относительно далеком прошлом и накопленного опыта при их осуществлении авторы делают особый акцент на причинах неудач, достигших большинство из них. К настоящему времени можно говорить лишь об успешной ликвидации натуральной оспы, по поводу которой ВОЗ приняла специальную декларацию в 1980 г. Сейчас близка к завершению программа ликвидации дракункулеза, успешно проходит реализация инициативы по уничтожению полиомиелита, хотя периодически возникают вопросы и некоторые проблемы, поэтому говорить о реальном времени ее завершения в глобальном контексте весьма трудно. Осуществляется и программа элиминации кори и краснухи с последующим переходом к их ликвидации, но здесь еще рано говорить о каких-либо успехах. В последние годы появилось большое число инициатив по ликвидации/элиминации целого ряда инфекций без, по мнению авторов, научного обоснования взвешенного анализа бремени этих болезней и возможностей для их реализации. На основании международного опыта приводятся критерии, которые необходимо тщательно рассматривать при выборе болезней для постановки цели их ликвидации и/или элиминации. Если она необдуманна или научно необоснованна, то это может привести к потере мотивации у персонала, авторитета органов здравоохранения среди населения и дискредитации самой концепции, а также инициаторов такой инициативы.*

**Ключевые слова:** Всемирная организация здравоохранения; ликвидация; элиминация; борьба с болезнями; натуральная оспа; малярия; полиомиелит; дракункулез; забытые тропические болезни.

**Для цитирования:** Морозов Е.Н., Литвинов С.К., Жиренкина Е.Н. О концепции ликвидации инфекционных болезней. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(2):68-73. DOI: 10.17816/EID40878

Morozov E.N., Litvinov S.K., Zhirenkina E.N.

#### ABOUT THE CONCEPT FOR ERADICATION OF DISEASES

Martsinovsky Research Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine of the Sechenov First Moscow State Medical University, 20, Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

*The programs carried out previously for the eradication of infectious diseases have been described with the special attention in regard to the reasons of its failures and/or negative experience gained. So far the global program on smallpox eradication achieved the established goal, while two other, polio eradication initiative and dracunculiasis eradication, are still going on rather long period of time. The program of elimination of measles and rubella, which according to the original plan, should be moved for eradication in the future, is facing a lot of problems for the time being and therefore it is difficult to predict any future developments in this area. Nevertheless a number of initiatives and/or programs are very much keen nowadays to establish the goal of eradication or elimination without, according to the authors opinion, serious and deep analysis of the burden of the targeted disease, its epidemiological and clinical peculiarities, feasibility for achievement of goal etc. The criterions for the disease selection for eradication/elimination are presented in the article. The hasty decision on such matter may lead to the failure of initiative, lack of the staff motivation, loss of the public health authority prestige and discredit the disease eradication concept as such.*

**Key words:** World Health Organization; eradication; elimination; disease control; smallpox; malaria; poliomyelitis; dracunculiasis; neglected tropical diseases.

**For citation:** Morozov E.N., Litvinov S.K., Zhirenkina E.N. About the concept for eradication of diseases. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal* 2016; 21(2): 68-73. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40878

**For correspondence:** Sergei K. Litvinov, Ph.D., leading researcher of the Department of medical helminthology. E-mail: SKLitvinov@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 17.12.15

Accepted 30.03.16

**Для корреспонденции:** Литвинов Сергей Кириллович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела медицинской гельминтологии НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского «Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова», e-mail: SKLitvinov@mail.ru

Как известно, в 1980 г. ВОЗ на своей 23-й сессии ассамблеи объявила о глобальной ликвидации натуральной оспы. По этому поводу в торжественной обстановке главами делегаций всех государств-членов организации была подписана декларация и принята резолюция WHA.33.4 [3]. К этому времени уже сложилось четкое представление того, что понимать под термином «ликвидация (eradication) болезни».

В конце XIX столетия, в 1884 г., впервые были предприняты шаги по ликвидации плевропневмонии крупного рогатого скота, которая наносила большой экономический ущерб США. Ветеринарная служба страны успешно справилась с этой задачей, и в начале прошлого столетия инфекция благополучно была уничтожена. С этого момента, можно сказать, термин «ликвидация болезни» уже был принят международным медицинским сообществом не только в теоретическом, но и в практическом понимании, хотя по-прежнему четкое определение термина дано еще не было. Однако вскоре, в 1909 г., в Америке была предпринята попытка элиминации анкилостомидоза, хотя приблизительно через 10 лет после того, как выяснилось, что приложенные усилия не привели к снижению заболеваемости этим гельминтозом, признали, что выбор болезни для ликвидации был ошибочным. Опыт Панамы и Кубы в борьбе с желтой лихорадкой в начале прошлого столетия послужил толчком к созданию программы ликвидации этой инфекции в США и некоторых странах Латинской Америки. Основным противоэпидемическим мероприятием была борьба с переносчиком инфекции *Aedes aegypti*. Развитие и разработки шли достаточно удачно, и уже в 1947 г. Панамериканская организация здравоохранения приняла резолюцию о ликвидации *Aedes aegypti* во всем Западном полушарии. Но вскоре стало очевидным, что борьбой только с этим видом комара уничтожить амариллез невозможно, так как существует иной его эпидемиологический тип – желтая лихорадка джунглей, при которой переносчиком являются другие комары, а вирус при этом типе инфекции циркулирует среди обезьян и некоторых других диких животных. В итоге и эта попытка ликвидации болезни не увенчалась успехом.

В течение 1948–1949 гг. на Гаити благополучно уничтожили фрамбезию, в результате чего ее элиминация продолжилась и в других странах. И хотя ни ВОЗ, ни ЮНИСЕФ никогда официально и глобально не объявляли об этом в качестве своей программы, обе организации поддерживали эту инициативу. Противоречивые результаты этой кампании в Африке и Азии, сложности с выявлением случаев заболевания по клиническим признакам и проблемы с антибиотикотерапией привели к свертыванию этой деятельности в 1975 г. [14, 19, 20]. О

программе ВОЗ глобальной ликвидации малярии написано много, в том числе и о причинах неудачи ее реализации. Последние в нашей стране связывают с достаточно однобокой стратегией программы, ориентированной в основном на борьбу с переносчиком данного заболевания. Это неоднократно отмечал организатор проекта ликвидации малярии в Советском Союзе директор Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского акад. П.Г. Сергиев [10], а также с недостаточной проработкой научных основ элиминации [1, 5]. Зарубежные маляриологи связывали неудачу с рядом факторов, включая упущение стратегического характера [12, 14, 19], возникновение резистентности переносчика малярии комаров *Anopheles* к инсектициду ДДТ и серьезные финансовые проблемы, которые выразились практически в полном прекращении поддержки со стороны основных доноров программы – ЮНИСЕФ и Агентства США по международному развитию [5, 20]. Ликвидация натуральной оспы пока является единственной успешной программой ВОЗ по уничтожению болезни. Она детально описана в исследовании И.Д. Ладного [3] и в фундаментальной монографии ВОЗ «Ликвидация натуральной оспы» [14], подготовленной по предложению делегации Советского Союза, сделанному на Исполкоме ВОЗ в 1980 г.

По завершении программы ликвидации натуральной оспы международное медицинское сообщество рассматривало ряд возможных болезней-кандидатов для ликвидации, так как уникальный результат, достигнутый в отношении оспы, вызвал некоторую эйфорию, а с другой стороны – мотивацию ликвидировать ряд других заболеваний. В качестве наиболее подходящих для этого инфекций рассматривались корь, полиомиелит и фрамбезия. В настоящее время ВОЗ осуществляет две программы ликвидации болезней – дракункулеза и полиомиелита.

Дракункулез был выбран после ликвидации натуральной оспы и благодаря энтузиазму доктора Д. Хопкинса, который в то время был заместителем директора центров по борьбе с болезнями и их профилактике в Атланте (США) несмотря на то, что заболевание представляло проблему здравоохранения лишь в весьма ограниченном числе стран; на 1989 г. было 20 эндемичных стран в Африке и Юго-Восточной Азии, а общее число случаев составило около 1 млн. При выборе болезни ведущими критериями стали наличие довольно простых подходов к борьбе с этим паразитозом, легкая выявляемость случаев заболевания, распространение дракункулеза лишь среди людей (у животных он иногда регистрируется, но это уже другой вид паразита) и экономическая эффективность этой программы. В 2012 г. дракункулез обнаружили лишь в

четырёх странах (Южном Судане, Чаде, Эфиопии и Нигере) с общим числом выявленных случаев 542. При этом важно отметить, что рибта в Чаде и Эфиопии либо появилась вновь, или, что скорее всего, из-за несовершенного эпиднадзора ее выявляемость и регистрация были не на высоте. Тем не менее можно полагать, что ликвидация дракункулеза будет достигнута, хотя и несколько позднее намеченного до этого 2015 г. [4].

Сложнее обстоит дело с программой ликвидации полиомиелита. Прежде всего это связано с особенностями самой инфекции, которые, вероятно, изначально были не в полной мере учтены. Хотя человек является ее единственным резервуаром, выделяемый им в течение достаточно длительного времени вирус может контаминировать воду, сточные воды, продукты питания и др. и сохранять свою вирулентность в окружающей среде на протяжении нескольких месяцев, что в значительной степени осложняет проведение противоэпидемических мероприятий. К тому же в большинстве случаев заболевание протекает без выраженных клинических проявлений в виде abortивной формы (до 99% всех случаев инфицирования), что в отличие от инцидентов натуральной оспы значительно затрудняет выявление случаев заболевания. Оральная полиовакцина Сэбина вызывает вакциноассоциированное развитие паралитического полиомиелита, вызываемого вирусом, содержащимся в прививочной дозе вакцины, а в некоторых случаях создаются условия для длительной циркуляции среди населения вакцинных вирусов и появления патогенных вариантов полиовируса [17]. В результате последнего было решено, что страны, в которых прекратилась циркуляция дикого полиовируса, должны переходить к использованию инактивированной полиовакцины (ИПВ), исключающей вероятность возникновения вакциноассоциированных случаев полиомиелита. Там же, где дикий вирус еще распространяется, необходимо использовать моновалентную вакцину с последующим переходом к ИПВ. Все эти проблемы вызывали в ходе реализации программы необходимость корректировки стратегии и подходов, что в свою очередь приводило к отсрочкам времени завершения программы. В резолюции о программе глобальной ликвидации полиомиелита, принятой в 1988 г. ассамблеей ВОЗ, указывалось, что она должна быть завершена к 2000 г. Хотя в 1994 г. ликвидацию инфекции в Западной полушарии сертифицировали, а в остальных регионах были достигнуты впечатляющие результаты. Поэтому в намеченные сроки уложиться не удалось, и достижение поставленной цели было перенесено на 2005 г.

На сегодняшний день объявлена ликвидация полиомиелита в регионах ВОЗ для стран Америки, Европы и западной части Тихого океана. При

этом надо иметь в виду большую вспышку полиомиелита в 2010 г. в Таджикистане, где практически через 10 лет после объявления Европы свободной от полиомиелита было зарегистрировано 317 лабораторно подтвержденных больных из 643 с вялым параличом. В том же году было выявлено 6 случаев инфекции в России, включая 2 завозных из Узбекистана, в котором, согласно официальной статистике, заболевшие полиомиелитом не регистрировались [7]. В 2013 г. в Израиле был выявлен дикий вирус полиомиелита типа 1 из сточных вод при отсутствии случаев инфекции среди населения [8]. Тревожная ситуация в настоящее время наблюдается в Украине, где было выявлено 2 случая полиомиелита, вызванных вакцинно-родственным вирусом (Polio weekly global update, 02 September 2015). Небольшие вспышки инфекции наблюдаются время от времени и в других регионах ВОЗ, объявивших о ее ликвидации.

В последние годы повсеместно увлеклись ликвидацией и элиминацией всевозможных болезней. В ряде регионов ВОЗ идет программа элиминации с последующей ликвидацией кори и краснухи, и хотя она плохо продвигается и требует немалых ресурсов и усилий, от нее никто не отказывается. В Европейском регионе ВОЗ проводится программа элиминации малярии [6, 9], а поскольку удалось добиться определенных успехов, задумываются о постановке вопроса относительно ее ликвидации, как будто не было предыдущего опыта. Особенно усердствует в этом плане программа ВОЗ «Забытые тропические болезни», в рамках которой планируется из 17 целевых болезней ликвидировать дракункулез (2015), о чем упоминалось выше, и фрамбезию (2020), несмотря на неудачный опыт в прошлом. К этому же году планируется добиться элиминации в глобальном контексте трахомы, лепры, африканского трипаносомоза, филяриозов лимфатической системы, а бешенства, онхоцеркоза, мочевого шистосомоза, болезни Шагаса на уровне отдельных регионов ВОЗ. Также в рамках этой программы формулируются удивительные цели, например элиминации геогельминтозов как проблемы здравоохранения, с легкостью определяя ее пороговое значение как заболеваемость в 1% [13]. Подобных примеров немало.

Так, в нашей стране недавно некоторые ученые поставили на обсуждение вопрос о ликвидации лихорадки Эбола, что уже выходит за рамки. В целом происходит манипулирование и терминами, и концепцией ликвидации болезней с поразительной легкостью. Это можно объяснить трудностями, с которыми сталкиваются программы и должностные лица систем здравоохранения при попытках получения даже ограниченных средств, необходимых для проведения намеченных мероприятий по борьбе с болезнями. Политические институты,

донорские организации, разные фонды и другие финансирующие агентства охотнее поддерживают программы, нацеленные на ликвидацию болезней, что выглядит масштабнее, чем борьба, требующая финансирования в пределах обозримого времени, хотя и в большем объеме, и сулит дивиденды политического характера. К сожалению, медики часто уступают соблазну пропагандировать ликвидацию или элиминацию той или иной болезни, забывая об объективности и необходимости научного обоснования таких инициатив, подвергая этим авторитет общественного здравоохранения в странах большому риску. Это относится и к соответствующим международным организациям, в первую очередь к ВОЗ. При этом нельзя не учитывать, что в отличие от прошлого опыта в настоящее время лишь около 20% расходов на деятельность ВОЗ идет за счет регулярного бюджета организации. Остальные расходы осуществляются с помощью внебюджетных поступлений от донорских организаций, фондов, отдельных стран и других источников, и ВОЗ нередко трудно устоять перед нажимом со стороны финансирующих агентств при создании тех или иных программ и определения их целей.

Прежде чем перейти к рассмотрению критериев выбора болезни для возможной ее ликвидации, обратимся к определениям, принятым и применяемым широким медицинским сообществом в этой связи.

Борьба (control) с болезнью – это система мер, направленных на снижение заболеваемости, пораженности и смертности до намеченного в определенной географической зоне уровня; при этом необходимо продолжать проводить соответствующие профилактические и противоэпидемические мероприятия для поддержания уровня достигнутых результатов. Следует понимать, что борьба с болезнью является этапом в достижении ее ликвидации и/или элиминации, если такая цель ставится на будущее. В этом трудно не согласиться с позицией доктора Вахдана [2].

Элиминация (elimination) болезни – доведение до нуля показателя заболеваемости в обширном географическом регионе в результате проведения целенаправленных профилактических и противоэпидемических мероприятий, которые необходимо продолжать проводить в дальнейшем, потому что остается риск возрождения болезни в результате возможного завоза инфекции из районов, где она остается эндемичной, эпидемиологических особенностей инфекции или других причин, как, например, при полиомиелите в случае применения оральной полиовакцины Сэбина. Впервые же термин «элиминация» был предложен в 1980 г. доктором Хинманом и соавт. [16] при рассмотрении вопроса относительно элиминации кори в США. До этого некоторые специалисты применяли, да

и сейчас продолжают, к счастью весьма редко, применять термин региональной ликвидации, что приводит лишь к путанице и часто вводит медицинскую общественность и финансирующие здравоохранение агентства в заблуждение относительно реального положения дел.

Ликвидация (eradication) болезни – это глобальное прекращение передачи инфекции и искоренение ее возбудителя в результате проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводить которые в дальнейшем нет необходимости. С позиции такого определения можно ли говорить о ликвидации полиомиелита, когда во всех регионах ВОЗ продолжается проведение противоэпидемических мероприятий, и при их нехватке мы наблюдаем ситуации, как это было упомянуто выше в отношении Европейского региона.

В 1980 г. в Бетезде (США) проводилась международная конференция, на которой рассматривался ряд инфекций с точки зрения их возможной ликвидации. В результате большинство остановилось на трех кандидатах – это полиомиелит, корь и фрамбезия [18]. С другой стороны – такие именитые эпидемиологи, длительное время проработавшие в ВОЗ, как Д. Хендерсон и П. Йекутьель, твердо заявили, что не видят инфекции для ликвидации в обозримом будущем [12, 14]. Их выбор – дело сложное, требующее взвешенного рассмотрения целого ряда факторов. В этой связи можно о них вспомнить, хотя список критериев для такого отбора в свое время опубликовал вышеупомянутый П. Йекутьель, с которыми трудно не согласиться [20].

Не в порядке приоритетности их можно представить следующим образом:

- болезнь должна представлять собой проблему здравоохранения (высокие заболеваемость/пораженность и смертность, большая социально-экономическая значимость, иногда политическая значимость);

- необходимо иметь в своем распоряжении эффективные, простые и недорогостоящие подходы для прерывания передачи инфекции (вакцина, лечебные препараты и препараты для воздействия на переносчика и обработки окружающей среды);

- инфекции необходимо обладать такими эпидемиологическими особенностями, которые позволяли бы достаточно легко выявлять случаи заболевания и осуществлять соответствующие противоэпидемические мероприятия и необходимый при ликвидации эпиднадзор. Например, если у них есть резервуар возбудителя в природе среди животных, как желтая лихорадка, чума, бешенство, лихорадка Ласа, Эбола и др., то при существующих технологиях они, по нашему мнению, имеют нулевой шанс для ликвидации. Это относится и к

лепре, туберкулезу, для которых характерен затяжной латентный период развития заболевания;

– необходимо также учитывать и некоторые социально-экономические факторы, которые могут иметь большое значение при планировании программы, например поведенческие особенности населения, местные традиции, в том числе религиозного характера, профессиональные особенности населения и др.;

– нужно наличие соответствующих инфраструктур, в том числе системы эпиднадзора за болезнями, в которую эпиднадзор за выбранной инфекцией может быть интегрирован, а также лабораторные службы целевого назначения;

– кроме того, крайне важно располагать финансовыми и соответствующими людскими ресурсами, достаточными для осуществления намеченной программы;

– как показывает накопленный опыт в области ликвидации болезней, необходимы также политическая приверженность и поддержка, без которых мало что удастся сделать на уровне стран;

– желательно также наличие уже существующего опыта (в другой стране, территории, регионе) эффективной борьбы или элиминации/ликвидации такой болезни;

– следует иметь в виду, что в ряде случаев перечисленные выше параметры потребуют проведения предварительной подготовки, например мобилизацию финансовых ресурсов, обучение медицинских работников, проведение мероприятий по санитарному просвещению, проведение некоторых эпидобследований и анализ данных и др.

Выше мы рассматривали концепцию ликвидации инфекционных болезней. Пока говорить о ликвидации неинфекционных болезней не приходится. В заключение хотелось бы ответить на вопрос, а нужно ли стремиться к ней? Насколько целесообразно ставить такие цели? Если не брать во внимание не имеющую никакого научного обоснования так называемую концепцию возникновения «экологической ниши», то в случае ликвидации какой-либо болезни, отповедь которой сделал доктор Ф. Феннер [11], следует дать позитивный ответ. При этом необходимо подчеркнуть, что при выборе целевой инфекции следует прежде всего тщательно и объективно изучить бремя этой болезни и ее соответствие параметрам, упомянутым выше. Недостаточно научно обоснованные и опрометчиво принятые решения в отношении ликвидации/элиминации какой-либо инфекции могут привести в конечном итоге к дискредитации самой концепции и организаций, стран и лиц, пропагандирующих такие инициативы. Кроме того, существует риск, что ликвидации и/или элиминация могут превратиться в лозунг, подобный стратегии ВОЗ «Здоровье для всех к 2000 году», которая

трансформировалась в стратегию «Здоровье для всех в 21-м столетии» [15].

**Финансирование.** *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

**Конфликт интересов.** *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова А.М. Малярия. В кн: Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С., ред. Паразитарные болезни человека. СПб.: Формат; 2011: 172–204.
2. Вахдан М.Х. Борьба с болезнями – это одна из фаз их ликвидации. Всемирный форум здравоохранения. 1981; (3): 36–7.
3. Ладный И.Д. Ликвидация оспы и предупреждение ее возврата. М.: Медицина; 1985: 29–35.
4. Литвинов С.К., Меглиорини Л., Черникова Е.А., Луцевич О.А. Ликвидация дракункулеза в мире становится реальностью. Мед. паразитол. 2014; 2: 3–5.
5. Лысенко А.Я., Кондрашин А.В., Ежов М.Н. Малярия. 2-е изд. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро; 2003: 436–9.
6. От борьбы к элиминации малярии в Европейском регионе ВОЗ, 2006–2015. Региональная стратегия. Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро; 2006: 11–3, 37–9.
7. Отчет о 23-м совещании Европейской региональной комиссии по сертификации ликвидации полиомиелита. Копенгаген, Дания, 28–29 июня, 2010. Копенгаген; 2010.
8. Отчет о 28-м совещании Европейской региональной комиссии по сертификации ликвидации полиомиелита. Копенгаген, Дания, 3–5 июня, 2014. Копенгаген; 2014.
9. Практическое руководство по элиминации малярии. Для стран Европейского региона ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро; 2010: 32–3, 45–9.
10. Сергиев П.Г., Духанина Н.Н., Демина Н.А., Шипицина Н.К., Озерецковская Н.Н., Лысенко А.Я. и др. Малярия. В кн: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина; 1968; т. 9: 37–115.
11. Феннер Ф. У нас еще нет средств для ликвидации других болезней. Всемирный форум здравоохранения. 1981; (3): 28–9.
12. Хендерсон Д.А. Я не могу назвать болезни, которые можно было бы ликвидировать в ближайшее десятилетие. Всемирный форум здравоохранения. 1981; (3): 29–31.
13. Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. A Roadmap of Implementation. Executive Summary. World Health Organization; 2012: 17.
14. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. Smallpox and its Eradication. Geneva: World Health Organization; 1988: 366–88.
15. Health 21 – Health for All in 21-st Century. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 1999: V–VI.
16. Hinman A.R., Brandling-Bennett A.D., Bernier R.H., Kirby C.D., Eddins D.L. Current features of measles in the United States: feasibility of measles elimination. Epidemiol. Rev. 1980; 2: 153–70.
17. Polio. The Beginning of the End. Geneva: World Health Organization; 1998: 5–10.
18. Report on the International Conference on the Eradication of Infectious Diseases. Rev. Infect. Dis. 1982; 4: 912–84.
19. Stuart-Harris C. Prospects for the eradication of infectious diseases. Rev. Infect. Dis. 1984; 6 (3): 405–11.
20. Yekutieli P. Lessons from the big eradication campaigns. World Hlth Forum. 1981; (3): 465–81.

## REFERENCES

1. Baranova A.M. Malaria. In: Sergiev V.P., Lobzin Y.V., Kozlov S.S., Eds. Human Parasitic Diseases. [Parazitarnye bolezni che-loveka]. St. Petersburg: Format; 2011: 172–204. (in Russian)
2. Vakhdan M.Kh. Control of diseases – that is the stage of its eradication. Vsemirnyy forum zdravookhraneniya. 1981; (3): 36–7. (in Russian)
3. Ladnyy I.D. Smallpox Eradication and Prevention of its Returning. [Likvidatsiya ospy i preduprezhdenie ee vozvrata]. Moscow: Meditsina; 1985: 29–35. (in Russian)
4. Litvinov S.K., Megliorini L., Chernikova E.A., Lutsevich O.A. Global eradication of dracontiasis is becoming reality. Med. par-asitol. 2014; (2): 3–5. (in Russian)
5. Lysenko A.Ya., Kondrashin A.V., Ezhov M.N. Malaria. [Mal-yariya]. 2-nd Ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2003: 436–9. (in Russian)
6. From Malaria Control to Elimination in the WHO European Region, 2006–2015. Regional Strategy. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2006: 11–3, 37–9. (in Russian)
7. Report on 23-rd Session of European Regional Commission on Certification of Poliomyelitis Eradication. Copenhagen, Denmark, 28–29 June, 2010. Copenhagen; 2010. (in Russian)
8. Report on 28-th Session of European Regional Commission on Certification of Polyomyelitis Eradication. Copenhagen, Denmark, 3–5 June, 2014. Copenhagen; 2014. (in Russian)
9. Practical Guidance on Malaria Elimination. For the Countries of the WHO European Region. World Health Organization, Regional Office for Europe; 2010: 32–3, 45–9. (in Russian)
10. Sergiev P.G., Dukhanina N.N., Demina N.A., Shipitsina N.K., Ozeretskovskaya N.N., Lysenko A.Y. et al. Malaria. In: Multivolum Guidance on Microbiology, Clinical Pictures and Epidemiology of Infectious Diseases. [Mnogotomnoe rukovodstvo po mikrobiologii, klinike i epidemiologii infektsionnykh bolezney]. Moscow: Meditsina; 1968; Vol. 9: 37–115. (in Russian)
11. Fenner F. We have no resources for the eradication of other diseases. Vsemirnyy forum zdravookhraneniya. 1981; (3): 28–9. (in Russian)
12. Khenderson D.A. I can not name any disease, which could be eradicated in the nearest decade. Vsemirnyy forum zdravookhraneniya. 1981; (3): 29–31. (in Russian)
13. Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. A Roadmap of Implementation. Executive Summary. World Health Organization; 2012: 17.
14. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. Smallpox and its Eradication. Geneva: World Health Organization; 1988: 366–88.
15. Health 21 – Health for All in 21-st Century. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 1999: V–VI.
16. Hinman A.R., Brandling-Bennett A.D., Bernier R.H., Kirby C.D., Eddins D.L. Current features of measles in the United States: feasibility of measles elimination. Epidemiol. Rev. 1980; 2: 153–70.
17. Polio. The Beginning of the End. Geneva: World Health Organization; 1998: 5–10.
18. Report on the International Conference on the Eradication of Infectious Diseases. Rev. Infect. Dis. 1982; 4: 912–84.
19. Stuart-Harris C. Prospects for the eradication of infectious diseases. Rev. Infect. Dis. 1984; 6 (3): 405–11.
20. Yekutieli P. Lessons from the big eradication campaigns. World Hlth Forum. 1981; (3): 465–81.

Поступила 17.12.15

**Сведения об авторах:**

**Морозов Евгений Николаевич**, канд. мед. наук, директор «НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского Первого МГМУ»; проф. каф. тропической медицины и паразитарных болезней медико-профилактического факультета «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова»; **Жиренкина Екатерина Николаевна**, канд. биол. наук, зав. отделом разработки и доклинического изучения противопаразитарных препаратов «НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова».

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-002.1-022-06-078.33

Чуланов В.П.<sup>1,2</sup>, Костыгова Е.Ю.<sup>1</sup>, Костюшев Д.С.<sup>2</sup>, Глебе Д.<sup>3</sup>, Шипулин Г.А.<sup>2</sup>, Герлих В.<sup>3</sup>, Волчкова Е.В.<sup>1</sup>

### ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ДНК HBV И HBsAg У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В ПРИ МОНОИНФЕКЦИИ И КО-ИНФЕКЦИИ ДРУГИМИ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119992, г. Москва; <sup>2</sup>ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора», 111123, г. Москва; <sup>3</sup>«Институт Медицинской Вирологии», Университет Гиссена, Германия, 35392 г. Гиссен

**Введение.** Изменения уровней ДНК вируса гепатита В (HBV) и количественного содержания поверхностного антигена (HBsAg) при остром гепатите В, а также сопутствующей ко-инфекции другими вирусами гепатита до настоящего времени изучены недостаточно. **Материалы и методы.** У 21 пациента с острой моноинфекцией HBV и 27 пациентов с ко-инфекцией HBV + HCV и/или HDV были отобраны от трех до четырех образцов сыворотки крови с интервалом в 6–10 дней, изучена динамика вирусной нагрузки HBV и концентрации HBsAg. **Результаты.** Установлено, что логарифм концентрации ДНК HBV снижался от  $4,0 \pm 0,65$  до  $3,0 \pm 0,59$ , до  $2,5 \pm 0,47$ , до  $1,9 \pm 0,65$  (МЕ/мл,  $M \pm s$ ), период полужизни ДНК HBV увеличивался от 1,6 сут в начале исследования до 4 сут к концу исследования. Снижение концентрации HBsAg происходило значительно медленнее: от 38 до 23, до 12, до 3,8 мкг/мл. Период полужизни HBsAg составлял 8 сут в начале и 5,7 сут в конце исследования, однако у 11 пациентов наблюдалась быстрая элиминация HBsAg и исчезновение ДНК HBV. **Заключение.** Факт ко-инфицирования вирусом гепатита С (HCV) не оказывал значительного влияния на динамику ДНК HBV и уровни HBsAg. У пациентов, дополнительно инфицированных вирусом гепатита D (HDV), вирусная нагрузка HBV была достоверно ниже, а концентрация HBsAg достоверно выше, чем при острой моноинфекции HBV. Таким образом, при остром гепатите В элиминация ДНК HBV происходит значительно быстрее, чем элиминация HBsAg. Кроме того, при ко-инфекции HDV подавляет репликацию HBV, но и стимулирует экспрессию HBsAg. Полученные данные необходимо учитывать при трактовке результатов лабораторных исследований у больных острым гепатитом В как в раннем периоде, так и при последующем наблюдении.

Ключевые слова: вирус гепатита В; вирус гепатита С; вирус гепатита D; ко-инфекция; ДНК HBV; HBsAg.

**Для цитирования:** Чуланов В.П., Костыгова Е.Ю., Костюшев Д.С., Глебе Д., Шипулин Г.А., Герлих В., Волчкова Е.В.

Динамика уровней ДНК HBV и HBsAg у больных острым гепатитом В при моноинфекции и ко-инфекции другими вирусами гепатита. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (2): 74-81. DOI : 10.17816/EID40885

Chulanov V.P.<sup>1,2</sup>, Kostygova E.Yu.<sup>1</sup>, Kostyushev D.<sup>2</sup>, Glebe D.<sup>3</sup>, Shipulin G.A.<sup>2</sup>, Gerlikh V.<sup>3</sup>, Volchkova E.V.<sup>1</sup>

THE DYNAMICS OF HCV DNA AND HBSAG LEVELS IN ACUTE HEPATITIS B PATIENTS IN MONOINFECTION AND COINFECTION OF OTHER HEPATITIS VIRUSES

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation; <sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, 3a, Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russian Federation; <sup>3</sup>Institute of Medical Virology, University of Giessen, 23, Ludwigstraße, Giessen, 35392, Germany

**Introduction** Changes in the levels of DNA of hepatitis B virus (HBV) infection and the quantitative content of the surface antigen (HBsAg) in acute hepatitis B, as well as the concomitant co-infection of other hepatitis viruses have been insufficiently studied so far.

**Materials and Methods** In 21 patients with acute HBV mono-infection and 27 patients with co-infection of HBV + HCV and/or HDV three to four serum samples were withdrawn with interval of 6-10 days and the dynamics of HBV viral load and concentration of HBsAg was examined.

**Results** Logarithm of the concentration of DNA HBV was established to decrease from  $4.0 \pm 0.65$  to  $3.0 \pm 0.59$ , to  $2.5 \pm 0.47$ , to  $1.9 \pm 0.65$  (IU/ml,  $M \pm s$ ), the half-life of DNA HBV was increased from 1.6 days at baseline to 4 days to the end of the study. The decline of the HBsA concentration proceeded much slower: from 38 to 23, 12, 3.8  $\mu\text{g/ml}$ . Half-life period of HBsAg accounted of 8 days at the beginning and 5.7 days at the end of the study, however, in 11 patients there was observed rapid elimination of HBsAg and disappearance of HBV DNA.

**Conclusion** The fact of co-infection with hepatitis C virus (HCV) had no significant effect on the dynamics of HBV DNA and HBsAg levels. In patients infected with Hepatitis D virus (HDV) HBV viral load was significantly lower, and the concentration of HBsAg, by contrast, is significantly higher than in acute mono-infection with HBV. Thus, in acute hepatitis B DNA elimination occurs much faster than the elimination of HBsAg. In addition, in co-infection HDV inhibits replication of HBV, but at the same time stimulates the expression of HBsAg. The obtained data should be considered in the interpretation of laboratory tests in patients with acute hepatitis B, both in the earlier period, and at follow-up.

Key words: hepatitis B virus; hepatitis C virus; hepatitis D virus; co-infection; HBV DNA; HBsAg

**For citation:** Chulanov V.P., Kostygova E.Yu., Kostyushev D., Glebe D., Shipulin G.A., Gerlikh V., Volchkova E.V. The dynamics of HCV DNA and HBsAg levels in acute hepatitis B patients in mono-infection and co-infection of other hepatitis viruses. Epide-

Для корреспонденции: Чуланов Владимир Петрович, доктор мед. наук, руководитель Научно-консультативного клинико-диагностическо-го центра (НККДЦ), e-mail: [vladimir.chulanov@pcr.ru](mailto:vladimir.chulanov@pcr.ru).

*miologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal) 2016; 21(2): 74-81. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40885*

**For correspondence:** *Vladimir P. Chulanov, MD., PhD., DSci., head of the Center for Clinical Diagnostics and Research, head of the Reference Centre for Monitoring of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology of Clinical Diagnostics and Research. E-mail: vladimir.chulanov@pcr.ru*

**Information about authors:**

*Chulanov V.P. <http://orcid.org/0000-0001-6303-9293>*

*Kostygova E.Y. Kostyushev D.S. <http://orcid.org/0000-0002-1851-7441>*

*Shipulin G.A. Gerlich V. <http://orcid.org/0000-0001-6835-8031> Volchkova E.V. <http://orcid.org/0000-0003-4581-4510>*

**Acknowledgments.** *Authors gratefully thank to Platonov A.E. and Shipulina O.Yu. for helpful discussions and advice, to Wend U., Noskova O.M., Sergienko O.G. and Baranova E.B. for skillful technical assistance.*

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Funding.** *V.P. Chulanov received a travel grant from the American Society for Microbiology.*

Received 02.03.16

Accepted 30.03.16

## Введение

Количественные изменения ДНК вируса гепатита В (HBV) и серологических маркеров HBV у пациентов с острым и хроническим гепатитом В были объектами ряда исследований, однако все они имеют свои ограничения и не дают полного понимания закономерностей изменения данных показателей в течении заболевания.

В последние годы острый гепатит В (ОГВ) в развитых странах мира стал относительно редким заболеванием. В России благодаря широким программам вакцинопрофилактики заболеваемость ОГВ в течение последних 10 лет постоянно снижалась и в 2015 г. достигла 1,2 на 100 тыс. населения. Вместе с тем в группах риска заболеваемость ОГВ остается очень высокой, при этом отмечают значительную частоту ко-инфицирования другими вирусами гепатита. Ранее высказано предположение, что HCV и HDV подавляют репликацию HBV или, напротив, могут усиливать ее при хроническом гепатите В. Однако динамические показатели маркеров HBV при ОГВ и сопутствующей ко-инфекции до сих пор не изучены.

В данном исследовании проведен анализ особенностей вирусного цикла HBV у пациентов с ОГВ при моноинфекции и ко-инфицировании другими вирусами гепатита. С этой целью отобраны серии образцов сывороток крови от 48 больных ОГВ. Многие пациенты были позитивны по маркерам других вирусов гепатита. Используя количественный метод ПЦР в режиме реального времени и метод количественной оценки HBsAg, мы изучили динамику данных маркеров в течение 3–4 нед острого периода заболевания.

## Материалы и методы

Образцы крови отбирались у пациентов, поступающих в стационар инфекционной больницы, при подозрении на ОГВ. ОГВ диагностировали на основании комплекса клинико-лабораторных параметров, этиологию заболевания подтверждали выявлением серологических маркеров соответ-

ствующих вирусов, следуя ранее описанному алгоритму [1]. В исследование включены 48 пациентов с ОГВ, 27 из которых также имели маркеры HCV и/или HDV. От каждого больного отобраны от трех до четырех образцов крови с интервалом от 6 до 10 дней. При сборе анамнеза устанавливался предположительный день начала болезни и появления признаков желтухи. Дни отбора проб были нормализованы к началу заболевания, чтобы компенсировать различия в периодах госпитализации после появления первых клинических симптомов болезни. При сборе эпидемиологического анамнеза пациентам был задан вопрос о случаях и длительности внутривенного приема наркотиков. Исследование одобрено Этическим комитетом Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Сыворотка крови от всех пациентов исследована с помощью коммерческих иммуноферментных диагностических наборов на наличие HBsAg, HBeAg, анти-HBc сум., анти-HBc IgM, анти-HBe, анти-HAV IgM, анти-HCV IgG, анти-HDV IgG и IgM, и анти-HIV (“Вектор-Бест”, Новосибирск, Россия; Roche Diagnostics, Манхейм, Германия; “Диагностические Системы”, Нижний Новгород, Россия; Organon Teknika, Нидерланды). Количественный анализ на HBsAg проведен методом электрофореза по Лауреллу [2]. Линейный диапазон измерений концентрации HBsAg составлял 0,2–30 мкг/мл без разведения сыворотки. Для образцов с более высокой концентрацией HBsAg использовались 10-кратные разведения. Стандартное отклонение составляло менее 15% при концентрациях выше 5 мкг/мл.

Все образцы протестированы на РНК HAV, ДНК HBV, РНК HCV и РНК HDV с помощью коммерческих наборов реагентов “АмплиСенс” (ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия). Концентрацию ДНК HBV в плазме крови определяли, как описано ранее [3]. Калибровку методики проводили с использованием международного стандарта ВОЗ



97/746 [4]. Линейный диапазон измерений концентрации ДНК HBV составлял от  $50$  до  $10^{11}$  МЕ/мл; 95% доверительный интервал укладывался в пределы фактора 2 в одной постановке и обычно оставался неизменным между разными постановками.

Для анализа полученных данных использовали непараметрические тесты. Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводили по *U*-тесту Манна–Уитни. Качественные переменные в независимых выборках сравнивали по  $\chi^2$  тесту. Коэффициент Спирмена использовали для корреляционного анализа. Все тесты были двусторонними. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы SPSS, 15-я версия (SPSS Inc., Chicago, IL).

### Результаты

У всех 48 пациентов с ОГВ при поступлении в стационар выявляли ДНК HBV, при этом у 21 из них не обнаруживались маркеры других вирусов гепатита, тогда как 27 были также инфицированы HCV и/или HDV. Из 27 ко-инфицированных пациентов у 21 при поступлении были выявлены анти-HCV IgG, при этом во всех доступных образцах на протяжении периода наблюдения РНК HCV не выявлялась. В одном случае РНК HCV детектировалась во всех трех образцах плазмы крови, но анти-HCV не обнаружены в первом образце. Очевидно, это был случай одновременной острой ко-инфекции HBV и HCV. В одном случае, определенном как моноинфекция HBV, РНК HCV и анти-HCV не детектировались при поступлении, тогда как два более поздних образца были положительны на РНК HCV. В этом случае HCV, по всей видимости, не был причиной острого гепатита, по крайней мере в ранней фазе, поскольку его появление произошло уже после того, как снизилась вирусная нагрузка HBV. Высокая доля пациентов с ОГВ, имеющих анти-HCV, но отрицательных на РНК HCV, наиболее вероятно, является следствием подавления репликации HCV из-за вирусной интерференции. Указывали на употребление внутривенных наркотиков 18 (86%) из 21 пациента с ко-инфекцией HCV, тогда как из 21 больного с моноинфекцией HBV употребление наркотиков в анамнезе имели лишь 5 (24%). Предположение, что ОГВ может подавлять репликацию HCV, подтвердилось наблюдением за 5 пациентами с ко-инфекцией HBV и HCV. У каждого из указанных больных отмечены элиминация HBsAg и исчезновение ДНК HBV, но в двух случаях из пяти после 12–14 мес наблюдали появление РНК HCV. Таким образом, можно сделать вывод, что у 21 из 22 пациентов с ко-инфекцией HBV–HCV, HCV скорее всего не являлся причиной острого гепатита. Только в одном случае оба вируса могли вносить одновременный вклад в клиническую картину заболе-

вания. Относительно 18 больных, у которых выявлялись маркеры HBV и HDV, кинетика ДНК HBV и HBsAg позволяет предположить, что в данных случаях наблюдалась ко-инфекция, за исключением одного, где кинетика HBsAg свидетельствует о суперинфекции HDV у носителя HBV.

Концентрации ДНК HBV в первом доступном образце колебались в пределах от  $4,5 \times 10^8$  до  $1 \times 10^3$  со средним значением  $5,8 \times 10^6$  МЕ/мл. Только в одном случае концентрация ДНК HBV была выше  $10^8$  МЕ/мл, и только в четырех случаях она была ниже  $10^5$  МЕ/мл в первом образце. Таким образом, у 90% пациентов вирусная нагрузка HBV оказалась между  $10^5$  и  $10^8$  МЕ/мл. За исключением двух случаев увеличения ДНК HBV не наблюдали в последующих образцах. В одном из этих примеров пациент употреблял внутривенные наркотики, имел ко-инфекцию HDV, HCV и HIV с быстрым снижением активности АЛТ. И хотя анти-HBc IgM антитела были детектируемы, HBV, видимо, не являлся единственной причиной текущего заболевания, поскольку увеличение репликации HBV происходило на фоне снижения активности АЛТ. Подобная ситуация не согласуется с иммунопатогенезом, характерным для HBV. В другом случае у больного наблюдалась ранняя фаза инфекции, поскольку синдром цитолиза, судя по активности АЛТ, продолжал нарастать. Данный пациент также употреблял внутривенные наркотики, был ко-инфицирован HDV и HCV. Оба случая не включены в последующий анализ, поскольку роль HBV как основной причины острого гепатита не была достаточно точно установлена. Во всех остальных ситуациях элиминация HBV из плазмы происходила достаточно быстро. Тем не менее снижение концентрации ДНК HBV ниже определяемого уровня в последнем образце плазмы крови наблюдали лишь в трех случаях, при этом каждый из пациентов был также инфицирован HBV, HCV и HDV. У пятерых больных концентрация ДНК HBV в последнем образце все же была выше  $10^5$  МЕ/мл, однако четверо из них находились под наблюдением менее 30 дней. Таким образом, после 1 мес наблюдения у 80% пациентов вирусная нагрузка HBV была в диапазоне от 50 до  $10^5$  МЕ/мл.

Статистически достоверных отличий в концентрациях ДНК HBV между пациентами с моно- и ко-инфекцией обнаружено не было, хотя средние значения логарифма концентрации ДНК HBV при ко-инфекции на всех временных точках несколько превышали таковые значения при моноинфекции. Поскольку самым частым вариантом гепатита сочетанной этиологии было ко-инфицирование HDV, этот вариант исследован отдельно. Нормализованные логарифмы концентрации ДНК HBV ( $Y_{ik} = x_i(t_k)/medX(t_k)$ , где  $Y$  – нормализованный логарифм концентрации ДНК HBV;  $X$  – логарифм

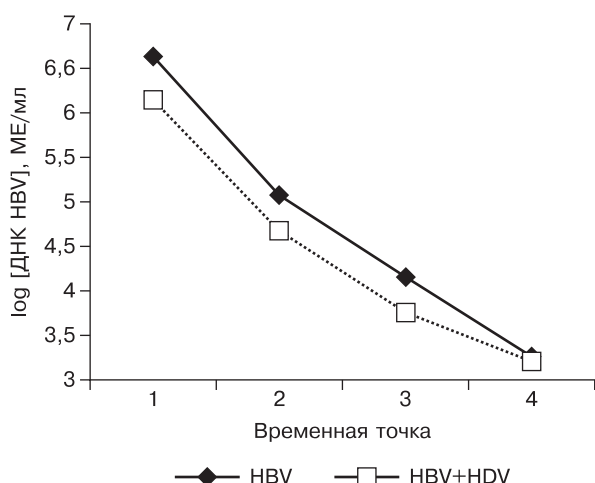


Рис. 1. Количество ДНК HBV в плазме пациентов с и без ко-инфекции HDV в четырех временных точках периода наблюдения. Точки обозначают среднее значение. Абсцисса: временная точка в периоде наблюдения (1 – первый забор плазмы крови; 2 – 10-е сутки после точки 1; 3 – 10-е сутки после точки 2; 4 – 10-е сутки после точки 3).

концентрации ДНК HBV;  $i$  – число пациентов;  $k$  – временная точка;  $med$  – медиана) сравнивали методом Манна–Уитни. Обнаружено, что уровни ДНК HBV были значимо более низкими у пациентов, положительных по РНК HDV, чем в РНК HDV-негативных случаях (рис. 1;  $p = 0,021$ ).

Это различие было наиболее выраженным во второй и третьей временных точках и нивелировалось к концу периода наблюдения. Также проведена оценка интерполированного времени полужизни ДНК HBV в плазме между 1-м и 2-м, 2-м и 3-м и 3-м и 4-м образцами. Не было отмечено

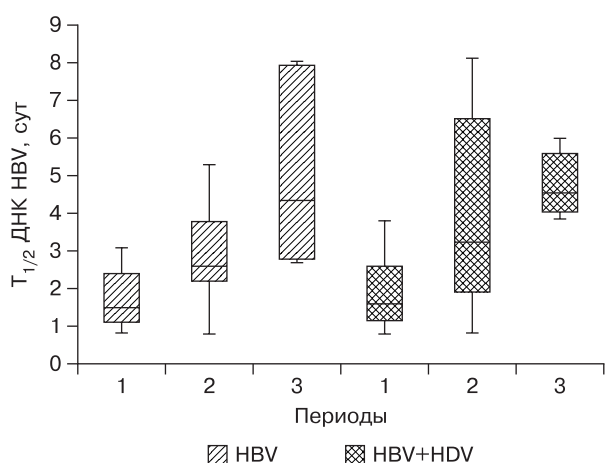


Рис. 2. Время полужизни ДНК HBV в плазме крови пациентов с моноинфекцией HBV и ко-инфекцией HDV в трех периодах в ходе наблюдения. Прямоугольники обозначают интерквартильный интервал, центральная горизонтальная линия – медиана, вертикальные линии – максимальное и минимальное значение.

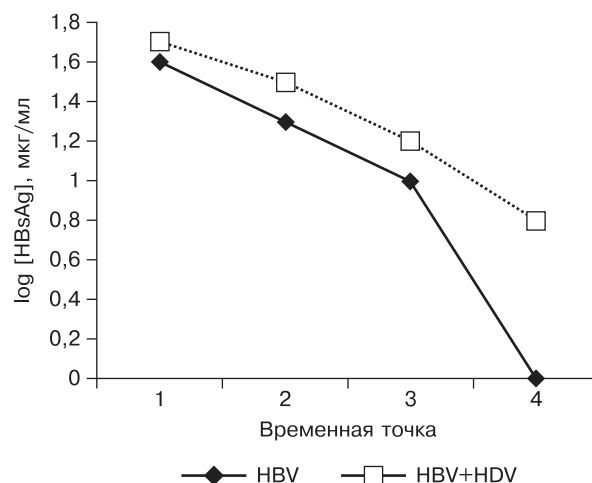


Рис. 3. Концентрации HBsAg в плазме крови пациентов с моноинфекцией HBV и ко-инфекцией HDV в четырех временных точках в ходе периода наблюдения. Точки иллюстрируют среднее значение. Абсцисса: временные точки в ходе периода наблюдения (1 – первый забор плазмы крови; 2 – 10-е сутки после точки 1; 3 – 10-е сутки после точки 2; 4 – 10-е сутки после точки 3).

статистически значимых отличий скорости элиминации ДНК HBV при моно- и ко-инфекции, а также между случаями, положительными или отрицательными по РНК HDV (рис. 2). Скорость элиминации снижалась, а время полужизни увеличилось от 1,6 сут на первом интервале до 4 сут на последнем интервале.

Колебания концентрации HBsAg в первых образцах составляло от 100 мкг/мл до предела аналитической чувствительности иммуноферментного анализа, что соответствует концентрации 0,001 мкг/мл. У большей части пациентов (41/46), по крайней мере в первом образце, результаты электрофореза по Лауреллу оказались положительными, т. е. количество HBsAg в этих сыворотках превышало 0,2 мкг/мл, а в 40 из них начальная концентрация HBsAg была выше 10 мкг/мл. К концу исследования положительные результаты на электрофорезе по Лауреллу выявлены у 29 пациентов. Средние значения концентраций HBsAg снижались в период наблюдения с 38 до 23, до 12, до 3,8 мкг/мл от 1-й до 4-й временных точек соответственно. В целом пациентов можно разделить на две группы: для 1-й были отмечены высокие концентрации HBsAg и низкая скорость элиминации, для 2-й характерны либо изначально низкие значения уровня HBsAg, либо очень быстрая элиминация HBsAg. У 11 пациентов уже во втором образце плазмы крови HBsAg на электрофорезе по Лауреллу не обнаруживался. В 9 из указанных 11 случаев не установлено, связано ли исчезновение HBsAg с быстрой элиминацией HBsAg либо уровни HBsAg никогда не достигали высоких значений. В двух случаях наблюдали резкое снижение

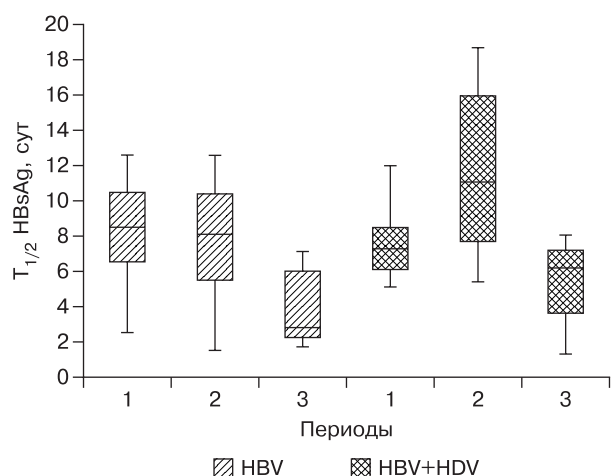


Рис. 4. Время полужизни HBsAg у пациентов с моноинфекцией HBV и ко-инфекцией HDV в трех периодах наблюдения. Прямоугольники обозначают интерквартильный интервал, центральная горизонтальная линия – медиана, вертикальные линии – максимальные и минимальные значения.

концентрации HBsAg (в 50 и 100 раз) в течение 1 нед после обнаружения высоких концентраций HBsAg в сыворотке крови (37 и 11 мкг/мл), что в 25 раз быстрее, чем у остальных пациентов. Быстрая элиминация HBsAg коррелировала с низким уровнем ДНК HBV во всех временных точках ( $p < 0,001$ ).

В первые два временных интервала скорость элиминации ДНК HBV не отличалась статистически значимо. При этом увеличения скорости элиминации ДНК HBV не наблюдали и в 3-м образце, как это было характерно для пациентов с низкой скоростью элиминации HBsAg ( $p = 0,002$ ). Низкие уровни HBsAg и ДНК HBV теоретически могут быть связаны с более поздним отбором пробы, однако интервалы между манифестацией заболевания и временными точками отбора проб были не продолжительнее, чем в других случаях. Более того, активность АЛТ и динамика ее снижения оказались схожими в обеих группах.

У пациентов с моноинфекцией HBV обнаружены более низкие средние значения концентраций HBsAg в каждой временной точке в сравнении с ко-инфицированными пациентами, причем эти различия были статистически значимы при сравнении РНК HDV-положительных и РНК HDV-негативных образцов ( $p = 0,001$ ) (рис. 3).

Начальное снижение HBsAg происходило гораздо быстрее, чем снижение ДНК HBV (рис. 4).

В первом временном интервале медиана времени полужизни HBsAg составляла 8,3 сут, тогда как в последнем интервале – 5,7 сут, что соответствовало скорости элиминации ДНК HBV. Статистически достоверных отличий между HDV-положительными и отрицательными случаями

не выявлено. В одном из наблюдений снижения концентрации HBsAg не было выявлено, при этом концентрация ДНК HBV снизилась лишь во втором образце. Кроме того, у данного пациента не обнаруживались анти-HBc IgM, что позволяет говорить о суперинфекции HDV при хронической HBV-инфекции и объясняет особенности динамики маркеров HBV.

Исследование на наличие HBeAg проведено у 45 пациентов в первом образце сыворотки крови, из которых 33 (73%) результата оказались положительными. Зависимости наличия HBeAg от сопутствующей ко-инфекции HCV или HDV выявлено не было. Однако отсутствие HBeAg коррелировало с низким уровнем ДНК HBV (медиана  $5,9 \cdot 10^5$  vs  $3,3 \cdot 10^7$  МЕ/мл;  $p = 0,007$ ) и серологическими концентрациями HBsAg (медиана 9,6 vs 40,3 мкг/мл;  $p = 0,004$ ) в первом образце. У 7 из 12 пациентов, негативных по HBeAg, HBsAg не обнаруживался на электрофорезе по Лауреллу в 1-м или 2-м образцах сыворотки крови. Только у четырех из 33 HBeAg-положительных больных отмечено настолько быстрое снижение или изначально низкие значения концентрации HBsAg ( $p = 0,003$ ). У пациентов, отрицательных по HBeAg, скорость элиминации HBV была ниже в 1-м периоде наблюдения (медиана  $t_{1/2}$  2,1 vs 1,35 сут;  $p = 0,023$ ), однако эта зависимость не сохранялась в более поздних временных интервалах.

У большинства пациентов (32/48) активность АЛТ превышала верхнюю границу нормальных значений (ВГН) (30 Ед/л). У 11 больных во 2-м или даже в 3-м образце значения активности АЛТ были выше, чем в предыдущих образцах, тогда как у остальных пациентов наблюдалось снижение активности АЛТ. В 10 из 11 случаев, в которых пик активности АЛТ приходился на 2-й или 3-й образец, несмотря на то, что наблюдалось нарастание синдрома цитолиза (ранняя стадия заболевания), концентрации ДНК HBV и HBsAg постоянно снижались. Не отмечено значительной корреляции между активностью АЛТ и значениями/динамикой маркеров HBV. Однако активность АСТ в 1-м образце была значительно ниже у пациентов с быстрой элиминацией HBsAg (12,8 vs 27,2 ВГН;  $p = 0,009$ ). На более поздних временных точках такой зависимости не выявлено.

### Обсуждение

В данном исследовании изучены закономерности динамики различных маркеров HBV в течении острого гепатита в группах пациентов с моноинфекцией, а также пациентов, ко-инфицированных другими вирусами гепатита. В четырех случаях этиологическая роль HBV в текущем заболевании не была достоверно установлена, поскольку острый гепатит мог быть вызван другими ви-

русами. У большинства пациентов, несмотря на высокую гетерогенность случаев ко-инфекции, течение гепатита было схожим. Наблюдалось быстрое снижение активности АЛТ и уровня ДНК HBV, а также медленное, но стабильное снижение концентрации HBsAg. Только в одном случае начальный уровень ДНК HBV был очень низким, на границе порога детекции. Данный пациент ко-инфицирован HCV и HDV, которые могли играть ведущую роль в патогенезе острого гепатита.

Снижение уровня ДНК HBV ранее отмечено у лиц с ко-инфекцией HDV. Аналогичная тенденция не прослеживалась у пациентов, ко-инфицированных HCV. Сообщалось, что HDV ингибирует репликацию или экспрессию HBV и тем самым приводит к временному исчезновению HBsAg у носителя HBV [5]. Однако в нашем исследовании наблюдалась несколько иная тенденция. Обнаружено, что концентрация HBsAg в среднем выше у пациентов, ко-инфицированных HDV. Возможно, HDV вызывает снижение концентрации ДНК HBV и повышение концентрации HBsAg, поскольку HBsAg необходим для сборки оболочки HDV, тогда как белок нуклеокапсида и геном HBV конкурируют с нуклеопротеином HDV. HCV подавляет репликацию HBV, но, видимо, в большинстве случаев острой ко- и суперинфекции HBV может преодолевать супрессорное действие HCV, поскольку начальные уровни ДНК HBV и HBsAg только незначительно отличаются при наличии и отсутствии ко-инфекции HCV. Более того, скорость элиминации ДНК HBV и HBsAg у пациентов с ко-инфекцией HCV сходна с таковой у пациентов с моноинфекцией HBV. Это указывает на факт, что HCV, вероятно, не влияет на иммуноопосредованную элиминацию HBV в острой фазе инфекции. Приведенные данные контрастируют со сценарием хронической ко-инфекции HBV/HCV, когда один из вирусов доминирует над другим, причем чаще всего преобладает HCV [6]. Выраженное влияние при ко-инфекции оказывает HIV. У обоих обследованных пациентов развивалась персистентная инфекция HBV, наблюдалось нарастание концентраций HBsAg или ДНК HBV, несмотря на активный иммунопатогенез, свойственный фазе острого гепатита.

ОГВ у пациентов, инфицированных HCV, изучен ранее. Как и в нашем случае, значительного влияния HCV на кинетику ДНК HBV или клиническое течение заболевания выявлено не было [7].

Fong и соавт. [8] ранее описали 9 пациентов с ОГВ без ко-инфекции. Более высокие и персистирующие количественные значения ДНК HBV и серологические уровни HBsAg наблюдались у трех пациентов, у которых заболевание перешло в хроническую форму. В нашем исследовании признаки персистентности оказались только у двух паци-

ентов, ко-инфицированных HIV. Точный период полужизни ДНК HBV описан Whalley и соавт. [9] на 7 пациентах с моноинфекцией HBV методом количественного ПЦР-анализа. Этой группой отмечено снижение количества ДНК HBV, начиная с периода нарастания активности АЛТ. Наиболее активно элиминация ДНК HBV наблюдалась в период пиковых значений активности АЛТ, период полужизни ДНК HBV составлял при этом 1,4–5 сут ( $3,7 \pm 1,2$  сут), после чего следовал этап медленной элиминации ДНК HBV. У четырех пациентов период полужизни ДНК HBV был рассчитан на более коротких интервалах времени в 1–6 дней, где пиковые значения времени полужизни составили  $1,2 \pm 0,6$  сут. В нашем исследовании на 45 пациентах с острой формой инфекции в первые и наиболее быстрые фазы элиминации ДНК HBV период ДНК HBV составил 1,6 сут, что хорошо согласуется с оценкой, данной в работе Whalley и соавт. [9]. Увеличение времени полужизни в период от 10 до 30 сут после манифестации острого гепатита также хорошо согласуется с этим исследованием. Помимо этого скорость элиминации ДНК HBV в раннем периоде, установленная в нашем исследовании, близка к оценочному периоду полужизни ДНК HBV, полученному в исследованиях с применением ингибиторов обратной транскриптазы HBV (ламивудин, адефовир), где она составляла 1,0–1,1 сут [10, 11]. Время полужизни ДНК HBV в плазме крови в условиях противовирусной терапии (высвобождение новых вирусных частиц заблокировано) и в нашем исследовании (отсутствие сформированного специфического гуморального иммунного ответа), вероятно, отражает довольно высокую стабильность HBV в плазме крови. В экспериментах на шимпанзе показано, что при достижении пиковых значений активности АЛТ ДНК HBV практически полностью элиминируется из клеток печени [12]. Тем самым можно выдвинуть предположение, что в этой фазе заболевания *de novo* продуцируется только небольшое количество HBsAg. Длительный период полужизни HBsAg в сыворотке крови у большинства пациентов в нашем исследовании значительно превышает период полужизни ДНК HBV, что указывает на высокую стабильность HBsAg (время полужизни 8,3 сут). Анти-HBs антитела, по-видимому, не играют важной роли в ранней элиминации HBsAg у большинства больных. В ранее опубликованном исследовании обнаружено, что одна международная единица анти-HBs связывает 0,9 мкг HBsAg. Концентрации анти-HBs в большинстве случаев оказываются ниже 0,1 МЕ даже спустя 6 мес после манифестации ОГВ [13]. С другой стороны, начальное среднее значение концентрации HBsAg в нашем исследовании составляло 37,3 мкг/мл. Таким образом, для образования комплексов HBsAg

с анти-НВs потребовалось бы гораздо большее количество анти-НВs, превышающее 10 МЕ/мл. Вместе с тем явное уменьшение времени полужизни в более поздней фазе острого гепатита может быть следствием частичной маскировки остаточных небольших количеств НВsAg в результате нарастания концентрации анти-НВs. В данном исследовании 11 пациентов имели более низкие уровни НВsAg и, возможно, представляют группу с особой динамикой элиминации вируса. Возможно, у этих пациентов происходила быстрая элиминация вируса, на что указывают низкие уровни ДНК НВV и отрицательные результаты в тестах на НВeAg. В данной группе наблюдалась более низкая активность АСТ, имеющей сравнительно короткое время полужизни в отличие от АЛТ [14], уровень которой все же оставался высоким. Данный факт позволяет говорить о том, что выраженность синдрома цитолиза у этих пациентов уменьшается также быстрее.

Быстрое исчезновение НВsAg может стать проблемой при диагностике заболевания, если НВsAg служит единственным маркером для выявления НВV инфекции. В семи образцах сыворотки крови от трех пациентов НВsAg не детектировался методом иммуноферментного анализа, хотя ДНК НВV выявлялась методом ПЦР.

Фактически у всех больных в ходе наблюдения обнаруживалась ДНК НВV в низкой концентрации и наблюдалось снижение скорости ее элиминации. Это может свидетельствовать о том, что часть гепатоцитов, в которых продолжается репликация НВV, либо не распознаются иммунной системой, либо резистентны к механизмам противовирусной защиты.

Медленное, но устойчивое снижение НВsAg более чем на 50% в течение двух недель может служить прогностическим признаком выздоровления. Результаты ранее опубликованного исследования сыворотки крови и ткани печени 368 пациентов показали, что значительное снижение НВsAg практически всегда (в 336 из 338 случаев) ассоциировано с полным выздоровлением пациентов, тогда как менее выраженное снижение обычно (в 27 случаях из 30) может быть связано с высоким риском перехода заболевания в хроническую форму (Kaboth и соавт., 1980). Для 10 пациентов в нашем исследовании образцы были доступны после 12–14 мес от начала острого гепатита и к этому времени были негативны по НВsAg и ДНК НВV.

Проведенное нами исследование выявило особенности динамики маркеров НВV при ОГВ и показало, что элиминация ДНК НВV происходит значительно быстрее, чем элиминация НВsAg. Кроме того, показано, что при ко-инфекции НВV подавляет репликацию НВV и в то же время усиливает экспрессию НВsAg. Полученные данные дополняют

имеющуюся информацию о закономерностях взаимодействия НВV и НВV при ко-инфекции и должны учитываться при трактовке результатов лабораторных исследований как в раннем периоде заболевания, так и при последующем наблюдении.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Платонову А.Е. и Шипулиной О.Ю. за полезные советы и обсуждение, Венд У., Носковой О.М., Сергиенко О.Г. и Барановой Е.Б. за техническую помощь.

**Финансирование.** Чуланов В.П. получил грант Американского общества микробиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Симонова И.А., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. и др. Алгоритм специфической лабораторной диагностики вирусных гепатитов. *Клин. лаб. диагн.* 2000; 8: 21–33.
2. Erhardt A., Reineke U., Blondin D. et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology.* 2000; 31: 716–25.
3. Schaefer S., Glebe D., Wend U.C. et al. Universal primers for real-time amplification of DNA from all known Orthohepadnavirus species. *J. Clin. Virol.* 2003; 27: 30–7.
4. Saldanha J., Gerlich W., Lelie N. et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang.* 2001; 80 (1): 63–71.
5. Williams V., Brichler S., Radjef N. et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J. Gen. Virol.* 2009; 90 (11): 2759–67. doi: 10.1099/vir.0.011239-0. Epub 2009 Jul 22.
6. Yu G., Chi X., Wu R. et al. Replication inhibition of hepatitis B virus and hepatitis C virus in co-infected patients in Chinese population. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0139015. doi: 10.1371/journal.pone.0139015. eCollection 2015.
7. Шкурко Т.В., Чешик С.Г. Гепатит В у анти-НВV-позитивных пациентов. *Вопр. вирусол.* 2000; 45 (3): 32–5.
8. Fong T.L., Di Bisceglie A.M., Biswas R. et al. High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J. Med. Virol.* 1994; 43: 155–8.
9. Whalley S.A., Murray J.M., Brown D. et al. Kinetics of acute hepatitis B virus infection in humans. *J. Exp. Med.* 2001; 193: 847–54.
10. Nowak M.A., Bonhoeffer S., Hill A.M. et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (9): 4398–402.
11. Tsiang M., Rooney J.F., Toole J.J., Gibbs C.S. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology.* 1999; 29 (6): 1863–9.
12. Günal Ö., Barut Ş., Etikan İ. et al. Relation between serum quantitative НВsAg, ALT and НВV DNA levels in НВeAg negative chronic НВV infection. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014; 25 (Suppl. 1): 142–6. doi: 10.5152/tjg.2014.5711.
13. Böcher W.O., Herzog-Hauff S., Schlaak J. et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after НВs vaccination: stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma. *Hepatology.* 1999; 29 (1): 238–44.
14. Dunn M. et al. The disappearance rate of glutamic oxaloacetic transaminase from the circulation and its distribution in the

body's fluid compartments and secretions. *J. Lab. Clin. Med.* 1958; 51: 259.

## REFERENCES

1. Simonova I.A., Volchkova E.V., Chulanov V.P. et al. The algorithm specific laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Klin. Lab. diagn.* 2000; 8: 21–33. (in Russian)
2. Erhardt A., Reineke U., Blondin D. et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology.* 2000; 31: 716–25.
3. Schaefer S., Glebe D., Wend U.C. et al. Universal primers for real-time amplification of DNA from all known Orthohepadnavirus species. *J. Clin. Virol.* 2003; 27: 30–7.
4. Saldanha J., Gerlich W., Lelie N. et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang.* 2001; 80 (1): 63–71.
5. Williams V., Brichler S., Radjef N. et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J. Gen. Virol.* 2009; 90 (11): 2759–67. doi: 10.1099/vir.0.011239-0. Epub 2009 Jul 22.
6. Yu G., Chi X., Wu R. et al. Replication inhibition of hepatitis B virus and hepatitis C virus in co-infected patients in Chinese population. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0139015. doi: 10.1371/journal.pone.0139015. eCollection 2015.
7. Shkurko T.V., Cheshik S.G. Acute hepatitis B in anti-HCV-positive patients. *Vopr. virusol.* 2000; 45 (3): 32–5. (in Russian)
8. Fong T.L., Di Bisceglie A.M., Biswas R. et al. High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J. Med. Virol.* 1994; 43: 155–8.
9. Whalley S.A., Murray J.M., Brown D. et al. Kinetics of acute hepatitis B virus infection in humans. *J. Exp. Med.* 2001; 193: 847–54.
10. Nowak M.A., Bonhoeffer S., Hill A.M. et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (9): 4398–402.
11. Tsiang M., Rooney J.F., Toole J.J., Gibbs C.S. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology.* 1999; 29 (6): 1863–9.
12. Günel Ö., Barut Ş., Etikan İ. et al. Relation between serum quantitative HBsAg, ALT and HBV DNA levels in HBeAg negative chronic HBV infection. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014; 25 (Suppl. 1): 142–6. doi: 10.5152/tjg.2014.5711.
13. Böcher W.O., Herzog-Hauff S., Schlaak J. et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after HBs vaccination: stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma. *Hepatology.* 1999; 29 (1): 238–44.
14. Dunn M. et al. The disappearance rate of glutamic oxaloacetic transaminase from the circulation and its distribution in the body's fluid compartments and secretions. *J. Lab. Clin. Med.* 1958; 51: 259.

Поступила 02.03.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:578.833.28]-036.82-078.33

Азарян А.Р.<sup>1</sup>, Козлова А.А.<sup>2</sup>, Гришанова А.П.<sup>1</sup>, Иващенко Е.И.<sup>1</sup>, Шендо Г.Л.<sup>1</sup>, Ковтунов А.И.<sup>3</sup>, Антонов В.А.<sup>4</sup>, Викторов Д.В.<sup>4</sup>, Смелянский В.П.<sup>4</sup>, Снатенков Е.А.<sup>4</sup>, Баркова И.А.<sup>4</sup>, Ларичев В.Ф.<sup>2</sup>, Бутенко А.М.<sup>2</sup>

## ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛИХОРАДКУ ЗАПАДНОГО НИЛА, НА СПЕЦИФИЧЕСКИЕ IgM, IgG И НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АНТИТЕЛА

<sup>1</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского/ Кирова, д. 122/89; <sup>2</sup>ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского», 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; <sup>3</sup>Управление Роспотребнадзора по Астраханской области, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 138; <sup>4</sup>ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Референс-центр по мониторингу за возбудителями лихорадки Западного Нила, 400131, г. Волгоград, Голубинская, д. 7

В 2013–2014 гг. с участием трех лабораторий проведено обследование сывороток крови, взятых в Астраханской области у 26 реконвалесцентов с серологически подтвержденным диагнозом лихорадки Западного Нила (ЛЗН). У 8 из них наблюдалась нейроинвазивная форма ЛЗН, у 8 – лихорадочная. Сыворотки были получены через 243–358 дней, в среднем – через 308 дней после начала заболевания. Для их обследования использовали методы ИФА-IgM (MAC-ELISA), ИФА-IgM и реакцию нейтрализации в культуре клеток Vero E6. Результаты обследования 24 (92,3%) из 26 реконвалесцентов на антитела IgM к вирусу ЛЗН оказались отрицательными. У двух реконвалесцентов по данным лабораторий в Астрахани и Москве наблюдались низкие титры IgM (1:400) при незначительных показателях оптической плотности сывороток (0,3–0,4) и отрицательных результатах обследования в Волгоградском научно-исследовательском противочумном институте (ПЧИ). Сыворотки двух других реконвалесцентов, слабоположительные или сомнительные при анализе в Волгоградском ПЧИ, оказались отрицательными при обследовании в НИИ вирусологии. Специфические IgG антитела были обнаружены у 23 (88,5%) из 26 реконвалесцентов, вируснейтрализующие – у 22 (91,7%) из 24. Эти данные подтверждают адекватность принятых в России критериев и тактики серологической диагностики ЛЗН, основанной на применении метода MAC-ELISA (ИФА-IgM).

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила; реконвалесценты; специфические IgM, IgG и нейтрализующие антитела.

Для цитирования: Азарян А.Р., Козлова А.А., Гришанова А.П., Иващенко Е.И., Шендо Г.Л., Ковтунов А.И., Антонов В.А., Викторов Д.В., Смелянский В.П., Снатенков Е.А., Баркова И.А., Ларичев В.Ф., Бутенко А.М. Обследование реконвалесцентов, перенесших лихорадку Западного Нила, на специфические IgM, IgG и нейтрализующие антитела. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (2): 82–86. DOI: 10.17816/EID40890.

Azaryan A.R.<sup>1</sup>; Kozlova A.A.<sup>2</sup>; Grishanova A.P.<sup>1</sup>; Ivashchenko E.I.<sup>1</sup>; Shendo G.L.<sup>3</sup>; Kovtunov A.I.<sup>3</sup>; Antonov V.A.<sup>4</sup>; Viktorov D.V.<sup>4</sup>; Smelyansky V.P.<sup>4</sup>; Snatenkov E.A.<sup>4</sup>; Barkova I.A.<sup>4</sup>; Larichev V.F.<sup>2</sup>; Butenko A.M.<sup>2</sup>

## EXAMINATION OF CONVALESCENTS AFTER WEST NILE FEVER FOR THE SPECIFIC IGM, IGG AND NEUTRALIZING ANTIBODIES

<sup>1</sup>Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan region, 122/89, Nikolaya Ostrovskogo str., Astrakhan, 414057, Russian Federation;

<sup>2</sup>The N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, The D. I. Ivanovsky Institute of Virology, 18, Gamaleya str., Moscow, 123098, Russian Federation;

<sup>3</sup>Management office of Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare in Astrakhan region, 138, Nikolaya Ostrovskogo str., Astrakhan, 414057, Russian Federation;

<sup>4</sup>Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, Golubinskaya str., Volgograd, 400131, Russian Federation

The examination was executed in the Astrakhan region over 2013–2014 with participation of three laboratories. In 26 convalescents after West Nile Fever (WNF) with the serological confirmed diagnosis of WNF blood sera were examined. Neurological form of WNF was observed in 8 cases, and febrile form – in 8 convalescents. Sera have been collected in 243–358 days, on average, in 308 days after the beginning of a disease. For their examination there were used IFA-IgM ELISA (MAC-ELISA), IgG ELISA methods as well as neutralization test in Vero E6 cell culture. The results of the examination in 24 of 26 patients (92, 3%) for IgM antibodies to the virus WNF were negative. In two convalescents according to the laboratories in Astrakhan and Moscow in sera there were observed low titers of IgM (1:400) with minor indices of sera optical density (0.3 to 0.4) and negative results in the Volgograd Plague Control Research Institute. Serum samples of other two convalescents were weakly positive or questionable in testing in Volgograd, but were negative when examined in the Institute of Virology. Specific IgG antibodies were detected in 23 of 26 convalescents (88.5%), neutralizing in 22 of 24 (91.7%). These data confirm the adequacy of the criteria and tactics for WNF serodiagnosis adopted in Russia based on the application of the MAC-ELISA (IFA-IgM).

Key words: West Nile fever; convalescents; IgM; IgG neutralizing antibodies

For citation: Azaryan A.R., Kozlova A.A., Grishanova A.P., Ivashchenko E.I., Shendo G.L., Kovtunov A.I., Antonov V.A., Viktorov D.V., Smelyansky V.P., Snatenkov E.A., Barkova I.A., Larichev V.F., Butenko A.M. Examination of convalescents after West Nile fever for the specific IgM, IgG and neutralizing antibodies. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal) 2016; 21(2): 82–86. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40890

Для корреспонденции: Азарян Алла Рудольфовна, e-mail: tu\_rpn@astrakhan.ru

For correspondence: *Alla R. Azaryan*, MD, head of the Virological Laboratory. E-mail: [tu\\_rpn@astrakhan.ru](mailto:tu_rpn@astrakhan.ru)

**Information about authors:**

*Butenko A.M.*, <http://orcid.org/0000-0001-6152-5685>

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Funding.** *The study had no sponsorship.*

Received 30.03.16

Accepted 30.03.16

Диагностика большинства арбовирусных инфекций, включая лихорадку Западного Нила (ЛЗН), основана на результатах вирусологического, молекулярно-генетического и серологического обследования больных. В случае ЛЗН по причине короткого периода вирусемии методы выделения вируса, а также обнаружения вирусной РНК в крови или ликворе обладают ограниченной эффективностью. Основное диагностическое значение имеют методы иммуноферментного анализа (прежде всего МАС-ELISA), позволяющие выявлять специфические антитела IgM, которые появляются в крови, как правило, на 2–5-й день болезни и достигают очень высокого уровня через 1,5–2 нед. Опыт многолетнего использования метода МАС-ELISA в научных и практических лабораториях России лег в основу ряда методических указаний и рекомендаций, основанных на применении главным образом сертифицированных наборов производства ЗАО “Биосервис” (Москва) и ЗАО “Вектор-Бест” (Новосибирск) [1–3]. Важным критерием для дифференциации острой инфекции ЛЗН от предшествующей – перенесенной в предыдущий год или ранее, – является продолжительность персистенции специфических IgM антител у реконвалесцентов, перенесших это заболевание. Обнаружение у пациентов IgM антител к вирусу ЛЗН обычно рассматривается как свидетельство недавно приобретенного заболевания ЛЗН.

Однако сведения по этому вопросу весьма противоречивы. В статье G. Tardei и соавт. [4], опубликованной по материалам изучения вспышки ЛЗН в Румынии, говорится о том, что IgM антитела к вирусу ЛЗН через 2–3 мес заболевания обнаруживались у 50% реконвалесцентов. По данным В.Ф. Ларичева и соавт. [5], специфические IgM антитела не выявлялись методом МАС-ELISA ни у одного из 40 реконвалесцентов через 6–7 мес после заболевания ЛЗН, перенесенного в 1999 г. в Волгоградской области (даже при минимальном разведении сывороток крови 1:50). При этом IgG антитела присутствовали у 35 (87,5%) из них.

J. Roehring и соавт. [6] сообщили о результатах обследования сывороток крови 29 реконвалесцентов, перенесших ЛЗН в США в 1999 г. При учете результатов анализов методом МАС-ELISA авторы расценивали показатели (ratio) оптической плотности сывороток (P/N) следующим образом:

более 3,0 – как положительные, более 2,0 и менее 3,0 – как сомнительные и менее 2,0 – как отрицательные. В периоды примерно 200, 200–400 и более 500 дней от начала заболевания были обследованы соответственно 22 (1-я группа), 21 (2-я группа) и 12 (3-я группа) сывороток. В 1-й группе достоверные показатели наличия антител IgM были обнаружены в 14 (64%) пробах, а с учетом сомнительных результатов – в 18 (82%). Во 2-й и 3-й группах частота выявления IgM составляла 43 и 42% соответственно, а с учетом сомнительных результатов – 62 и 58%.

При обследовании 39 сывороток крови, взятых у 38 реконвалесцентов через 8 и более месяцев после заболевания ЛЗН в Канаде, 28 (71,8%) проб содержали специфические IgM антитела, 5 (12,8%) оказались сомнительными и 6 (15,4%) отрицательными [7]. По наблюдениям Н. Prince и соавт. [8], в США у доноров с установленным присутствием РНК вируса ЛЗН в крови (и серологически подтвержденной инаппарантной формой ЛЗН) IgM антитела к вирусу ЛЗН в 32% случаев обнаруживались примерно в течение 200 дней, а через год после инфицирования в 13–17% (в предельно низкой концентрации). На этом основании авторы пришли к выводу, что детекция IgM к вирусу ЛЗН остается полезным диагностическим критерием для идентификации недавней инфекции ЛЗН.

Л.С. Карань и соавт. на конференции Проблемной комиссии “Арбовирусы и другие вирусы зоонозов” [9] сообщили об обнаружении IgM к вирусу ЛЗН у 50 из 87 (57,5%) обследованных реконвалесцентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ЛЗН через 264–283 дня после начала заболевания. У 22 (25,3%) из них титры IgM достигали значений, более либо равных 1:800. По данным А. Пара и соавт. [10], в Греции при обследовании 26 реконвалесцентов время обнаружения IgM антител составляло примерно 164 дня после появления симптомов заболевания ЛЗН, хотя у 3 (12%) из них специфические IgM сохранялись на низком уровне в течение 180–270 дней. Сыворотки тех же трех реконвалесцентов оказались положительными на IgM через 3 года после заболевания, но с предельно низкими показателями оптической плотности.

### Материалы и методы

Учитывая значительные отличия данных о продолжительности персистенции IgM антител



Результаты анализа сывороток крови реконвалесцентов, перенесших лихорадку Западного Нила в Астраханской области в 2013 г.

Больные ЛЗН	Обследование в 2013 г.				день от начала заболевания	Обследование в 2014 г.						
	день болезни	IgM	IgM	IgG		IgM			IgG			РН
		Аст	Мск			Аст.	Влг	Мск	Аст.	Влг	Мск	Мск
1	4	3200	6400	отр.	281	отр.	отр.	отр.	+	+	1600	160
2	5	≥ 3200	25.600	400	287	400	отр.	400	+	+	400	80
3	11	1600	3200	80	243	отр.	отр.	отр.	+	+	200	40
4	8	≥ 3200	>3200	отр.	265	отр.	отр.	отр.	+	+	800	80–160
5	10	6400	12800	1600	299	отр.	отр.	отр.	+	+	1600	160–320
6	4	3200	3200	отр.	289	отр.	отр.	отр.	+	+	≥ 400	40–80
	9	+	6400	1600								
7	11	≥ 3200	12.800	отр.	289	отр.	±	отр.	+	+	320	320
8	4	≥ 3200	12.800	отр.	284	400	отр.	400	+	+	400	80
9	11	≥ 3200	12.800	80	281	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.
10	6	6400	25.600	800	299	отр.	отр.	отр.	+	отр.	800	80–160
11	3	3200	6400	отр.	277	отр.	±	отр.	+	отр.	200	н/о
12	4	3200	12,800	отр.	262	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	н/о
	5	+	25.600	отр.								
13	5	6400	25.600	отр.	334	отр.	отр.	отр.	+	+	200	80
14	5	1600	н/о	н/о	355	отр.	отр.	отр.	+	+	800	160–320
15	7	1600	1600	отр.	349	отр.	отр.	отр.	+	+	200	40
16	4	1600	6400	отр.	349	отр.	отр.	отр.	+	+	400	80–160
17	18	6400	25.600	отр.	342	отр.	отр.	отр.	+	+	800	320
18	8	1600	1600	3200	358	отр.	отр.	отр.	+	+	≥ 400	80
19	10	≥ 3200	51.200	отр.	321	отр.	отр.	отр.	+	+	80	40
20	17	≥ 800	25.600	800	321	отр.	отр.	отр.	+	+	≥ 400	40
21	7	1600	1600	отр.	323	отр.	отр.	отр.	+	+	≥ 400	160
22	8	3200	6400	отр.	319	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	200	отр.
23	9	3200	6400	800	328	отр.	отр.	отр.	+	+	800	80
24	4	отр.	отр.	отр.	306	отр.	отр.	отр.	+	+	400	40
	11	1600	3200	отр.								
25	5	≥ 3200	51.200	200	322	отр.	отр.	отр.	+	+	200	80
26	9	1600	800	200	338	отр.	отр.	отр.	+	+	200	40

Примечание. У больных № 1–5, 9, 10, 12 наблюдалась нейроинвазивная форма ЛЗН, у остальных – лихорадочная форма. 3200 – обратная величина титра антител; отр. – отрицательный; ± – сомнительный; + – положительный результат при разведении сыворотки 1:100; н/о – сыворотка не обследована; Аст. – Астрахань; Влг – Волгоград; Мск – Москва.

у реконвалесцентов, перенесших ЛЗН, и важное значение этого критерия для ее серологической диагностики, в 2013–2014 гг. с участием трех лабораторий (ЦГиЭ в Астраханской области, Волгоградского ПЧИ и НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова) было проведено обследование сывороток крови, взятых в Астраханской области у 26 реконвалесцентов с серологически подтвержденным диагнозом ЛЗН. Сыворотки собраны через 243–358 дней (8,1–11,9 мес), в среднем через 308 дня (10,2 мес) после начала заболевания. Обследование сывороток больных и реконвалесцентов в вирусологической лаборатории ЦГиЭ (Астра-

хань) и лаборатории биологии и индикации арбовирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова было выполнено с использованием ИФА-IgM и ИФА-IgG тест-систем “Биоскрин” (ЗАО “Биосервис”, Москва) и экспериментальных наборов НИИ вирусологии. Для обследования сывороток реконвалесцентов в Волгоградском ПЧИ применяли тест-системы ИФА-IgM “Биоскрин” и ИФА-IgG “Euroimmun” (Германия) в соответствии с инструкциями производителей. Кроме того, сыворотки реконвалесцентов обследовали в НИИ вирусологии в реакции нейтрализации в культуре клеток Vero E6.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования сывороток 24 (92,3%) из 26 реконвалесцентов на IgM антитела к вирусу ЛЗН оказались отрицательными. У реконвалесцентов № 2 и 8, по данным лабораторий в Астрахани и Москве, наблюдались низкие титры IgM (1:400) при незначительных показателях оптической плотности сывороток (0,3–0,4) и отрицательных результатах обследования в Волгоградском ПЧИ. Результаты анализа сывороток реконвалесцентов № 5 и 7 были слабоположительными или сомнительными при постановке в Волгоградском ПЧИ и оказались отрицательными при повторном обследовании в НИИ вирусологии. Специфические IgG антитела были обнаружены у 23 (88,5%) из 26 реконвалесцентов, вируснейтрализующие – у 22 (91,7%) из 24 (см. таблицу).

По результатам суммарных исследований, выполненных нами в лабораториях Москвы, Волгограда и Астрахани в 1999–2000 [5] и 2013–2014 гг., из 66 реконвалесцентов, обследованных менее чем через год после заболевания лихорадкой ЗН, у 64 (97,0%) человек специфические IgM антитела отсутствовали, у 2 обнаружены (в лабораториях Астрахани и Москвы) в низких титрах (не достигающих диагностического уровня 1:800) при отрицательных результатах тестирования в Волгоградском ПЧИ. Эти данные подтверждают адекватность принятых в России критериев и тактики серологической диагностики ЛЗН, основанной на применении метода МАС-ELISA (ИФА-IgM).

Расхождение данных разных авторов о длительности персистенции специфических IgM у реконвалесцентов, перенесших ЛЗН, можно объяснить несколькими причинами:

1) использование неравнозначных по характеристикам ИФА-IgM тест-систем разных производителей;

2) отсутствием в большинстве из них контроля “позитивных” сывороток с нормальным антигеном (что может привести к учету ложноположительных результатов);

3) возможным занижением фирмами-производителями тест-систем пороговых уровней оптических плотностей, являющихся основой дифференциации положительных, сомнительных и отрицательных результатов обследования сывороток;

4) различиями в продолжительности сезона заболеваемости ЛЗН на территориях эндемичных стран, определяющими возможность повторного инфицирования в течение одного года;

5) различиями в числе обследованных больных ЛЗН с разными клиническими формами заболевания (нейроинфекционная, лихорадочная, инаппарантная);

6) возможностью перекрестных реакций антигенов вируса ЛЗН с сыворотками, содержащими антитела к гетерологичным флавивирусам.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиологический надзор за лихорадкой Западного Нила в Астраханской области, специфическая диагностика заболевания, меры общественной и личной профилактики: Методические указания. МУ 3.1.3.002-2000. Астрахань: Центр госсанэпиднадзора в Астраханской области; 2000.
2. Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации: Методические рекомендации. Волгоград: Минздрав РФ; 2002.
3. Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации: Методические рекомендации, МУ 3.1.3.2600-10. М.; 2010.
4. Tardei G., Ruta S., Chitu V., Rossi C., Tsai T.F., Cernescu C. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassay in serologic diagnosis of West Nile infection. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2232–9.
5. Ларичев В.Ф., Бутенко А.М., Русакова Н.В., Шишкина Л.В., Жуков А.Н., Шишкина Е.О., Львов Д.К. Показатели специфических антител у реконвалесцентов, перенесших лихорадку Западного Нила. *Вопр. вирусол.* 2002; 47 (6): 11–3.
6. Roehring J.T., Nash D., Maldin B., Labowitz A. et al. Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (3): 376–9.
7. Tilley P.A.G., Zachary G.A., Walle R., Schnee P.F. West Nile detection and commercial assays. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (7): 1154–5.
8. Prince H.E., Tobler L.H., Yeh C., Geftter N., Custer B., Busch M.P. Persistence of West Nile virus-specific antibodies in viremic blood donors. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; 14: 1228–30.
9. Бутенко А.М. Научная конференция Проблемной комиссии “Арбовирусы и другие вирусы зоонозов”. Актуальные вопросы изучения лихорадки Западного Нила, лихорадки денге и других завозных тропических арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (3): 58–61.
10. Papa A., Anastasia A., Delianidou M. West Nile virus IgM and IgG antibodies three year post-infection. *Hippokratia.* 2015; 19 (1): 34–6.

## REFERENCES

1. *Epidemiologicheskii nadzor za likhoradkoy Zapadnogo Nila v Astrakhanskoy oblasti, spetsificheskaya diagnostika zabolevaniya, mery obshchestvennoy i lichnoy profilaktiki: Metodicheskie ukazaniya. MU 3.1.3.002-2000.* Astrakhan': Tsentr gossanepidnadzora v Astrakhanskoy oblasti; 2000. (in Russian)
2. *Meropriyatiya po bor'be s likhoradkoy Zapadnogo Nila na territorii Rossiyskoy Federatsii: Metodicheskie rekomendatsii.* Volgograd: Minzdrav RF; 2002. (in Russian)
3. *Meropriyatiya po bor'be s likhoradkoy Zapadnogo Nila na territorii Rossiyskoy Federatsii: Metodicheskie rekomendatsii, MU 3.1.3.2600-10.* Moscow; 2010. (in Russian)
4. Tardei G., Ruta S., Chitu V., Rossi C., Tsai T.F., Cernescu C. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassay in serologic diagnosis of West Nile infection. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2232–9.
5. Larichev V.F., Butenko A.M., Rusakova N.V., Shishkina L.V., Zhukov A.N., Shishkina E.O., L'vov D.K. Specific antibodies in convalescents after West Nile fever. *Vopr. virusol.* 2002; 47 (6): 11–3. (in Russian)
6. Roehring J.T., Nash D., Maldin B., Labowitz A. et al. Persistence

- of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (3): 376–9.
7. Tilley P.A.G., Zachary G.A., Walle R., Schnee P.F. West Nile detection and commercial assays. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (7): 1154–5.
8. Prince H.E., Tobler L.H., Yeh C., Geftter N., Custer B., Busch M.P. Persistence of West Nile virus-specific antibodies in viremic blood donors. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; 14: 1228–30.
9. Butenko A.M. Scientific conference of the Problem commission “Arboviruses and other Zoonoses viruses”. Topical issues of the study of West Nile Fever, dengue fever and other tropical imported arboviral infections in the Russian Federation. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2014; (3): 58–61. (in Russian)
10. Papa A., Anastasia A., Delianidou M. West Nile virus IgM and IgG antibodies three year post-infection. *Hippokratia.* 2015; 19 (1): 34–6.

Поступила 30.03.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:579.834.114]-078.33

Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г.

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар

Было исследовано цитокиновый статус 46 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ в 2013–2014 гг., из них острое течение иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) наблюдалось у 41 (89%) человека, подострое и хроническое – у 5 (11%), в динамике заболевания исследован уровень провоспалительных (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Средний возраст заболевших при остром течении эритемной формы ИКБ составил 41,1 $\pm$ 1,83 года, мужчин было 37%, женщин 63%. У 31,1% обследованных больных наблюдались симптомы поражения ПНС, у 51,1% – изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 при сохранении у большинства больных нормальных значений ИЛ-2 и низких значений ИЛ-10. При подостром и хроническом течении клещевого боррелиоза сохраняется повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , нормальные значения ИЛ-2 и низкие значения ИЛ-10, при этом уровень ИЛ-4 также снижен. Повышение уровня ИЛ-2 при остром течении эритемной формы клещевого боррелиоза ассоциировано с лихорадкой и поражением сердечно-сосудистой системы. В процессе этиотропной терапии цефтриаксоном (исследование на 5-й и 12-й день лечения) происходило достоверное снижение уровня ИЛ-2 ( $p < 0,05$ ), в то время как лечение доксициклином не влияло на уровень исследованных интерлейкинов. Выявленные изменения цитокинового статуса при остром течении клещевого боррелиоза соответствуют развитию иммунного ответа по типу антителозависимой клеточно опосредованной цитотоксичности. Снижение повышенного уровня ИЛ-2 позволяет оценить эффективность этиотропной терапии. Хроническое течение заболевания отличается низким уровнем ИЛ-4.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, клиника, прогноз, иммунный ответ, цитокины.

Для цитирования: Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 86-92. DOI: 10.17816/EID40890

Moshkova D. Yu., Avdeeva M. G.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATION IN LYME BORRELIOSIS

Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

The cytokine status was studied in 46 patients hospitalized in Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital in 2013-2014. Acute course of the infection of Ixodes tick borreliosis (ITB) was observed in the 41 (89%) case, subacute and chronic - in 5 (11%), in the dynamics of the disease there was studied the level of proinflammatory (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines. The average age of diseased patients in the acute course of the erythematous form of ITB amounted to 41,1  $\pm$  1,83 years, men accounted for 37%, women - 63%. In 31.1% of the patients there were observed symptoms of the involvement of the peripheral nervous system PNC, in 51.1% - changes in the cardiovascular system. For the acute course of the erythematous form of ITB there is typical the significant increase of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  and IL-4 level, while in maintaining of normal levels of IL-2 and IL-10 low values in the majority of patients. In subacute and chronic course of Ixodes borreliosis there is persisted the elevated level of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , normal values of IL-2 and low values of IL-10, while the level of IL-4 is also lowered. The increase of the IL-2 level in the acute course of the erythematous form of Ixodes borreliosis is associated with fever and involvement of the cardiovascular system. In the process of causal treatment with ceftriaxone (examination on the 5th and 12th day of the treatment) there was a significant decrease in the level of IL-2 ( $p < 0,05$ ), whereas treatment with doxycycline failed to affect the level of interleukins investigated. The revealed changes in the cytokine status in acute course of Ixodes borreliosis correspond to the development of the immune response on the type of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. The decline of elevated level of IL-2 permits to evaluate the effectiveness of the causal treatment. The chronic course of the diseases is differed by low levels of IL-4.

Для корреспонденции: Авдеева Марина Геннадьевна, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, e-mail: avdeevam@mail.ru

- of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (3): 376–9.
7. Tilley P.A.G., Zachary G.A., Walle R., Schnee P.F. West Nile detection and commercial assays. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (7): 1154–5.
8. Prince H.E., Tobler L.H., Yeh C., Geftner N., Custer B., Busch M.P. Persistence of West Nile virus-specific antibodies in viremic blood donors. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; 14: 1228–30.
9. Butenko A.M. Scientific conference of the Problem commission “Arboviruses and other Zoonoses viruses”. Topical issues of the study of West Nile Fever, dengue fever and other tropical imported arboviral infections in the Russian Federation. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2014; (3): 58–61. (in Russian)
10. Papa A., Anastasia A., Delianidou M. West Nile virus IgM and IgG antibodies three year post-infection. *Hippokratia.* 2015; 19 (1): 34–6.

Поступила 30.03.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:579.834.114]-078.33

Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г.

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар

Было исследовано цитокиновый статус 46 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ в 2013–2014 гг., из них острое течение иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) наблюдалось у 41 (89%) человека, подострое и хроническое – у 5 (11%), в динамике заболевания исследован уровень провоспалительных (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Средний возраст заболевших при остром течении эритемной формы ИКБ составил 41,1 $\pm$ 1,83 года, мужчин было 37%, женщин 63%. У 31,1% обследованных больных наблюдались симптомы поражения ПНС, у 51,1% – изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 при сохранении у большинства больных нормальных значений ИЛ-2 и низких значений ИЛ-10. При подостром и хроническом течении клещевого боррелиоза сохраняется повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , нормальные значения ИЛ-2 и низкие значения ИЛ-10, при этом уровень ИЛ-4 также снижен. Повышение уровня ИЛ-2 при остром течении эритемной формы клещевого боррелиоза ассоциировано с лихорадкой и поражением сердечно-сосудистой системы. В процессе этиотропной терапии цефтриаксоном (исследование на 5-й и 12-й день лечения) происходило достоверное снижение уровня ИЛ-2 ( $p < 0,05$ ), в то время как лечение доксициклином не влияло на уровень исследованных интерлейкинов. Выявленные изменения цитокинового статуса при остром течении клещевого боррелиоза соответствуют развитию иммунного ответа по типу антителозависимой клеточно опосредованной цитотоксичности. Снижение повышенного уровня ИЛ-2 позволяет оценить эффективность этиотропной терапии. Хроническое течение заболевания отличается низким уровнем ИЛ-4.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, клиника, прогноз, иммунный ответ, цитокины.

Для цитирования: Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 86-92. DOI : 10.17816/EID40898

Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATION IN LYME BORRELIOSIS

Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

The cytokine status was studied in 46 patients hospitalized in Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital in 2013-2014. Acute course of the infection of Ixodes tick borreliosis (ITB) was observed in the 41 (89%) case, subacute and chronic - in 5 (11%), in the dynamics of the disease there was studied the level of proinflammatory (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines. The average age of diseased patients in the acute course of the erythematous form of ITB amounted to 41,1  $\pm$  1,83 years, men accounted for 37%, women - 63%. In 31.1% of the patients there were observed symptoms of the involvement of the peripheral nervous system PNC, in 51.1% - changes in the cardiovascular system. For the acute course of the erythematous form of ITB there is typical the significant increase of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  and IL-4 level, while in maintaining of normal levels of IL-2 and IL-10 low values in the majority of patients. In subacute and chronic course of Ixodes borreliosis there is persisted the elevated level of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , normal values of IL-2 and low values of IL-10, while the level of IL-4 is also lowered. The increase of the IL-2 level in the acute course of the erythematous form of Ixodes borreliosis is associated with fever and involvement of the cardiovascular system. In the process of causal treatment with ceftriaxone (examination on the 5th and 12th day of the treatment) there was a significant decrease in the level of IL-2 ( $p < 0,05$ ), whereas treatment with doxycycline failed to affect the level of interleukins investigated. The revealed changes in the cytokine status in acute course of Ixodes borreliosis correspond to the development of the immune response on the type of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. The decline of elevated level of IL-2 permits to evaluate the effectiveness of the causal treatment. The chronic course of the diseases is differed by low levels of IL-4.

Для корреспонденции: Авдеева Марина Геннадьевна, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, e-mail: avdeevam@mail.ru

**Keywords:** tick-borne Lyme disease, clinical prognosis, immune response, cytokines.

**For citation:** Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G. Clinical and immunological features of inflammation in lyme borreliosis. *Epidemi-ologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(2): 86-92. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40898

**For correspondence:** Marina G. Avdeeva, MD., PhD., DSci., professor, head of the Department of infectious disease and phthisiopulmonology. E-mail: [avdeevam@mail.ru](mailto:avdeevam@mail.ru)

**Information about authors:**

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 06.02.16

Accepted 30.03.16

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относится к одному из наиболее распространенных природно-очаговых заболеваний [1]. Случаи ИКБ регистрируются в 68 субъектах РФ, в 2012–2015 гг. уровень заболеваемости колебался в пределах 4,0–5,8 на 100 тыс. населения. Ежегодно регистрируется от 5 до 8 тыс. случаев заболевших. По сравнению с 2014 г. в январе–декабре 2015 г. наблюдался рост заболеваемости на 13,3% [2].

На территории Краснодарского края природные очаги ИКБ сформировались в начале 2000-х гг. [3, 4]. В последние годы распространение ИКБ в крае имеет тенденцию к возрастанию: в 2012 г. оно составило 1,1 на 100 тыс. населения, в 2013–2014 гг. – 1,45–1,33 на 100 тыс. населения [5]. ИКБ, регистрируемый в Краснодаре, протекает как в эритемной, так и в безэритемной форме. Заболевание имеет преимущественно острое, у части больных – подострое и хроническое течение. У некоторых пациентов при этом наблюдаются патологические изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем [3, 4].

Хотя изучение ИКБ ведется с момента идентификации заболевания, до настоящего времени четко не определены причины его перехода в хроническую форму. Известно, что центральным звеном иммунных реакций при инфекционном процессе являются мононуклеары и вырабатываемые ими провоспалительные и противовоспалительные цитокины. В целом функциональное состояние этих клеток при спирохетозах во многом определяет исход заболевания, что было детально продемонстрировано нами на примере лептоспироза [6], однако в случае боррелиоза роль мононуклеаров не столь однозначна. Позднее появление специфических антител к боррелиям, характерное для ИКБ, затрудняет своевременную диагностику, особенно в случае безэритемных форм заболевания. Также нуждаются в уточнении критерии прогнозирования исходов ИКБ с точки зрения вероятности персистенции возбудителя и развития иммунопатологических реакций. Очевидно, это должно существенно влиять на выбор схемы и длительности этиотропной терапии.

## Материалы и методы

Исследован цитокиновый статус 46 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ в 2013–2014 гг. Острое течение ИКБ наблюдалось у 41 (89%) человека, подострое – у 2 (4%), хроническое – у 3 (7%). Среди заболевших преобладали женщины – 63%, мужчин было 37%. Больные с острым и подострым течением поступали в разные периоды заболевания – с 3-го по 120-й день болезни, в среднем на  $16,6 \pm 2,82$  день. Диагноз эритемной формы ИКБ выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных (наличие эритемы у всех больных и присасывание клеща) и подтвержден серологически методом ИФА с определением IgM и IgG к боррелиям. Все больные получали антибактериальную терапию цефтриаксоном и/или доксициклином. Содержание цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов НПО «Цитокин» (Санкт-Петербург) с чувствительностью 1 пикограмм на миллилитр (пг/мл). Исследование проводилось в первый день госпитализации, что соответствовало разным срокам заболевания, и в динамике на 5-й и 12-й дни проведения антибактериальной монотерапии доксициклином или цефтриаксоном. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Все клинические и лабораторные данные обрабатывались методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей при помощи критерия Стьюдента и коэффициента ассоциации ( $q$ ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинически у обследованных больных лихорадочный синдром присутствовал в 24,5% случаев. Размер эритемы варьировал от 4 до 30 см, в среднем составлял  $14,7 \pm 3,39$  см, эритема сохранялась в течение  $12,8 \pm 1,44$  дня. У 31,1% пациентов наблюдались симптомы поражения нервной системы, при этом астеновегетативный синдром выявлен у трети больных (28,6%), цефалгия – у

Таблица 1

## Показатели цитокинового статуса при эритемной форме клещевого боррелиоза в зависимости от длительности заболевания

Группа обследованных	ИЛ-1β	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-10	ИФН-γ
Норма	1,6±0,05	10,5±0,42	3,24±0,29	16,1±2,10	6,9±2,70
1-я неделя	17,3±2,59***	6,09±0,69***	7,76±1,78*	7,05±1,31***	31,65±3,91***
2-я неделя	18,7±4,45***	14,1±3,42	9,2±2,38*	13,9±4,40	37,16±10,96*
3-я неделя	14,9±2,66***	18,7±7,9	9,1±2,31*	9,1±1,54*	25,03±4,28**
4-я неделя	16,4±2,05***	11,2±2,44	8,0±2,87	7,1±0,88**	36,4±12,45*
Подострый и хронический	13,8±1,37***	19,7±6,06	5,3±2,49	7,4±1,04**	38,8±6,32*

Примечание. Отличие от нормы: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

42,9%, цервикобрахиоалгия, цервикокраниалгия, миофасцилярный синдром, полинейропатия конечностей и вестибулопатия наблюдались соответственно у 7,1%, у 1 больного имел место менингизм. Уже в первый месяц заболевания у 82,2% обследуемых наблюдались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: признаки ваготонии – у 31,1%, нарушения проводимости – у 4%, неспецифические нарушения реполяризации миокарда – у 35,6%, аритмия – у 11,1% больных.

Результаты изучения цитокинового статуса у больных эритемной формой ИКБ, определенного при разной длительности сохранения воспалительного процесса, в зависимости от времени обращения за медицинской помощью, и во всех случаях – до начала этиотропной терапии (см. табл. 1).

Изучаемый нами ИЛ-1β, продуцируемый главным образом макрофагами покровных тканей в ответ на прямое раздражение микробными продуктами, относится к медиаторам доиммунного воспаления. ИЛ-1β существенно превышал норму во все периоды заболевания и принимал максимальные значения при поступлении больных в поздние сроки на 2–4-й неделе болезни – 18,7±4,45 и 16,4±2,05 пг/мл. В то же время ассоциативная связь между повышением ИЛ-1β и наличием лихорадки, интоксикационного и суставного синдрома отсутствовала. Тем не менее длительное повышение уровня ИЛ-1β в отсутствие этиотропного лечения свидетельствует о течении инфекционного процесса без тенденции к выздоровлению.

Известно, что ИЛ-2, продуцируемый Т-хелперами, необходим для пролиферации преактивированных антигеном Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, а также усиливает функциональную активацию Т-хелперов и стимулирует выработку цитокинов для всех популяций лимфоцитов. При остром ИКБ у большинства обследованных уровень ИЛ-2 не превышал норму: у 70,6% больных в 1-ю неделю заболевания был даже ниже нормы (6,09±0,69 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Только у 30% пациентов наблюдалось повышение уровня ИЛ-2 на

2–3-й неделе болезни в 2,8–2,6 раза. При длительности заболевания 3 мес и более ИЛ-2 достоверно от нормы не отличался ( $p > 0,05$ ).

Повышение уровня ИЛ-2 было достоверно связано с наличием лихорадки и признаками поражения сердечно-сосудистой системы: брадикардия, аритмия, блокады ( $q = 1$ ). Связь повышения уровня ИЛ-2 с поражением нервной системы была умеренной ( $q = 0,5$ ). У больных с нормальными показателями ИЛ-2 чаще регистрируется ускорение СОЭ ( $Q = 0,92$ ), умеренная связь отмечена с лимфоцитозом ( $q = 0,44$ ), а также повышением уровня СРБ ( $q = 0,40$ ) и КФК ( $q = 0,43$ ). Низкий уровень ИЛ-2 наблюдался у больных с нормальной температурой тела и сохраняющейся эритемой.

Отсутствие повышенного уровня ИЛ-2 на фоне воспалительного процесса ведет к несостоятельности клеточного и гуморального иммунитета. Известно, что большинство цитолитических и супрессорных Т-лимфоцитов не продуцирует ИЛ-2, но отвечают на его действие пролиферацией. В НК-клетках в ответ на действие ИЛ-2 помимо усиления пролиферации происходит увеличение продукции ИФН-γ и усиливается НК-опосредованный цитолизис.

Секреция ИФН-γ клетками, участвующими в реализации врожденных иммунных реакций, играет важную роль на ранних этапах защиты организма от инфекции. На этапе развития адаптивного иммунного ответа главными источниками ИФН-γ служат Т-лимфоциты. Антагонистами ИФН-γ являются ИЛ-4 и ИЛ-10. Известно, что интерферон-гамма активизирует дифференцировку Т-клеток в сторону Th-1 и ингибирует Th-2 [7]. У всех обследованных больных эритемной формой острого клещевого боррелиоза уровень ИФН-γ был достоверно повышен. На 1-й неделе его значения составляли в среднем 31,65±3,91 пг/мл ( $p < 0,001$ ) при норме 6,9±2,70 пг/мл. На 2–3-й неделе заболевания показатели имели значительный разброс: у 60% он был повышен до 27,11±5,15 пг/мл ( $p < 0,01$ ), а у 40% имелось значительное увеличение, в десятки и сотни раз превышающее норму. У 77,78% пациентов при длительности заболе-

Таблица 2

Цитокиновый статус у больных эритемной формой острого клещевого боррелиоза при лечении цефтриаксоном

Показатель	Цефтриаксон		<i>p</i>
	до лечения	после лечения	
ИЛ-1β	21,42±3,42	19,85±3,34	> 0,05
ИЛ-2	19,88±3,47	9,66±1,9	< 0,05
ИЛ-4	7,34±1,47	9,13±2,43	> 0,05
ИЛ-10	7,36±2,22	7,75±1,02	> 0,05
ИНФ-γ	34,41±4,40	33,56±3,58	> 0,05

вания месяц и более ИНФ-γ сохранялся высоким, составляя в среднем 53,4±12,42 пг/мл, у 2 больных был повышен значительно – 146,24 и 82,79 пг/мл.

Нами также изучен ИЛ-4, который является регулятором пролиферативного ответа В-лимфоцитов, продуцирующих IgE, играющего решающую роль в патогенезе реакций немедленной гиперчувствительности. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был достоверно повышен на 1–3-й неделях заболевания. В первую неделю заболевания ИЛ-4 превышал норму в 2,5 раза, при поступлении на 2-й и 3-й неделе от начала заболевания был выше нормы в 3,5 и 3,4 раза и составлял соответственно 9,2±2,38 пг/мл и 9,1±2,31 пг/мл ( $p < 0,01$ ). В группе больных с подострым и хроническим течением ИКБ достоверного повышения уровня ИЛ-4 не наблюдалось (5,3±2,49 пг/мл), при этом у пациентов с хроническим течением заболевания обнаружено его снижение до 2,6±0,9 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Th-2, ингибирует активность макрофагов, в том числе их антиген-презентирующую функцию, синтез лимфокинов. Он подавляет гиперчувствительный ответ замедленного типа Th-1 клетками и стимулирует ответ Th-2 клеток, что опосредует повышение продукции антител класса IgG [8, 9]. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 при норме 16,1±2,10 пг/мл у обследованных больных повышался лишь в единичных случаях. У большинства больных при поступлении во все периоды заболевания ИЛ-10 был достоверно ниже нормы и соответственно составил на 1-й неделе 7,05±1,31 пг/мл ( $p < 0,001$ ), на 3-й неделе – 9,1±1,54 пг/мл ( $p < 0,05$ ), на 4-й неделе – 7,1±0,88 пг/мл ( $p < 0,01$ ). Только на 2-й неделе болезни ИЛ-10 не отличался от нормы – 13,9±4,40 пг/мл ( $p > 0,05$ ).

Изучение цитокинового статуса при подостром и хроническом течении выявило следующие тенденции: у всех наблюдавшихся больных были повышены провоспалительные цитокины: ИЛ-1β – 13,8±1,37 пг/мл и ИНФ-γ – 38,8±6,32 пг/мл ( $p < 0,001$ ), при этом они достоверно не отличались

от уровня показателей у больных, госпитализированных в ранний период ( $p > 0,05$ ) острого клещевого боррелиоза. Противовоспалительные цитокины оставались на низком уровне: ИЛ-10 был достоверно ниже нормы – 7,4±1,04 пг/мл ( $p < 0,01$ ) и также достоверно не отличался от показателей в ранний период острого боррелиоза ( $p > 0,05$ ). Уровни ИЛ-4 и ИЛ-2 не отличались от нормы.

Сопоставление уровня цитокинов у больных, поступивших в 1-ю неделю заболевания, с группой хронического ИКБ выявило достоверные различия только по уровню ИЛ-4 (7,7±1,78 пг/мл на 1-й неделе и 2,55±0,90 пг/мл при хроническом ИКБ ( $p < 0,05$ )). Полученные нами данные о низком уровне активности ИЛ-4 у больных хроническим боррелиозом согласуются с результатами исследования других авторов [10].

Изучение влияния антибактериальной терапии на показатели цитокинового статуса выявило, что в процессе лечения доксициклином не происходит нормализации ни одного из рассмотренных показателей (табл. 2). При лечении цефтриаксоном наблюдается достоверное снижение уровня ИЛ-2 ( $p < 0,05$ ) уже через пять дней терапии, в то время как уровень ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИНФ-γ достоверно не изменяется. Это свидетельствует о более выраженном положительном влиянии цефтриаксона на воспалительный процесс у больных эритемной формой острого клещевого боррелиоза и возможности использовать в качестве критерия эффективности терапии определение уровня ИЛ-2.

## Обсуждение

Известно, что первоначальное развитие воспалительного процесса связано с неспецифическими провоспалительными медиаторами, среди которых важное место занимает монокин ИЛ-1β. Бактериальный антиген захватывается антигенпрезентирующими клетками, прежде всего макрофагами и дендритными клетками лимфоузлов, селезенки, эпидермиса. Поглощая антиген, данные клетки подвергают его ферментативному расщеплению с представлением фрагментов на свою внешнюю мембрану в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II типа, распознаваемого Т- и В-лимфоцитами. Одновременно иницируется синтез ИЛ-1 в виде внутриклеточной, секреторной и мембранной форм. Мембранная форма ИЛ-1 способствует распознаванию антигенного комплекса Т- и В-лимфоцитами и передаче сигнала от макрофагов [8].

Важнейшим свойством монокина ИЛ-1 является запуск пролиферации преактивированных антигеном Т- и В-лимфоцитов. При этом в зависимости от особенностей антигена происходит дифференцировка Т-хелперов в клетки 1-го или 2-го типа:

Th×1 и Th×2. Активированные Т-хелперы переходят к синтезу последующей серии интерлейкинов – ИЛ-2, ИФН-γ, ФНОα (Th×1) или ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 (Th×2), которые регулируют дальнейший ход иммунного ответа. В результате запускается преимущественно клеточный или гуморальный иммунитет с активацией Т-киллеров и В-лимфоцитов. Образуются клоны специфических Т-киллеров, способных разрушать клетки, поврежденные паразитом, и клоны антителопродуцирующих клеток, секретирующих иммуноглобулины (М, G, А), нейтрализующие бактериальные антигены. В ряде случаев уничтожение внутриклеточного паразита происходит за счет натуральных киллеров (НК) по средствам антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности. НК способны поражать клетки-мишени, нагруженные антителами. При этом их активность повышается под влиянием цитокинов Т-клеток, и в первую очередь интерферона-гамма.

Как показывает проведенное нами исследование, иммунологический ответ при клещевом боррелиозе характеризуется длительным сохранением острофазового ответа в виде повышенного уровня провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β и ИФН-γ, сохраняющегося при переходе процесса в подострое и хроническое течение. С высоким уровнем ИЛ-1β, как правило, связывают проявления интоксикационного синдрома и поражение опорно-двигательного аппарата – лайм-артриты [11]. Однако мы наблюдали высокий уровень ИЛ-1β и у больных с отсутствием лихорадочного, интоксикационного и суставного синдромов. Длительная продукция макрофагами острофазового монокина ИЛ-1β может быть следствием сохраняющегося антигенного раздражения и косвенно подтверждает персистенцию боррелий в организме. Известно влияние ИЛ-1β на кератиноциты и фибробласты, приводящее к усилению их пролиферации [8]. В дальнейшем это может вести либо к репарации и восстановлению целостности тканей, либо к формированию очага хронического воспаления, что и наблюдается при клещевом боррелиозе.

В то же время у большинства больных уровень регуляторных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10) на протяжении всей болезни оставался незначительно повышенным, нормальным или даже сниженным. Повышенный уровень ИЛ-2 коррелировал с лихорадкой и поражением сердечно-сосудистой системы, низкие значения, напротив, – с нормальной температурой тела при сохранении эритемы. Низкий уровень ИЛ-10 и нормальные значения ИЛ-2 не создают условий для перехода инфекционного процесса на стадию ограничения воспаления и способствуют затяжному течению процесса.

Известно, что ИЛ-1 усиливает эффект ИЛ-4 по

стимулированию пролиферации В-лимфоцитов и продукции антител. При клещевом боррелиозе мы наблюдали одновременное повышение уровня обоих цитокинов. Однако гуморальный ответ при ИКБ считается поздним и неэффективным [11, 12]. Повышенный уровень ИЛ-4, видимо, в основном обуславливает выработку IgE и отвечает за развитие и поддержание реакции гиперчувствительности немедленного типа, что клинически проявляется специфической эритемой.

Ранее было показано, что выздоровление и гладкое течение ИКБ наблюдается при повышении ИФН-γ и ИЛ-4, низкий уровень интерлейкина-4 ассоциируется с отсутствием антител и хронизацией [10, 12]. Другие исследователи указывают на высокий уровень ИЛ-4 в период реконвалесценции как признак возможной хронизации заболевания [13]. Предполагают, что смешанный Тх1/Тх2-ответ предотвращает хронизацию [10, 12], а мощный противовоспалительный ответ Тх1 может быть связан с благоприятным исходом [14].

Полученные нами данные позволяют предположить развитие иммунного ответа при ИКБ по типу антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности с участием НК. Так, для эффективной элиминации внутриклеточно персистирующих боррелий требуется активация клеточного иммунитета. Однако из-за низкого уровня ИЛ-2 активации Т-киллеров не происходит. В то же время высокий уровень ИФНγ ведет к активации НК. Их роль в патогенезе хронического клещевого боррелиоза обсуждается в ряде исследований [15–17]. Работе НК способствует повышенное содержание иммунных комплексов, описанное ранее при ИКБ [18, 19]. За счет Fc-рецептора (CD16) НК связывают антитела, образовавшие иммунные комплексы с антигенами на поверхности клеток-мишеней, и запускают процесс лизиса или апоптоза инфицированной клетки.

## Выводы

1. Для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровня ИЛ-1β, ИФН-γ и ИЛ-4 при сохранении у большинства больных нормальных значений ИЛ-2 и низких значений ИЛ-10.

2. При подостром и хроническом течении сохраняется повышенный уровень ИЛ-1β, ИФН-γ, нормальные значения ИЛ-2 и низкие значения ИЛ-10, при этом уровень ИЛ-4 также снижен.

3. Повышение уровня ИЛ-2 при остром течении эритемной формы ИКБ ассоциировано с лихорадкой и поражением сердечно-сосудистой системы. Снижение повышенного уровня ИЛ-2 позволяет оценить эффективность этиотропной терапии.

Выявленные изменения цитокинового статуса



при остром течении клещевого боррелиоза соответствуют развитию иммунного ответа по типу антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз. (Иксодовые клещевые боррелиозы)*. СПб.: Фолиант; 2000.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *Статистические материалы*. [http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details](http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details). (от 04.02.2016).
3. Блажная Л.П., Беляк Г.М., Зимина Е.В., Арапов Ю.П. Клещевой боррелиоз в Краснодарском крае. В кн.: *Материалы Южнороссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России*. Ростов-на-Дону–Краснодар: Советская Кубань; 2005: 33–4.
4. Тарасова Л.С., Городин В.Н., Блажная Л.П., Шачина О.А., Арапов Ю.П., Беляк Г.М. Клинико-лабораторная характеристика Лайм-боррелиоза. В кн.: *Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины / Материалы Российской научно-практической конференции*. СПб.: ВМедА; 2006: 285–6.
5. Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажная Л.П., Городин В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (1): 4–11.
6. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г., Ананьина Ю.В., Турьянов М.Х., Лучшев В.И. *Иктерогеморрагический лептоспироз*. Краснодар: Советская Кубань; 2001.
7. Никифоров В.В., Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Ерофеева М.К. и др. Возможность использования интерферона-γ при гриппозной инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2015; 20 (3): 11–5.
8. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. *Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ*. Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т»; 2010.
9. Хаитов Р.М. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
10. Воронкова О.В., Пирогова Н.П., Зима А.П. Продукция FНО-α и ИЛ-4 мононуклеарами крови при иксодовом клещевом боррелиозе. В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция «Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке»*. Томск, 14 февраля 2006 г. Томск; 2006: 34–5.
11. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Инфекционные болезни: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 513–20.
12. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Васильева Ю.П., Монахова Н.Е., Карчевская Л.В., Иванова Г.П. и др. Ранний цитокиновый и иммунный ответ при иксодовом клещевом боррелиозе у детей. *Медицинская иммунология*. 2002; 4 (3): 459.
13. Миноранская Н.С., Андропова Н.В., Миноранская Е.И., Са-рап П.В. Цитокиновый статус при остром течении боррелиозной инфекции. В кн.: *Материалы I ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням*. М.; 2009: 140.
14. Sjuwall J., Carlsson A., Vaarala O., Bergstrum S., Ernerudh J., Forsberg P. et al. Innate immune responses in Lyme borreliosis: Enhanced tumor necrosis factor-α, interleukin-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes. *Clin. Exper. Immunol.* 2005; 141 (1): 89–98.

15. Marques A., Brown M.R., Fleisher T.A. Natural killer cell counts are not different between patients with post-lyme disease syndrome and controls. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (8): 1249–50.
16. Stricker R.B., Winger E.E. Natural killer cells in chronic Lyme disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (11): 1704–6.
17. Nielsen C.M., White M.J., Goodier M.R., Riley E.M. Functional significance of CD57 expression on human NK cells and relevance to disease. *Front. Immunol.* 2013, 4, Article 422. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00422/full> (accessed 06 February 2016).
18. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (2): 5–14.
19. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса. *Клин. лаб. ди-агн.* 2007; (4): 15–22.

#### REFERENCES

1. Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. *Lyme borreliosis. (Ixodes Tick Borreliosis)*. [Laym-borrelioz. (Iksodovye kleshchevye borreliozy)]. St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian)
2. *The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Statistical Materials*. Available at: [http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details](http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details). (accessed 04.02.2016).
3. Blazhnyaya L.P., Belyak G.M., Zimina E.V., Arapov Yu.P. Lyme borreliosis in Krasnodar region. In: *Materials South Russian Scientific-practical Conference “Actual problems of infectious pathology of the South of Russia”*. [Materialy Yuzhno-Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Aktual’nye voprosy infektsionnoy patologii Yuga Rossii”]. Rostov-na-Donu–Krasnodar: Sovetskaya Kuban’; 2005: 33–4. (in Russian)
4. Tarasova L.S., Gorodin V.N., Blazhnyaya L.P., Shachina O.A., Arapov Yu.P., Belyak G.M. Clinical and laboratory characteristics of Lyme-borreliosis. In: [Infektsionnyye bolezni: problemy zdavookhraneniya i voennoy meditsiny / Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii]. St. Petersburg: VMedA; 2006: 285–6. (in Russian)
5. Avdeeva M.G., Moshkova D.Yu., Blazhnyaya L.P., Gorodin V.N., Zotov S.V., Vanyukov A.A. et al. Clinical and laboratory characteristics of Lyme-borreliosis in Krasnodar region. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2014; (1): 4–11. (in Russian)
6. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G., Ananina Yu.V., Turyanov M.Kh., Luchshev V.I. *Icterohemorrhagic Leptospirosis*. [Ikterogemorrhagicheskiy leptospiroz]. Krasnodar: Sovetskaya Kuban’; 2001. (in Russian)
7. Nikiforov V.V., Sologub T.V., Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Erofeeva M.K. et al. The opportunity of using interferon-γ in influenza infection. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2015; 20 (3): 11–5. (in Russian)
8. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. *Infection and Systemic Inflammatory Response*. [Infektsionnyy protsess i sistemnyy vospalitel’nyy otvet]. Nal’chik: ООО “Poligrafservis i T”; 2010. (in Russian)
9. Khaïtov R.M. *Immunologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
10. Voronkova O.V., Pirogova N.P., Zima A.P. Production FНО-α and IL-4 by mononuclears of blood in Ixodes tick-borne Lyme disease. In: *All-Russian Scientific-practical Conference “Current Situation and Prospects for the Fight Against Tick-borne Infections in the XXI Century”*. [Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya “Sovremennaya situatsiya i perspektivy bor’by s kleshchevymi infektsiyami v XXI veke. Tomsk, 14 fevralya 2006 g.]. Tomsk; 2006: 34–5. (in Russian)

11. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. *Infection Diseases: National Leadership*. [Инфекционные болезни: Национальное руководство]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 513–20. (in Russian)
12. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Vasil'eva Yu.P., Monakhova N.E., Karchevskaya L.V., Ivanova G.P. et al. Early cytokine and immune response in the Ixodes tick borreliosis in children. *Meditinskaya immunologiya*. 2002; 4 (3): 459. (in Russian)
13. Minoranskaya N.S., Andronova N.V., Minoranskaya E.I., Sarap P.V. *Cytokine status in acute form of Borrelia infection*. In: *Materials 1 Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases*. [Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням]. Moscow: 2009: 140. (in Russian)
14. Sjuwall J., Carlsson A., Vaarala O., Bergstrum S., Ernerudh J., Forsberg P. et al. Innate immune responses in Lyme borreliosis: Enhanced tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes. *Clin. Exper. Immunol.* 2005; 141 (1): 89–98.
15. Marques A., Brown M.R., Fleisher T.A. Natural killer cell counts are not different between patients with post-lyme disease syndrome and controls. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (8): 1249–50.
16. Stricker R.B., Winger E.E. Natural killer cells in chronic Lyme disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (11): 1704–6.
17. Nielsen C.M., White M.J., Goodier M.R., Riley E.M. Functional significance of CD57 expression on human NK cells and relevance to disease. *Front. Immunol.* 2013, 4, Article 422. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00422/full> (accessed 06 February 2016).
18. Skripchenko N.V., Bubnova A.A. Current views on the pathogenesis of Ixodes tick borreliosis. *Zhurnal infektologii*. 2012; 4 (2): 5–14. (in Russian)
19. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. Molecular mechanisms of infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; (4): 15–22. (in Russian)

Поступила 06.02.16

#### Сведения об авторах:

**Мошкова Дарья Юрьевна**, очный аспирант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

## ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ И ТРОПИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.995.122.21-06:616.36-008.5]-036.1

**Бронштейн А.М.<sup>1,2,3</sup>, Малышев Н.А.<sup>4</sup>, Федянина Л.В.<sup>1</sup>, Давыдова И.В.<sup>4</sup>**

### ФАСЦИОЛЕЗ С ДЛИТЕЛЬНЫМ БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У БОЛЬНОГО ИЗ ТУРКМЕНИСТАНА, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ОСТРОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2; <sup>2</sup>Инфекционная клиническая больница № 1, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; <sup>3</sup>«Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, ул. Островитянинова, д. 1; <sup>4</sup>«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20/1

Приведен случай многолетнего бессимптомного течения фасциолеза у мигранта, приехавшего в Россию из Туркменистана. Течение фасциолеза осложнилось острым развитием механической желтухи вследствие обтурации общего желчного протока половозрелой *Fasciola hepatica*. Проведена магнитно-резонансная холангиография, эндоскопическая папиллотомия и экстракция гельминта с последующим лечением триклабендазолом. При дифференциальном диагнозе у больных с механической желтухой следует учитывать фасциолез, особенно у лиц, посетивших эндемические очаги. Данное наблюдение и обзор литературы свидетельствуют, что у мигрантов из стран ближнего зарубежья относительно высок риск инфицирования *F. hepatica* с бессимптомным течением болезни и непредсказуемым развитием осложнений.

Ключевые слова: фасциолез; *Fasciola hepatica*; обтурация общего желчного протока; магнитно-резонансная холангиография; эндоскопическая папиллотомия; механическая желтуха; триклабендазол; Туркменистан.

*Bronshteyn A.M.<sup>1,2,3</sup>, Malyshev N.A.<sup>4</sup>, Fedianina L.V.<sup>1</sup>, Davydova I.V.<sup>4</sup>*

ACUTE BILIARY OBSTRUCTION WITH CHOLESTASIS CAUSED BY FASCIOLA HEPATICA IN A PATIENT TRAVELLED TO TURKMENISTAN: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Для корреспонденции: **Бронштейн Александр Маркович**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. кабинетом паразитарных болезней и тропической медицины Инфекционной клинической больницы № 1, г. Москва, e-mail: [bronstein@mail.ru](mailto:bronstein@mail.ru)

11. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. *Infection Diseases: National Leadership*. [Инфекционные болезни: Национальное руководство]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 513–20. (in Russian)
12. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Vasil'eva Yu.P., Monakhova N.E., Karchevskaya L.V., Ivanova G.P. et al. Early cytokine and immune response in the Ixodes tick borreliosis in children. *Meditinskaya immunologiya*. 2002; 4 (3): 459. (in Russian)
13. Minoranskaya N.S., Andronova N.V., Minoranskaya E.I., Sarap P.V. *Cytokine status in acute form of Borrelia infection*. In: *Materials 1 Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases*. [Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням]. Moscow: 2009: 140. (in Russian)
14. Sjuwall J., Carlsson A., Vaarala O., Bergstrum S., Ernerudh J., Forsberg P. et al. Innate immune responses in Lyme borreliosis: Enhanced tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes. *Clin. Exper. Immunol.* 2005; 141 (1): 89–98.
15. Marques A., Brown M.R., Fleisher T.A. Natural killer cell counts are not different between patients with post-lyme disease syndrome and controls. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (8): 1249–50.
16. Stricker R.B., Winger E.E. Natural killer cells in chronic Lyme disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (11): 1704–6.
17. Nielsen C.M., White M.J., Goodier M.R., Riley E.M. Functional significance of CD57 expression on human NK cells and relevance to disease. *Front. Immunol.* 2013, 4, Article 422. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00422/full> (accessed 06 February 2016).
18. Skripchenko N.V., Bubnova A.A. Current views on the pathogenesis of Ixodes tick borreliosis. *Zhurnal infektologii*. 2012; 4 (2): 5–14. (in Russian)
19. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. Molecular mechanisms of infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; (4): 15–22. (in Russian)

Поступила 06.02.16

#### Сведения об авторах:

**Мошкова Дарья Юрьевна**, очный аспирант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

## ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ И ТРОПИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.995.122.21-06:616.36-008.5]-036.1

**Бронштейн А.М.<sup>1,2,3</sup>, Малышев Н.А.<sup>4</sup>, Федянина Л.В.<sup>1</sup>, Давыдова И.В.<sup>4</sup>**

### ФАСЦИОЛЕЗ С ДЛИТЕЛЬНЫМ БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У БОЛЬНОГО ИЗ ТУРКМЕНИСТАНА, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ОСТРОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, г. Москва, ул. Труubeцкая, д. 8/2; <sup>2</sup>Инфекционная клиническая больница № 1, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; <sup>3</sup>«Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, ул. Островитянинова, д. 1; <sup>4</sup>«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20/1

Приведен случай многолетнего бессимптомного течения фасциолеза у мигранта, приехавшего в Россию из Туркменистана. Течение фасциолеза осложнилось острым развитием механической желтухи вследствие обтурации общего желчного протока половозрелой *Fasciola hepatica*. Проведена магнитно-резонансная холангиография, эндоскопическая папиллотомия и экстракция гельминта с последующим лечением триклабендазолом. При дифференциальном диагнозе у больных с механической желтухой следует учитывать фасциоз, особенно у лиц, посетивших эндемические очаги. Данное наблюдение и обзор литературы свидетельствуют, что у мигрантов из стран ближнего зарубежья относительно высок риск инфицирования *F. hepatica* с бессимптомным течением болезни и непредсказуемым развитием осложнений.

Ключевые слова: фасциоз; *Fasciola hepatica*; обтурация общего желчного протока; магнитно-резонансная холангиография; эндоскопическая папиллотомия; механическая желтуха; триклабендазол; Туркменистан.

*Bronshhteyn A.M.<sup>1,2,3</sup>, Malyshev N.A.<sup>4</sup>, Fedianina L.V.<sup>1</sup>, Davydova I.V.<sup>4</sup>*

ACUTE BILIARY OBSTRUCTION WITH CHOLESTASIS CAUSED BY FASCIOLA HEPATICA IN A PATIENT TRAVELLED TO TURKMENISTAN: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Для корреспонденции: **Бронштейн Александр Маркович**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. кабинетом паразитарных болезней и тропической медицины Инфекционной клинической больницы № 1, г. Москва, e-mail: [bronstein@mail.ru](mailto:bronstein@mail.ru)

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119121, Russian Federation;

<sup>2</sup>Infectious clinical hospital №1, 63, Volokolamskoe Sh., Moscow, 119121, Russian Federation;

<sup>3</sup>Pigorov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityaninova Str., Moscow, 119121, Russian Federation;

<sup>4</sup>Moscow State Medical Stomatological University, 20/1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

The paper describes the case of *Fasciola hepatica* in patient from Turkmenistan presenting with icterus, biliary-type pain, dark urine and jaundice. Magnetic resonance (MRC) and endoscopic retrograde cholangiography (ERC) were performed and after sphincterotomy one *Fasciola hepatica* was extracted. After the ERC antiparasitic treatment was given with triclabendazole. Clinical outcome was favourable. In conclusion, fascioliasis should be considered in the differential diagnosis of obstructive jaundice, especially in patients travelled to endemic regions, and it should be kept in mind that ERC and triclabendazole play an important role in the diagnosis and treatment of these patients. To our knowledge, this is the first case report of *Fasciola hepatica* treated by ERC in Russia.

**Key words:** *Fasciola hepatica* infection, biliary obstruction, endoscopic retrograde cholangiography, triclabendazole, Turkmenistan

**For citation:** Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Fedianina L.V., Davydova I.V. Acute biliary obstruction with cholestasis caused by *Fasciola hepatica* in a patient travelled to Turkmenistan: a case report and literature review. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal) 2016; 21(2): . (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40904

**For correspondence.** Alexander M. Bronshteyn, MD, PhD., DSci., Professor, Chief researcher of I Sechenov First Moscow State Medical University, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Pigorov Russian National Research Medical University, head of the cabinet of Parasitic Diseases and Tropical Medicine of the Infectious Diseases of the Clinical Hospital №1. E-mail: bronstein@mail.ru

#### Information about authors:

Bronshteyn A.M., <http://orcid.org/0000-0003-2860-4446>

Davydova I.V., <http://orcid.org/0000-0003-1457-485x>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: 201

Accepted: 201

Возбудителями фасциолеза являются трематоды рода *Fasciola* – *F. hepatica* (листовидный гельминт длиной до 30 мм и шириной до 12 мм; см. рисунок) и *F. gigantica*. Случаи фасциолеза у людей встречаются в разных странах мира, но больше всего в странах Азии, Африки и Южной Америки. В Европе наибольшее число заболевших зарегистрировано в Португалии, Италии и Франции [1, 2].

В России особенно интенсивные очаги этой болезни, так называемая зона постоянного фасциолеза, включают в себя зону орошаемых земель юга, Северного Кавказа, Поволжья, Астраханскую область. В Российской Федерации и странах ближнего зарубежья *F. Hepatica* встречается повсеместно, а *F. gigantica* лишь в южных регионах не далее упомянутой области [3].

В последние годы отмечается рост пораженности людей как в развивающихся, так и в развитых странах, в частности в Китае [4], Италии [5] и ряде других стран.

В настоящее время фасциолез рассматривается как возникающая («emergency») или вновь возникающая («newemergency») проблема в 60 государствах. По данным различных авторов, от 17 до 40 млн человек заражены им, а 91,1 млн имеют риск инфицирования [6, 7]. Рост заболеваемости обусловлен глобальными изменениями климата, антропогенными факторами и расширением въездного и выездного туризма [8–10].

С недавних пор увеличиваются завозные случаи фасциолеза из тропических стран туристами,

мигрантами, военнослужащими. Большинство из них регистрируется из стран Магриба. В связи с этим предлагается включить фасциолез в список заболеваний, относящихся к болезням путешественников [2, 11].

Определенный интерес может представлять высокий уровень инфицирования слонов *Fasciola jacksoni* [12]. Возможность заражения людей *F. jacksoni* пока не доказана. Вместе с тем в интернете имеется большое количество файлов, содержащих фото и видео, рекламирующих мытье слонов в реках Таиланда, Непала, Индии и Шри-Ланки [13, 14].

ВОЗ включила фасциолез в список «забытых» или «пренебрегаемых» (neglected) заболеваний, которые распространены в бедных развивающихся странах, характеризуются длительным хроническим течением и способствуют инвалидизации больных [2, 15].



*Fasciola hepatica*. Макропрепарат (из коллекции А.М. Бронштейна).

Яйца гельминтов, выделяемые с фекалиями, развиваются в пресных водоемах с участием промежуточных хозяев – моллюсков рода *Lymnea*: *Galbatruncatula*, *African Radix natalensis* и *Eurasian Radix*. Широкое распространение *F. hepatica* связано с экспансией во всех регионах промежуточного хозяина – моллюска *Galbatruncatula*, который хорошо адаптируется к различным климатогеографическим условиям. Меньший уровень распространения *F. gigantica* обусловлен соответственно меньшим распространением *African Radix natalensis* и *Eurasian Radix* [8].

*F. hepatica* и *F. gigantica* являются космополитными паразитами и распространены преимущественно в странах с развитым овцеводством. Поэтому обычно фасциолез рассматривается как ветеринарная проблема, поскольку наносит существенный экономический ущерб сельскохозяйственным животным. Вместе с тем инфицирование фасциолами может быть у всех растительноядных и большинства всеядных животных. В частности, кабаны могут являться резервуарным хозяином и играть существенную роль в эпизоотологии фасциолеза [16].

В противоположность ветеринарному вопросу фасциолез ранее не рассматривался как серьезная медицинская проблема. Однако исследования, проведенные за последнее время, показали его широкое распространение среди людей, и на сегодняшний момент он рассматривается как заболевание, имеющее существенное значение для здоровья населения во всем мире, преимущественно в тропических и субтропических регионах. Высокая пораженность людей не обязательно коррелирует с высокой кумулятивной инцидентностью сельскохозяйственных животных [8].

Заражение человека происходит при употреблении в пищу инфицированных овощей или питье не обезвреженной воды. Через стенку кишки личинки проникают в брюшную полость, затем в печень и желчные протоки, где через 3–4 мес достигают половой зрелости и начинают выделять яйца. Инкубационный период (от поглощения адолескариев до появления первых симптомов) колеблется от 1 до 8 нед (в среднем 2–4 нед) [1, 17]. Длительность жизни фасциол в организме человека ориентировочно 9–13 лет, но возможно и больше [1].

Гельминты, обитающие в желчевыводящих протоках и желчном пузыре, вызывают пролиферативный холангит, который может стать хроническим, с аденоматозными изменениями эпителия, перидуктальным фиброзом и фиброзом стенок желчного пузыря. В ряде случаев развивается обструкция желчных протоков, билиарный цирроз, гепато- и спленомегалия, асцит. В воротах печени характерно наличие увеличенных лимфоузлов [18].

При фасциолезе возможно появление в печени объемных образований, подкапсульные множественные гипо- и изоэхогенные очаги с неровными контурами, а также наличие образований без тени в просвете желчного пузыря и общего желчного протока. В этих случаях необходим дифференциальный диагноз со злокачественными опухолями [19–22].

Фасциолы нарушают проницаемость желчных протоков и кровеносных сосудов, поскольку питаются кровью, которая необходима им для продуцирования яиц, что может вести к анемизации инфицированных больных [23, 24]. Относительно часто возможна эктопическая локализация фасциол при их миграции в головной мозг и глаза с развитием нейро- и офтальмофасциолеза, подкожную клетчатку, лимфатические узлы [25, 26]. Чаше фасциолезом заражаются взрослые сельские жители, имеющие домашний скот. Инфицирование детей до 5 лет отмечается относительно редко [18, 27].

Определение фасциолеза проводится путем выявления яиц в фекалиях. Копроовоскопическая диагностика становится возможной лишь после достижения фасциолами половой зрелости, когда они начинают выделять яйца, которые с желчью попадают в кишечник. Вместе с тем выявление яиц фасциол в фекалиях имеет определенные ограничения:

- желчь нерегулярно поступает в кишечник, и необходимы повторные исследования фекалий для выявления яиц;

- при низком уровне инвазии в фекалиях имеются лишь единичные яйца, которые не выявляются даже при неоднократных исследованиях;

- выявление яиц в фекалиях становится возможным лишь при созревании фасциол, и, следовательно, этот метод не пригоден для диагностики острой стадии.

Для диагностики фасциолеза также применяют иммунологические методы, которые постоянно совершенствуются в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью. Перспективными являются тесты с использованием ПЦР [28–30].

В качестве инструментального исследования используют ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ). В билиарной стадии фасциолеза наиболее эффективна эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, особенно при обструктивном холангите, когда в процессе ее проведения из желчных протоков удаляются фасциолы [19, 21, 31, 32].

Ориентировочно у 50% инфицированных лиц болезнь протекает бессимптомно, и ее первые клинические проявления могут возникнуть как через несколько дней, так и спустя продолжительное время после заражения. Многолетнее бессим-

птомное течение и непредсказуемые остро возникающие симптомы болезни существенно затрудняют диагностику фасциоза [32, 33], что также обусловлено неспецифическими проявлениями болезни, протекающей под маской других заболеваний [22, 34].

В приведенном ниже наблюдении описан случай острой механической желтухи у больного из Туркменистана с длительным бессимптомным течением инвазии *Fasciola hepatica*.

Б о л ь н о й Г., 57 лет, родился и до 30 лет жил в Туркменистане, затем в Москве, но регулярно ездил на родину до 2002 г. Считает себя больным с 30.05.12 г., когда остро появилась боль в правом подреберье и эпигастральной области. С 02.06.12 г. присоединилась желтушность кожных покровов. Спустя 10 дней с диагнозом «механическая желтуха» был госпитализирован в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Состояние при поступлении средней тяжести. Кожные покровы и склеры иктеричны. Геморрагий, кровоточивости нет. Живот при пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье и эпигастрии. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Перитонеальные симптомы отрицательные. Моча темная, кал ахоличен.

В этот же день было проведено УЗИ органов брюшной полости и плевральных полостей. Эхоструктура печени диффузно неоднородная, эхогенность повышенная. Внутривенные билиарные протоки расширены. Холедох расширен до 15 мм. В его супра- и интрапанкреатической части лоцируется средней эхогенности образование, заполняющее просвет размером до 13 мм. Просвет проксимальной части анэхогенный. Дистальное образования просвет холедоха не определяется. Воротная и селезеночная вены проходимы, кровоток фазный. Вероятно, имеется частичное сдавление воротной вены в месте образования протока желчных путей, где она сужена до 0,9 см. Заключение: признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, билиарной гипертензии. Эхо-признаки соответствуют заболеванию холедоха, вызывающему его блок и частичное сдавление воротной вены.

МРТ с магнитно-резонансной холангиографией (МРХГ) проводились 14.06.12 г.: печень не увеличена, контуры четкие, ровные. Внутривенные желчные протоки расширены. Холедох в дистальных отделах сужен до 2 мм, а в вышележащих отделах расширен до 15 мм. Заключение: признаки сужения дистального отдела холедоха, внутри внепеченочной гипертензии, объемных образований печени (вторичные изменения, паразитарные кисты).

Ретроградная холангиография: обтурация холедоха инородным телом. Папиллостеноз – причина

билиарной гипертензии, острой неполной механической желтухи.

ЭГДС: поверхностный гастрит с единичными острыми эрозиями желудка. Рентгенография грудной клетки: без патологии. ЭКГ: без патологии.

18.06.15 г. выполнена эндоскопическая папиллотомия, произведена ревизия и санация холедоха; удалено инородное тело 10×8 мм, светло-коричневого цвета.

Гистологическое исследование удаленного инородного тела: подобное строение имеет кошачья двуустка – возбудитель описторхоза.

При контрольной МРТ с МРХГ 21.06.15 г.: Внутривенные сосудистая и билиарная сети не расширены.

Консультация паразитолога в НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского: описторхоз желчных путей. Показана противопаразитарная терапия празиквантелом.

После выписки больной был консультирован в кабинете паразитарных болезней ИКБ № 1, где был диагностирован фасциоз, обусловленный *F. hepatica*, и рекомендовано лечение триклабендазолом в одной из соседних с Туркменистаном стран, где зарегистрирован данный препарат и имеется большой опыт лечения данного заболевания.

Диагноз подтвержден в специализированной КДЛ по паразитарным болезням Клинического центра Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Лечение больного триклабендазолом было проведено в Иране, где у него имеются родственники. При повторной консультации через 2 года в ИКБ № 1 – состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Общий анализ крови и биохимический в пределах нормы. В анализе кала яйца фасциол не обнаружены.

В проведенных ранее исследованиях отмечалось наличие в Таджикистане, Узбекистане, Туркменистане и других соседних государствах эндемических очагов фасциоза и экологических условий, способствующих заражению животных и человека [35–38]. В частности, в Дагестане уровень пораженности скота в некоторых районах достигал 91% [38]. В Туркменистане он составил 39,9%, овец – 51,7%, коз – 42, 8% и верблюдов – 12,55% [36]. Нет оснований полагать, что в последующие годы его уровень снизится.

В связи с интенсивными очагами фасциоза в Средней Азии, очевидно, заражение больного произошло в Туркменистане. Заболевание характеризовалось первично-хроническим течением с длительным бессимптомным (латентным) периодом и острым развитием осложнений. Максимальный латентный период, учитывая возможность заражения больного в раннем детском возрасте, составил ориентировочно 55 лет, а минимальный – 10 лет

(от времени последнего посещения Туркменистана до появления осложнений инвазии). Длительное бессимптомное течение фасциолеза и непредсказуемое развитие осложнений неоднократно описывалось и другими авторами [39].

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского больному было рекомендовано лечение празиквантелом. Однако празиквантель эффективен при описторхозе и совершенно не эффективен при фасциолезе. В настоящее время единственным препаратом, эффективным при лечении фасциолеза у человека, является триклабендазол [1, 2, 40]. В кабинете паразитарных болезней ИКБ № 1 больному было рекомендовано лечение триклабендазолом, который не зарегистрирован в России, но используется в странах Азии, в том числе граничащих с Туркменистаном. В частности, в Иране и Турции имеются очаги фасциолеза и опыт лечения триклабендазолом [1, 41]. Больной является гражданином Туркменистана, у него есть родственники, проживающие в Иране. Поэтому лечение триклабендазолом было проведено там же.

Из-за того, что фасциолезом инфицированы животные практически во всех странах, в том числе и в России, риск заражения населения имеется повсеместно, особенно в сельских районах развивающихся стран с освоенным овцеводством. Клинико-инструментальные данные, указывающие на патологию органов гепатобилиарной системы и наличие эозинофилии, создают основу для врачебной гипотезы о возможном инфицировании больного *Fasciola spp.* Она в определенной степени может подтверждаться информацией о пребывании больного в эндемическом очаге и лабораторно-инструментальными исследованиями [20, 40, 42].

Профилактика заражения местных жителей в эндемических очагах практически невозможна. Учитывая риск заражения почти во всех регионах мира, особенно в развивающихся странах, часто длительное бессимптомное течение болезни и непредсказуемое острое развитие осложнений, авторы не видят реальной возможности профилактики развития осложнений у лиц, приезжающих в Россию из этих стран. Лишь своевременная диагностика и эффективное лечение могут предотвратить прогрессирование болезни и развитие осложнений. Профилактика заражения возможна лишь у ограниченного числа туристов, которые получают консультацию до выезда в развивающиеся страны Азии, Африки, Южной и Центральной Америки. Целесообразно предупредить приезжих о высоком риске инфицирования как фасциолезом, так и многими другими гельминтозами, протозоозами, бактериальными и вирусными инфекциями при употреблении в пищу термически необработанных

овощей, фруктов и некипяченой воды. Повышенный риск имеется у туристов, купающихся в реках, особенно в тех, где побывали слоны и сельскохозяйственные животные – коровы, буйволы и лошади.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Control of foodborne trematode infections. *WHO. Techn. Rep. Ser.* 1995; (N 849).
2. Бронштейн А.М. *Тропические болезни и медицина болезней путешественников.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Горохов В.В., Молчанов И.А., Майшева М.А., Горохова Е.В. Эпизоотическая ситуация по фасциолезу в России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2011; (6): 55–9.
4. Chen J.X., Chen M.X., Ai L., Xu X.N., Jiao J.M., Zhu T.J. et al. Outbreak of human fascioliasis gigantea in Southwest China. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71520. Doi: 10.1371/journal.pone.0071520.
5. Gabrielli S., Calderini P., Dall'Oglio L., Paola de A., Maurizio de A., Federico S., Cancrini G. Parasitological and molecular observations on a little family outbreak of human fasciolosis diagnosed in Italy. *Scient. World J.* 2014; 2014: 417–159.
6. Горохов В.В., Сергиев В.П., Успенский А.А. Заболеваемость фасциолезом человека. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2008; (2): 57–9.
7. Keiser J., Utzinger J. Emerging foodborne trematodiasis. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11: 1507–14.
8. Mas-Coma S., Valero M.A., Bargues M.D. Fasciola, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control. *Adv. Parasitol.* 2009; 69: 41–6.
9. Fürst T., Keiser J., Utzinger J. Global burden of human foodborne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (3): 210–21.
10. Afshan K., Fortes-Lima C.A., Artigas P., Valero A.M., Qayyum M., Mas-Coma S. Impact of climate change and man-made irrigation systems on the transmission risk, long-term trend and seasonality of human and animal fascioliasis in Pakistan. *Geospat. Hlth.* 2014; 8: 317–34.
11. Ashrafi K., Bargues M.D., O'Neill S., Mas-Coma S. Fascioliasis: A worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. *Travel Med. Infect. Dis.* 2014; 12: 636–49.
12. Heneberg P. Phylogenetic data suggest the reclassification of *Fasciola jacksoni* (Digenea: Fasciolidae) as *Fascioloide sjacksoni* comb. nov. *Parasitol. Rev.* 2013; 112: 1679–89.
13. *Где помыть слона?!* Форум. [forum. awd.ru](http://forum.awd.ru) >&F=790st.=25741
14. *Bathing with Elephants in the River Kwai.* [yuotube com >video>&v=DJFI=aOXA3A](http://www.youtube.com/watch?v=DJFI=aOXA3A).
15. Hotez P.J., Savioli L., Fenwick A. Neglected tropical diseases of the middle east and north africa: review of their prevalence, distribution, and opportunities for control. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6 (2): e1475.
16. Mezo M., González-Warleta M., Castro-Hermida J.A., Manga-González M.Y., Peixoto R., Mas-Coma S., Valero M.A. The wild boar (*Sus scrofa* Linnaeus, 1758) as secondary reservoir of *Fasciola hepatica* in Galicia (NW Spain). *Vet. Parasitol.* 2013; 198: 274–83.
17. Robinson M.W., Dalton J.P. Zoonotic helminth infections with particular emphasis on fasciolosis and other trematodiasis. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2009; 364: 2763–76.

18. Бронштейн А.М., Горегляд Н.С., Лисицкая Т.И., Малышев Н.А., Лучшев В.И., Давыдова И.В., Межгихова Р.М. Случай фасциолеза длительного течения с вторичным холангитом и портальной гипертензией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; 1: 46–9.
19. Cosme A., Ojeda E., Poch M. et al. Sonographic findings of hepatic lesions in human fascioliasis. *J. Clin. Ultrasound*. 2003; 31 (7): 358–63.
20. Yilmaz B., Köklü S., Gedikoglu G. Hepatic mass caused by Fasciola hepatica: a tricky differential diagnosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89: 1212–3.
21. Teke M., Onder H., Çiçek M., Hamidi C., Göya C., Cetinçakmak M.G. et al. Sonographic findings of hepatobiliary fascioliasis accompanied by extrahepatic expansion and ectopic lesions. *J. Ultrasound Med.* 2014; 33: 2105–11.
22. Kang B.K., Jung B.K., Lee Y.S., Hwang I.K., Lim H., Cho J. et al. A case of Fasciola hepatica infection mimicking cholangiocarcinoma and ITS-1 sequencing of the worm. *Korean J. Parasitol.* 2014; 52: 193–6.
23. Robinson M.W., Corvo I., Jones P.M., George A.M., Padula M.P. et al. Collagenolytic activities of the major secreted cathepsin L peptidases involved in the virulence of the helminth pathogen, Fasciola hepatica. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5: e1012.
24. Tavil B., Ok-Bozkaya I., Tezer H., Tunç B. Severe iron deficiency anemia and marked eosinophilia in adolescent girls with the diagnosis of human fascioliasis. *Turk. J. Pediatr.* 2014; 56: 307–9.
25. Гицу Г.А. Редкие случаи заболевания фасциолезом человека. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2012; (6): 51–2.
26. Mas-Coma S., Agramunt V.H., Valero M.A. Neurological and ocular fascioliasis in humans. *Adv. Parasitol.* 2014; 84: 27–149.
27. Kabaalioglu A., Ceken K., Saba R. et al. S. Pediatric fascioliasis: report of three cases. *Turk. J. Pediatr.* 2003; 45 (1): 51–4.
28. Морозов Е.Н. Перспективы применения методов молекулярной паразитологии в мониторинге социально значимых паразитозов. *Справочник заведующего КДЛ*. 2011; (4): 13–20.
29. Морозов Е.Н., Кузнецова К.Ю. Молекулярная диагностика паразитарных болезней. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014; (1): 36–8.
30. Santana B.G., Dalton J.P., Camargo F.V., Parkinson M., Ndao M. The diagnosis of human Fascioliasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using recombinant cathepsin L protease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 (9): e2414.
31. Ozer B., Serin E., Gumurdulu Y. et al. S. Endoscopic extraction of living fasciola hepatica: case report and literature review. *Turk. J. Gastroenterol.* 2003; 14 (1): 74–7.
32. Lazo Molina L., Garrido Acedo R., Cárdenas Ramírez B., Torreblanca Nava J. Endoscopic removal by ERCP of Fasciola hepatica alive: two case reports and review of the literature. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 2013; 33: 75–81.
33. Beştaş R., Yalçın K., Çiçek M. Cholestasis caused by Fasciola gigantica. *Turk. Parazitol. Derg.* 2014; 38: 201–4.
34. Oner Vatan A., Mete B., Yemişen M., Kaya A., Kantarcı F., Saltoğlu N. A case of Fasciola hepatica mimicking sepsis without eosinophilia. *Turk. Parazitol. Derg.* 2014; 38: 131–4.
35. Камардинов Х.К. Фасциолез у человека. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1985; (5): 17–20.
36. Орехов М.Д. *Энизоотология и сроки профилактических дегельминтизаций при главнейших гельминтозах жвачных в Туркменской ССР: Дисс. ... д-ра вет. наук*. М.; 1971.
37. Садыхов В.М. Выявление фасциол у умерших в Самаркандской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1988; (4): 71–3.
38. Атаев Д.М. Эффективность ветеринарных мероприятий при фасциолезе. *Ветеринария*. 1996; (1): 21.
39. Caprino P., Ferranti F., Passa G., Quintiliani A. A rare case of obstructive jaundice and cholecystitis in hepatic fascioliasis in Italy. *Chir. Ital.* 2007; 59 (6): 891–4.
40. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Паразитарные болезни органов пищеварения. В кн.: *Руководство по гастроэнтерологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010: 657–92.
41. Ulger B.V., Kapan M., Boyuk A., Uslukaya O., Oguz A., Bozdag Z., Girgin S. Fasciola hepatica infection at a University Clinic in Turkey. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2014; 8: 1451–5.
42. Kaya M., Beştaş R., Cetin S. Clinical presentation and management of Fasciola hepatica infection: single-center experience. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 4899–904.

## REFERENCES

1. Control of foodborne trematode infections. *WHO. Techn. Rep. Ser.* 1995; (N 849).
2. Bronshteyn A.M. *Tropical Diseases and Travel Medicine. [Tropicheskie bolezni i meditsina bolezney puteshestvennikov]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
3. Gorokhov V.V., Molchanov I.A., Maysheva M.A. (Kolesnikova), Gorokhova E.V. The fascioliasis epizootic situation in Russia. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2011; (6): 55–9. (in Russian)
4. Chen J.X., Chen M.X., Ai L., Xu X.N., Jiao J.M., Zhu T.J. et al. Outbreak of human fascioliasis gigantica in Southwest China. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e71520. Doi: 10.1371/journal.pone.0071520.
5. Gabrielli S., Calderini P., Dall'Oglio L., Paola de A., Maurizio de A., Federico S., Cancrini G. Parasitological and molecular observations on a little family outbreak of human fascioliasis diagnosed in Italy. *Scient. World J.* 2014; 2014: 417 159.
6. Gorokhov V.V., Sergiev V.P., Uspenskiy A.A. Morbidity due to Fasciola spp. infection. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2008; (2): 57–9. (in Russian)
7. Keiser J., Utzinger J. Emerging foodborne trematodiasis. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11: 1507–14.
8. Mas-Coma S., Valero M.A., Bargues M.D. Fasciola, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control. *Adv. Parasitol.* 2009; 69: 41–6.
9. Fürst T., Keiser J., Utzinger J. Global burden of human foodborne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12 (3): 210–21.
10. Afshan K., Fortes-Lima C.A., Artigas P., Valero A.M., Qayyum M., Mas-Coma S. Impact of climate change and man-made irrigation systems on the transmission risk, long-term trend and seasonality of human and animal fascioliasis in Pakistan. *Geospat. Hlth.* 2014; 8: 317–34.
11. Ashrafi K., Bargues M.D., O'Neill S., Mas-Coma S. Fascioliasis: A worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. *Travel Med. Infect. Dis.* 2014; 12: 636–49.
12. Heneberg P. Phylogenetic data suggest the reclassification of Fasciola jacksoni (Digenea: Fasciolidae) as Fascioleide sjacksoni comb. nov. *Parasitol. Rev.* 2013; 112: 1679–89.
13. *Wherewithal you wash elephant?! forum.awd.ru>&F=790st.=25741.* (in Russian)
14. *Bathing with Elephants in the River Kwai.* youtube.com >video>&v=DJFI=aOXA3A.
15. Hotez P.J., Savioli L., Fenwick A. Neglected tropical diseases of the middle east and north africa: review of their prevalence, distribution, and opportunities for control. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6 (2): e1475.
16. Mezo M., González-Warleta M., Castro-Hermida J.A., Manga-González M.Y., Peixoto R., Mas-Coma S., Valero M.A. The wild boar (*Sus scrofa* Linnaeus, 1758) as secondary reservoir of Fasciola hepatica in Galicia (NW Spain). *Vet. Parasitol.* 2013; 198: 274–83.
17. Robinson M.W., Dalton J.P. Zoonotic helminth infections with particular emphasis on fasciolosis and other tremato-



- diases. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2009; 364: 2763–76.
18. Bronshteyn A.M., Goreglyad N.S., Lisitskaya T.I., Malyshev N.A., Luchshev V.I., Davydova I.V., Mezhgikhova R.M. A case of long-lived Fasciola hepatica infection complicated with cholangitis and portal hypertension and literature review. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2007; (1): 46–9. (in Russian)
  19. Cosme A., Ojeda E., Poch M. et al. Sonographic findings of hepatic lesions in human fascioliasis. *J. Clin. Ultrasound.* 2003; 31 (7): 358–63.
  20. Yılmaz B., Köklü S., Gedikoglu G. Hepatic mass caused by Fasciola hepatica: a tricky differential diagnosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89: 1212–3.
  21. Teke M., Onder H., Çiçek M., Hamidi C., Göya C., Cetinçakmak M.G. et al. Sonographic findings of hepatobiliary fascioliasis accompanied by extrahepatic expansion and ectopic lesions. *J. Ultrasound Med.* 2014; 33: 2105–11.
  22. Kang B.K., Jung B.K., Lee Y.S., Hwang I.K., Lim H., Cho J. et al. A case of Fasciola hepatica infection mimicking cholangiocarcinoma and ITS-1 sequencing of the worm. *Korean J. Parasitol.* 2014; 52: 193–6.
  23. Robinson M.W., Corvo I., Jones P.M., George A.M., Padula M.P. et al. Collagenolytic activities of the major secreted cathepsin L peptidases involved in the virulence of the helminth pathogen, Fasciola hepatica. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5: e1012.
  24. Tavit B., Ok-Bozkaya I., Tezer H., Tunç B. Severe iron deficiency anemia and marked eosinophilia in adolescent girls with the diagnosis of human fascioliasis. *Turk. J. Pediatr.* 2014; 56: 307–9.
  25. Gitsu G.A. Rare cases of fscioliasis. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 2012; (6): 51–2. (in Russian)
  26. Mas-Coma S., Agramunt V.H., Valero M.A. Neurological and ocular fascioliasis in humans. *Adv. Parasitol.* 2014; 84: 27–149.
  27. Kabaalioglu A., Ceken K., Saba R. et al. S. Pediatric fascioliasis: report of three cases. *Turk. J. Pediatr.* 2003; 45 (1): 51–4.
  28. Morozov E.N. Perspectives of molecular diagnostic methods in monitoring of parasitic diseases. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2011; (4): 13–20. (in Russian)
  29. Morozov E.N., Kuznetsova K.Yu. Molecular diagnosis of parasitic disease. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014; (1): 36–8. (in Russian)
  30. Santana B.G., Dalton J.P., Camargo F.V., Parkinson M., Ndao M. The diagnosis of human Fascioliasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using recombinant cathepsin L protease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 (9): e2414.
  31. Ozer B., Serin E., Gumurdulu Y. et al. S. Endoscopic extraction of living fasciola hepatica: case report and literature review. *Turk. J. Gastroenterol.* 2003; 14 (1): 74–7.
  32. Lazo Molina L., Garrido Acedo R., Cárdenas Ramírez B., Torreblanca Nava J. Endoscopic removal by ERCP of Fasciola hepatica alive: two case reports and review of the literature. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 2013; 33: 75–81.
  33. Beştaş R., Yalçın K., Çiçek M. Cholestasis caused by Fasciola gigantica. *Turk. Parazitol. Derg.* 2014; 38: 201–4.
  34. Oner Vatan A., Mete B., Yemişen M., Kaya A., Kantarcı F., Saltoğlu N. A case of Fasciola hepatica mimicking sepsis without eosinophilia. *Turk. Parazitol. Derg.* 2014; 38: 131–4.
  35. Kamardinov Kh.K. Human fascioliasis in Tajikistan. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 1985; (5): 17–20. (in Russian)
  36. Orekhov M.D. *Epizootology and Time of Preventive Treatment of Gelminths of Ruminant Cattle in Turkmen SSR: Diss.* Moscow; 1971. (in Russian)
  37. Sadykov V.M. Fasciola findings in corpses in Samarcand region. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 1988; (4): 71–3. (in Russian)
  38. Ataev D.M. Effectiveness of veterinary measures in fascioliasis. *Veterinariya.* 1996; (1): 21. (in Russian)
  39. Caprino P., Ferranti F., Passa G., Quintiliani A. A rare case of obstructive jaundice and cholecystitis in hepatic fascioliasis in Italy. *Chir. Ital.* 2007; 59 (6): 891–4.
  40. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A. Parasitic diseases of digestive apparatus. In: *Guidelines on Gastroenterology. [Parazitarnye bolezni organov pishchevareniya].* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010: 657–92. (in Russian)
  41. Ulger B.V., Kapan M., Boyuk A., Uslukaya O., Oguz A., Bozdog Z., Girgin S. Fasciola hepatica infection at a University Clinic in Turkey. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2014; 8: 1451–5.
  42. Kaya M., Beştaş R., Cetin S. Clinical presentation and management of Fasciola hepatica infection: single-center experience. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 4899–904.

Поступила 20.10.15

#### Сведения об авторах:

**Мальшев Н.А.**, доктор мед. наук, проф. каф. «Инфекционные болезни и эпидемиология» МГМСУ им. А.И. Евдокимова; **Федянина Лидия Васильевна**, канд. мед. наук, ст. научн. сотр. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 20; **Давыдова Ирина Владимировна**, канд. мед. наук, ассистент каф. «Инфекционные болезни и эпидемиология» МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

## ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.993.192.6-06:618.3]-085

Кончакова А.А., Авдеева М.Г., Кулбужева М.И.

### ПРИМЕР ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПРИОБРЕТЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

*Приведен клинический пример диагностики и успешного лечения острого приобретенного токсоплазмоза, проявившегося в первый триместр беременности. Проведение специфической антипаразитарной терапии начиная со второго триместра беременности способствовало нормализации состояния женщины и предотвратило врожденные пороки развития плода. Динамическое наблюдение ребенка показало стабильно положительный неврологический статус, психомоторное развитие соответствовало возрасту в течение 8 лет. Повышение цитохимической активности моноцитов и лимфоцитов является чувствительным дополнительным диагностическим тестом при остром токсоплазмозе у беременных.*

**Ключевые слова:** острый приобретенный токсоплазмоз; беременность; лечение.

**Для цитирования:** Кончакова А.А., Авдеева М.Г., Кулбужева М.И. Пример лечения острого приобретенного токсоплазмоза на фоне беременности. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 99-102. DOI: 10.17816/EID40912

Konchakova A.A., Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I.

#### CASE OF ACUTE ACQUIRED TOXOPLASMOSIS TREATMENT DURING PREGNANCY

Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

*There is reported an example of a clinical diagnosis and successful treatment of acute acquired toxoplasmosis, manifested in the first trimester of pregnancy. Implementation of specific antiparasitic therapy starting from the second trimester of pregnancy contributed both to the normalization of the status of women and prevention of congenital malformations of the fetus. Dynamic following up of the child showed stable positive neurological status, psychomotor development corresponded to age over 8 years. The increasing of cytochemical activity of monocytes and lymphocytes is a sensitive additional diagnostic test for acute toxoplasmosis in pregnant women.*

**Key words:** acute acquired toxoplasmosis; pregnancy; therapy.

**For citation:** Konchakova A.A., Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I. Case of acute acquired toxoplasmosis treatment during pregnancy. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(2): 99-102. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40912.

**For correspondence:** Marina G. Avdeeva, MD., PhD., DSci., professor, head of the Department of infectious disease and phthisiopulmonology. E-mail: [avdeevam@mail.ru](mailto:avdeevam@mail.ru)

#### Information about authors:

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 20.01.16

Accepted 30.03.16

Токсоплазмоз – широко распространенная зоонозная паразитарная инфекция, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений и значительной вариабельностью течения процесса: от здорового, бессимптомного носительства до тяжелых, летальных форм болезни. Токсоплазмоз

входит в группу TORCH-инфекций, которые связаны одним единственным признаком – возбудители могут передаваться внутриутробно: от матери к ребенку [1]. Наличие токсоплазменной инфекции оказывает существенное влияние на течение беременности и родов, являясь одной из причинной многих осложнений и невынашивания. Отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, замершая беременность, высокая частота медицинских аборт и др.) имеет место у 2/3 из числа женщин, инфицированных токсоплазмами [2]. Потенциальную угрозу для

**Для корреспонденции:** Авдеева Марина Геннадьевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204, e-mail: [avdeevam@mail.ru](mailto:avdeevam@mail.ru)

плода токсоплазмоз несет при заражении женщины во время беременности или в течение полугода до ее наступления. Именно в этих случаях регистрируются врожденные пороки развития и ранняя неонатальная смерть. Врожденный токсоплазмоз является редким, но потенциально опасным заболеванием.

По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость врожденным токсоплазмозом в США составляет 1 на 10 000 новорожденных, в год регистрируется 400–4000 случаев заболевания. В разных географических регионах эти показатели сильно различаются. Так, например, в Бельгии и Франции они в 20 раз выше и достигают 2–3 на 1000 новорожденных. В России заболеваемость врожденным токсоплазмозом варьирует в пределах 1 на 1000–8000. В то же время инфицированность токсоплазмами женщин детородного возраста составляет 20–30% [2–4]. Заболеваемость токсоплазмозом, как правило, во много раз ниже показателей инфицированности. В практической медицине при обязательной регистрации токсоплазмоза у беременных существуют трудности диагностики и определения стадии паразитарного процесса, что существенно влияет на выбор тактики ведения и назначение терапии.

При первичной инфекции у матери плод инфицируется или непосредственно в результате паразитемии, или косвенно от токсоплазменных очагов в плаценте. Инфекция может перейти от матери к плоду после латентного периода. Риск инфицирования и заболевания плода зависит от срока беременности. В ранние сроки беременности инфекция от матери к плоду переходит редко и медленно, в поздние сроки ребенок инфицируется быстрее и с более высокой вероятностью [1, 5]. Однако тяжесть поражения со сроком беременности не увеличивается, а наоборот – снижается. В первом триместре риск заражения плода составляет 15%, во втором – 30%, в третьем – более 60% [5].

Тест на обнаружение IgM методом ИФА в крови плода становятся положительным только к 22-й неделе и не может быть использован при раннем начале лечения или при решении вопроса о прерывании беременности в сроке до 24 нед [4]. Наиболее эффективным и безопасным средством лечения токсоплазмоза во время беременности является спирамицин (ровамицин) — макролидный антибиотик природного происхождения. Он единственный из антибактериальных препаратов может назначаться в ранние сроки беременности без временных ограничений, начиная с первого триместра [2, 6].

Приводим пример наблюдения и успешного лечения беременной с острым приобретенным токсоплазмозом.

Б о л ь н а я Р . , 36 лет, обратилась в клинику в сентябре 2006 г. при сроке беременности 18 нед с жалобами на слабость, усталость, головную боль, снижение аппетита, суставные боли, преимущественно в коленных и локтевых суставах, увеличение лимфатических узлов, повышение температуры тела до 37,1 °С на протяжении 6 мес.

Анамнез заболевания. В апреле 2006 г. больной было сделано диагностическое выскабливание по поводу кровотечения и непроизвольного выкидыша. На оппортунистические инфекции пациентка обследована в тот период не проходила. Повторная беременность наступила в мае 2006 г. При специфическом обследовании на токсоплазмоз 14 августа 2006 г. при сроке беременности 14–15 нед методом ИФА были обнаружены At TOXO IgM = 0,432 МЕ; At TOXO IgG = 186 МЕ; авидность = 38% (низкоавидные). На сроке 16 нед беременности впервые обратилась за помощью к инфекционисту, специфического лечения назначено не было. Больная продолжала чувствовать себя плохо, повторно самостоятельно сдавала кровь методом ИФА на токсоплазмоз. Результаты от 28 сентября 2006 г. при сроке беременности 18 нед: At TOXO IgM = 0,42 МЕ; At TOXO IgG = 125 МЕ; авидность = 53% (высокоавидные). Из эпидемиологического анамнеза удалось получить сведения о наличии в доме кошки с периодическими признаками диареи.

Объективный статус: общее состояние расценено как относительно удовлетворительное при сроке гестации 18 нед. Телосложение нормостеническое. Кожа бледная, сыпи нет. Слизистые оболочки обычной окраски. Отмечается увеличение задних шейных лимфатических узлов с обеих сторон до 0,7 см в диаметре и подмышечных справа до 1 см в диаметре; слева до 2,5 см в диаметре. Лимфатические узлы между собой и кожа над ними не спаяны, при пальпации безболезненные, эластичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД = 18 в мин. Сердечно-сосудистая система без явной клинической патологии. Артериальное давление составило 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, умеренно увеличен в объеме за счет беременной матки. Матка в нормальном тоне. Печень и селезенка пальпации не доступны. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Диурез адекватен количеству потребляемой жидкости. Менингеальных знаков нет. Стул один раз в сутки, оформленный.

Общий анализ крови: лейкоциты  $3,92 \times 10^6$ /л; эозинофилы 1%; палочкоядерные 6%; сегментоядерные 58%; лимфоциты 24%; моноциты 10%; СОЭ 5 мм/ч; тромбоциты  $317 \times 10^9$ /л; эритроциты  $3,92 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 127 г/л. Биохимический анализ крови: общий билирубин 15 мкмоль/л;

АЛТ 34 у.е./л; АСТ 38 у.е./л; глюкоза 3,6 ммоль/л; ЩФ 53 у.е./л; общий белок 61,4 г/л; альбумин 41,4 г/л; ГГТ 39 у.е./л; триглицериды 0,64 ммоль/л; холестерин 3,02 ммоль/л; СРБ 14,5 мг/л.

Проведенное в динамике исследование ИФА к токсоплазмозному антигену при сроке беременности 19 нед выявило At TOXO Ig M – отрицательно; At TOXO IgG = 276,2 МЕ.

Цитохимическое исследование активности ферментов лейкоцитов периферической крови проведено при сроке беременности 18–19 нед:

КНЭ (кислая неспецифическая эстераза) лимфоцитов 153 у.е. (контроль 111,3±1,9).

КНЭ (кислая неспецифическая эстераза) моноцитов 138 у.е. (контроль 89,1±10,8).

КФ (кислая фосфатаза) лимфоцитов 113 у.е. (контроль 31,7±2,32).

КФ (кислая фосфатаза) моноцитов 114 у.е. (контроль 21,3±6,28).

КФ (кислая фосфатаза) нейтрофилов 81 у.е. (контроль 45,5±4,1).

Ранее нами было установлено, что острый приобретенный токсоплазмоз, в том числе на фоне беременности, характеризуется достоверным повышением активности КФ лимфоцитов в 3,7 раза, моноцитов в 5,3 раза и нейтрофилов в 2,3 раза, а также повышением активности КНЭ лимфоцитов и моноцитов в 1,6 раза против контроля [6]. Данные цитохимических исследований, полученные у больной, соответствовали показателям, характерным для острого токсоплазмоза, описанным в предыдущих исследованиях.

На основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины и динамики антител к токсоплазмозному антигену в ИФА установлен диагноз «острый приобретенный токсоплазмоз». В сроке беременности 18 нед начато специфическое лечение ровамицином по 3 млн три раза в день повторными курсами длительностью десять дней с интервалами между курсами семь дней. Курсовое лечение проводили до окончания беременности. Лечение больная переносила удовлетворительно. Спустя две недели после приема специфических препаратов уменьшились лимфатические узлы, нормализовалась температура тела.

Ультразвуковое исследование плода на 22 нед беременности без каких-либо отклонений от нормы. На 36-ти неделях беременности околоплодные воды были мутными.

Ребенок родился в срок с признаками двусторонней пневмонии. При исследовании крови новорожденного на токсоплазмоз методом ИФА были обнаружены материнские антитела IgG. В крови, взятой из пуповины новорожденного, методом ПЦР ДНК *T. gondii* не обнаружена. Неврологической симптоматики у ребенка на момент родов выявлено не было. Спустя несколь-

ко месяцев после рождения у ребенка стали отмечать асимметрию головы, которую неврологи объяснили дефектом внутриутробного развития. Диагноз врожденного токсоплазмоза ребенку не выставлялся. Не исключено, что инфицирование все-таки произошло, но к моменту родов проведенное лечение позволило вылечить не только мать, но и плод.

Динамическое наблюдение ребенка показало стабильно положительный неврологический статус. На момент осмотра ребенку 8 лет, психомоторное развитие соответствует возрасту.

На сегодняшний день существует ряд вопросов, связанных со сложностями в диагностике острого токсоплазмоза, особенно на фоне беременности. Диагноз острого токсоплазмоза основывается на сочетании серологических маркеров (IgM в ИФА, низкоавидные IgG к токсоплазмам) и клинической картины, которая при беременности может быть стертой и неспецифичной. Общеклинические лабораторные показатели малоинформативны. Повышение цитохимической активности моноцитов и лимфоцитов при остром токсоплазмозе указывает на важную роль клеток лимфоцитарно-макрофагальной системы в течении паразитарно-воспалительного процесса при токсоплазмозе и дает возможность использовать эти параметры в качестве дополнительных диагностических тестов. Цитохимические показатели в совокупности с клинической картиной и данными серологического исследования обосновывают назначение больным специфической терапии антипротозойными средствами.

Таким образом, несмотря на течение острого токсоплазмоза с первого триместра беременности и позднюю диагностику процесса, проведение специфической антипаразитарной терапии начиная со второго триместра способствовало нормализации состояния женщины и предотвратило врожденные пороки развития у плода.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. О выявлении и профилактике токсоплазмоза в г. Москве: Методические рекомендации. М.; 2013.
2. Беляева Н.М., Зембатова С.Х., Иванова Л.П., Дзуцева Ф.К., Никитина Г.Ю., Борисенко Ю.В. Особенности диагностики и лечения токсоплазмоза у беременных. *Лечащий врач*. 2011; (11): 24–6.
3. Беляева Н.М., Зембатова С.Х., Иванова Л.П. Скрининговое обследование беременных и новорожденных для диагностики, лечения и профилактики токсоплазмоза. *Лечащий врач*. 2014; (1): 84–6.
4. Pinard J.A., Leslei N.S., Irvine P.J. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. *J. Midwifery Womens Hlth*. 2003; 48: 308–16.

5. Беляева Н.М., Зембатова С.Х., Дзутцева Ф.К. Проблема токсоплазмоза у беременных и новорожденных. В кн.: *Материалы IV Всероссийского конгресса по инфекционным болезням*. М.; 2012: 51–2.
6. Кончакова А.А., Авдеева М.Г. Современное течение и особенности диагностики острого приобретенного токсоплазмоза. *Инфекционные болезни*. 2012; 10 (3): 63–6.

#### REFERENCES

1. *Detection and Prevention of Toxoplasmosis in Moscow: Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2013. (in Russian)
2. Belyaeva N.M., Zembatova S.Kh., Ivanova L.P., Dzutseva F.K., Nikitina G.Yu., Borisenko Yu.V. Diagnosis and treatment of toxoplasmosis in pregnant women. *Lechashchiy vrach*. 2011; (11): 24–6. (in Russian)
3. Belyaeva N.M., Zembatova S.Kh., Ivanova L.P. Screening of pregnant women and newborns for diagnosis, treatment and prevention of toxoplasmosis. *Lechashchiy vrach*. 2014; (1): 84–6. (in Russian)

4. Pinard J.A., Leslei N.S., Irvine P.J. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. *J. Midwifery Womens Hlth*. 2003; 48: 308–16.
5. Belyaeva N.M., Zembatova S.Kh., Dzutseva F.K. The problem of toxoplasmosis in pregnant women and newborns. In: *[Materialy IV Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam]*. Moscow; 2012: 51–2. (in Russian)
6. Konchakova A.A., Avdeeva M.G. Modern and particularly for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *Infektsionnye bolezni*. 2012; 10 (3): 63–6. (in Russian)

Поступила 29.02.16

#### Сведения об авторах:

**Кончакова Анна Александровна**, доцент каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, канд. мед. наук; **Кулбужева Макка Ибрагимовна**, доцент каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, канд. мед. наук.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-006.04-07-08

Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Литвинова О.С., Оганесян А.П.

### ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 109235, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

*В аналитическом обзоре проведен анализ эпидемиологической ситуации по гепатоцеллюлярной карциноме. Описаны факторы риска ее развития и механизмы гепатоканцерогенеза. Представлены различные классификации гепатоцеллюлярной карциномы, этиология, диагностическая тактика при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному и варианты лечения на клиническом примере.*

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома; скрининг; HBV-инфекция; HCV-инфекция; альфа-фетопроtein.

**Для цитирования:** Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Литвинова О.С., Оганесян А.П. Достижения в диагностике и лечении гепатоцеллюлярного рака: клинический случай и обзор. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21 (2): 103-110. DOI: 10.17816/EID40915

Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Litvinova O.S., Oganesyanyan A.P.

ACHIEVEMENTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: CASE REPORT AND REVIEW

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation, 117997

*In the analytical review there was performed the analysis of the epidemiological situation on hepatocellular carcinoma (HCC). There were described risk factors of its development and mechanisms of carcinogenesis. Also here there are presented different classifications of HCC, etiology, diagnostic tactics in cases of suspicion on HCC and variants of the treatment. The HCC case is described in a patient with the outcome of liver cirrhosis*

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; screening; HBV-infection; HCV-infection; alfafetoprotein.

**For citation:** Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Litvinova O.S., Oganesyanyan A.P. Achievements in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: case report and review. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(2): 103-110. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40915

**For correspondence:** Tatyana Ya. Chernobrovkina, MD, PhD, Associate professor of the Department Infectious Diseases and Epidemiology of infectious disease and phthisiopulmonology. E-mail: tanyura541@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: 13.11.15

Accepted 18.12.15

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространенных форм рака, занимая 5-е место по распространенности, 3-е – по числу летальных исходов среди злокачественных новообразований печени и 1-е место среди причин смерти у больных циррозом печени, что требует разработки мер ее ранней профилактики и лечения. Частота ГЦК достигает 95% среди всех первичных злокачественных новообразований печени [1].

По данным разных авторов, у 10–15% нелеченных больных с ГЦК выживаемость составляет 1 год; у 65% – 3 года, а максимальная выживаемость 5 лет наблюдается только у 20% больных. Распростра-

ненность опухоли зависит от эпидемиологической обстановки в регионах. Наибольшая частота встречаемости ГЦК отмечена в странах Юго-Восточной Азии и Южной Африке – более 400 000 случаев. В странах Европейского союза эта величина составляет 54 000 случаев, а в США – 21 000 случаев. В России ежегодно регистрируется порядка 6000 пациентов с диагнозом ГЦК [2, 3].

В связи с современным геополитическим положением в мире, усилением миграционного процесса изменяется эпидемиологическая ситуация, обостряется проблема распространения ряда опасных заболеваний в странах Евросоюза. Целью настоящего сообщения является обзор современных подходов к диагностике и лечению ГЦК с обсуждением причин и механизмов и демонстрацией клинического примера.

Во всем мире HBV-инфекция по-прежнему яв-

Для корреспонденции: Чернобровкина Татьяна Яковлевна, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: tanyura541@mail.ru

ляется ведущим причинным фактором развития ГЦК и на ее долю приходится 50–55% случаев из 75–80% всех вирусных гепатотропных инфекций [4, 5]. Важным аспектом проблемы ГЦК при HBV-инфекции является возраст, в котором произошло инфицирование. Так, например, считают, что риск развития ГЦК наиболее высок при инфицировании HBV-инфекцией в перинатальном периоде, чем в зрелом возрасте [6]. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV-инфекции считают цирроз печени (ЦП), мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA > 10<sup>4</sup> копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенная активность АЛТ в крови.

Механизмы гепатоканцерогенеза при HBV-инфекции в настоящее время активно изучаются. Известно, что естественный репликативный цикл HBV проходит через интеграцию вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина, вызывая точечные мутации, транслокации и делеции в различных участках внедрения вирусной ДНК. Однако молекулярный механизм злокачественной трансформации при HBV остается неясным. Также отмечено, что HBeAg оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления [4]. Хроническое течение HBV-инфекции приводит к прогрессирующему воспалению печени, развитию фиброза, ЦП и в конечном итоге к ГЦК.

Вторым по частоте во всем мире и первым в странах Западной Европы, США и Японии этиологическим фактором ГЦК является HCV-инфекция. Естественная эволюция заболевания при отсутствии или слабовыраженном фиброзе подразумевает формирование ЦП у 1/3 больных в течение 10–20 лет, в то время как развитие ЦП при наличии выраженного фиброза печени происходит у большинства больных в течение 5–10 лет [7]. ГЦК при HCV-инфекции в подавляющем большинстве наблюдений формируется на фоне ЦП с частотой 1–4% в год, а за 5 лет наблюдения 13% больных с ЦП класса А по Чайлду–Пью демонстрируют формирование первичного рака печени [8].

Точные патогенетические механизмы развития ГЦК на фоне HCV-инфекции до сих пор не выяснены. Описаны вероятные механизмы злокачественной трансформации: взаимодействие core-протеина HCV с геномом клетки (клетками H-gas p53) и повреждение генома в реакциях перекисного окисления. Ядерный белок HCV может вмешиваться в процессы передачи сигнала, регуляции роста и апоптоз. Высокая экспрессия ядерного белка приводит к возникновению ГЦК даже в отсутствие некроза и воспалительной реакции в печени. Ядерный белок снижает экспрессию антионкогена p53, подавляя апоптоз и способствуя, таким

образом, клеточному росту. Наиболее часто ГЦК развивается при 1b-генотипе HCV. Больные с этим генотипом вируса также плохо отвечают на противовирусную терапию интерфероном. Доказано, что NS5A – белок 1b-генотипа может блокировать интерферонзависимую протеинкиназу, которая в свою очередь запускает противовирусный ответ и является супрессором опухоли [3]. Факторами риска развития ГЦК при HCV-инфекции считаются мужской пол, возраст пациента старше 50 лет, высокая гистологическая активность, выраженный фиброз.

По данным зарубежных исследователей, HBV-инфекция способствует развитию ГЦК как посредством повторяющихся циклов воспаления, сопровождающихся гибелью гепатоцитов и регенерацией (непрямой путь), так и путем интеграции HBV в геном инфицированной клетки (прямой путь). В свою очередь, в отличие от HBV-инфекции HCV-инфекция способствует развитию ГЦК только непрямой путем. В результате у пациентов с HCV-инфекцией ГЦК почти всегда диагностируется на фоне ЦП, в то время как у 30% больных HBV-инфекцией ГЦК может возникнуть на фоне цирротически неизменной печеночной ткани [10]. Помимо различий в механизмах канцерогенеза ГЦК, вызванной хронической HBV- или HCV-инфекцией, существуют также некоторые особенности, связанные с клиническими характеристиками данной злокачественной опухоли. Так, доля мужчин, заболевших ГЦК на фоне HBV-инфекции, выше, чем соответствующая доля мужчин среди больных ГЦК, сформировавшейся на фоне HCV-инфекции [11]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что ГЦК развивается в среднем на 10 лет раньше у лиц, инфицированных HBV, чем у инфицированных HCV. Данные различия, возможно, объясняются фактом инфицирования HBV в раннем возрасте, чем HCV, которое осуществляется преимущественно вертикальным путем [11, 12]. Кроме того, размер первичного рака печени, характеристики его роста также имеют ряд различий между пациентами с ГЦК, вызванной HBV- или HCV-инфекцией. В большинстве случаев у больных с ГЦК, возникшей на фоне хронического гепатита С, опухоли солитарные, небольших размеров, с наличием капсулы, в то время как опухоли, развившиеся у больных хроническим гепатитом В, мультинодулярные и часто имеют инфильтративный рост [13, 14].

Немаловажную роль в развитии ГЦК играет HDV-инфекция. HDV – дефектный РНК-содержащий вирус требует для своей репликации участия вируса-помощника (HBV). Инфицирование HDV может происходить одновременно с HBV (коинфицирование) или на фоне уже имеющейся HBV-инфекции (суперинфицирование).

По данным литературы, около 10% больных хроническим гепатитом В инфицированы HDV. Хронический гепатит дельта – тяжелая и быстро прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита, приводящий к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет. Риск развития ЦП в 3 раза выше у HDV-инфицированных пациентов по сравнению с теми, кто имеет только моно-HBV-инфекцию [15, 16]. Инфекция, вызванная HDV, генотип 3, в сочетании с HBV, генотип F, связана с молниеносным течением гепатита вследствие развития массивного цитопатического некротического воспалительного процесса в печени [17].

Зарубежные авторы отметили, что в биоптатах печени больных HDV-инфекцией, а именно в ядрах гепатоцитов, выявлен проонкоген с-тус, способный стимулировать избыточную пролиферацию клеток [18]. По данным литературы, имеются четкие указания на то, что ГЦК в исходе хронической HDV-инфекции формируется в более короткий промежуток времени и в более молодом возрасте (до 45 лет). Основными предикторами формирования ГЦК являются активная репликация HBV, HDV и быстрая декомпенсация ЦП.

Клинические проявления ГЦК варьируют от бессимптомного течения до выраженной картины печеночной недостаточности. Обычно опухоли малого размера (до 2 см) протекают без клинических симптомов, а при опухоли больше 2 см больные жалуются на длительную слабость, снижение аппетита, снижение массы тела, субфебрилитет, дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота. ГЦК также может проявляться увеличением печени, анемией, повышением активности печеночных ферментов. У пациентов с диагностированным циррозом печени (желтуха, пальмарная эритема, телеангиоэктазии, гинекомастия, асцит, варикозное расширение вен) развитие ГЦК может быть заподозрено по внезапному усилению признаков печеночной недостаточности.

В клинической практике стандартной считается Барселонская классификация ГЦК, одобренная Американской и Европейской ассоциациями по изучению болезней печени. В этой классификации выделяют 5 стадий ГЦК: 0 – самая ранняя (рак *in situ*), А-стадия – ранняя (1–3 очага менее 3 см), В-стадия – промежуточная (более 3 очагов), С-стадия – поздняя (опухоль распространяется за пределы печени, инвазия воротной вены) и D – терминальная, каждой из которых соответствует определенная тактика лечения. На самой ранней стадии 5-летняя выживаемость после резекции печени составляет 90% с очень низкой частотой рецидивов (8% в течение трех лет). На ранней стадии ГЦК при верном отборе больных 5-летняя выживаемость после резекции, трансплантации печени и чрескожной деструкции равна 50–70%.

Выживаемость больных с промежуточной стадией ГЦК составляет 16–20 мес. На поздней стадии ГЦК медиана выживаемости равна 6 мес и зависит от класса печеночной недостаточности по Чайлду–Пью. У больных с циррозом печени и ГЦК лечебная тактика определяется согласно классификации тяжести поражения печени по Чайлду–Пью.

Для ранней диагностики ГЦК у пациентов с высоким риском развития первичного рака печени (больные хроническим гепатитом В или С и циррозом печени вне зависимости от этиологии) рекомендуется определение уровня сывороточного альфа-фетопротеина (АФП, серологический скрининг) с применением ультразвукового исследования органов брюшной полости 1 раз в полгода. Подтверждением эффективности проведения такого скрининга могут служить данные ряда исследований [1, 2]. Так, в рандомизированном контролируемом испытании, осуществленном в Китае и включающем лиц с HBV-инфекцией, вероятность выживаемости больных, подвергшихся скринингу, составила 46,4%, в то время как вероятность выживаемости в контрольной группе, не подвергшейся скринингу, составила 0% [2].

В настоящее время АФП является наиболее широко используемым опухолевым маркером для определения ГЦК на преклиническом и клиническом этапах ее развития, а также для мониторинга эффективности лечения и прогноза первичного рака печени. АФП был открыт в 1956 г. S. Bergstrand и V. Szar. Первые сведения о пригодности АФП в качестве диагностического маркера ГЦК были получены в 1961 г. Г.И. Абелевым [3]. АФП представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 70 кД, синтезируемый в эндодермальных клетках желточного мешка в ходе раннего развития плода, а затем – в эмбриональных гепатоцитах [4]. Его концентрация достигает своего максимума к 12–16-й неделе развития плода с последующим снижением до нормального уровня в течение 18 мес [5]. Синтез АФП у взрослых людей подавлен. Патологическое повышение уровня данного маркера наблюдается во время регенерации печени или при гепатоканцерогенезе. Обширные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня сывороточного АФП сопутствует различным заболеваниям печени (вирусным гепатитам, циррозу печени, опухолям печени, а также метастазам).

Однако у 40–50% больных не отмечается повышения уровня АФП (норма < 10 нг/мл) даже при значительном объеме опухолевой массы, у 1/3 больных его уровень не превышает 400 нг/мл и только у 1/5 больных достигает высокodiагностических значений (> 400 нг/мл). Уровень АФП больше 400 нг/мл считается диагностическим положительным критерием ГЦК и является также отрицательным прогностическим признаком, коррелиру-



со стадией заболевания [6]. Чувствительность и специфичность метода при уровне АФП более 100 нг/мл составляет 21 и 93% соответственно. В этой связи УЗИ является более чувствительным и специфичным методом, показатели составляют соответственно 78% (чувствительность) и 93% (специфичность) [7]. В настоящее время используются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с контрастированием, диагностическая ценность которых зависит от размеров очагов. Так, например, если опухоль больше 2 см в диаметре, точность МРТ превышает 90%, если же опухоль меньше 2 см, этот показатель падает до 33%. Из этого следует необходимость разработки новых направлений в лабораторной диагностике ГЦК. Одним из новых маркеров является дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП), повышение уровня которого наблюдается у 67% больных ГЦК, причем только у 8% больных с малыми размерами опухолей (<2 см). ДКП также известен как PIVKA-II (протеин, индуцируемый отсутствием витамина К или антагонистом-II), патологический неактивный протромбин с недостаточным карбоксилированием 10 остатков глютаминовой кислоты на N-концах, что является результатом посттрансляционного дефекта предшественника протромбина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. В 1984 г. Н. Liebman и соавт. [8] впервые описали высокий уровень ДКП как у пациентов с первично диагностированной ГЦК, так и в случаях рецидива ГЦК. Авторы данного наблюдения предположили возможное использование ДКП в качестве диагностического маркера для определения ГЦК. ДКП синтезируется клетками ГЦК, и в отличие от АФП его уровень не увеличивается при неонкологических заболеваниях печени, включая гепатиты и цирроз [9, 10]. Значительное увеличение концентрации ДКП в сыворотке крови наблюдается в 50–60% всех случаев ГЦК и только в 15–30% у больных с ранней ГЦК. Т. Nakagawa и соавт. [11] показали, что чувствительность ДКП для определения ГЦК составляет 48–62%, специфичность – 81–98%. При ДКП выше 125 нг/мл чувствительность данного маркера достигает 89% и специфичность 95% [12]. Рекомендуемый уровень ДКП для выявления ГЦК составляет  $\geq 40$  нг/мл [37, 60]. Учитывая то, что связь между сывороточным АФП и ДКП отсутствует, комбинация данных биомаркеров повышает уровень определения ГЦК [12, 13]. Кроме того, высокий уровень ДКП коррелирует с наличием инвазии раковых клеток в портальную вену и расценивается как результат с неблагоприятным прогнозом [14], а также с наличием рецидива ГЦК после проведенного хирургического лечения [15].

АФП-L3 является L3-фракцией АФП, увеличение которой наблюдается у больных хрониче-

скими заболеваниями печени и ГЦК. Повышение уровня АФП-L3 в сыворотке крови может отмечаться и при неопухолевых внепеченочных заболеваниях (диабет, панкреатит, гипотиреоз). Впервые измерение АФП-L3 для диагностирования ГЦК было предложено К. Taketa и соавт. [16] в 1990 г. Чувствительность и специфичность АФП-L3 при уровне интерпретации маркера 15% варьирует от 75 до 96,9% и от 90 до 92% соответственно [17, 18]. По сравнению с АФП показатель АФП-L3 обладает более высокой специфичностью, но схожей чувствительностью. Совместное определение ДКП и АФП-L3 в сыворотке крови является эффективным способом для выявления ГЦК небольших размеров (2 см и менее) [19, 20]. Кроме того, опухоли, синтезирующие АФП-L3, характеризуются более быстрым ростом, большими размерами, низкой дифференцировкой и наличием отдаленных метастазов по сравнению с опухолями без синтеза АФП-L3 [21, 22]. Однако сложности в осуществлении измерения уровня АФП-L3 и невозможность определения АФП-L3 у больных с уровнем АФП < 30 нг/мл ограничивают широкое применение данного биомаркера в клинической практике.

Актуальными являются также вопросы терапии ГЦК, которые зависят от стадии болезни, факторов риска и функциональных резервов печени. Методы чрескожной деструкции опухоли предназначены для пациентов с ГЦК на ранней стадии. Помимо инъекции этанола (РЕИ) в ГЦК может вводиться уксусная кислота или горячий раствор поваренной соли. В течение последнего десятилетия в качестве альтернативы химическому некрозу разработаны различные методики термического воздействия: радиочастотная абляция (РЧА), высокочастотная термотерапия (HiTT), а также лазерная термотерапия (LiTT). Все эти чрескожные манипуляции высокоэффективны, технически просты и сопровождаются низким риском осложнений. Как правило, для полной абляции ГЦК достаточно однократного вмешательства. Процедура выполняется под контролем ультразвукового исследования и обеспечивает полный некроз опухоли в 70–80% случаев, 5-летнюю выживаемость 40–70% больных при единичных опухолях диаметром не более 3 см. При более крупных опухолях (3–5 см) добиваются ремиссии примерно у 50% пациентов. Метаанализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что 3-летняя выживаемость после РЧА выше, чем после РЕИ [23]. Оба метода сравнимы лишь в отношении ГЦК размером < 2 см в диаметре, причем размер зоны некроза легче прогнозировать при РЧА. В связи с этим стандартом локальной деструкции признана методология РЧА [24].

Трансплантация печени считается одним из

лучших методов лечения ГЦК, так как одновременно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз, сводя риск рецидива к минимуму. Прогноз зависит от времени нахождения больных в листе ожидания. При прогрессивном течении ГЦК к моменту подхода очереди на трансплантацию она зачастую уже не может быть выполнена. Различные исследования указывают на то, что с помощью предварительной чрескожной абляции период ожидания может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации. Существует несколько критериев отбора больных для трансплантации печени: предложенные Объединенной сетью по распределению донорских органов, Калифорнийским университетом в Сан-Франциско, шкала MELD (модель терминальной стадии болезней печени в США). Несмотря на расширение критериев отбора больных для трансплантации, дефицит трупной печени и даже пересадка печени живого донора требуют дальнейшего изучения этого метода терапии ГЦК.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАЕ, TACE) или трансартериальная гемоперфузия (ТАС), даже в случае превосходных результатов однократных или повторных TACE, расцениваются как паллиативная мера. Через катетер в снабжающую опухоль ветвь печеночной артерии вводят смесь раствора химиопрепарата с эмульсией липиодола, которая вследствие преходящей окклюзии сосуда задерживается преимущественно раковыми клетками. На эффективность терапии не влияет выбор химиопрепарата (митомин, доксорубин или эпирубин) и окклюдизирующего вещества. Эффективность TACE зависит от печеночной функции (Child-A), отсутствия инвазии в сосуды и экстрапеченочных метастазов [25]. Новую эру трансартериальной интервенции открывает использование «выделяющих лекарственные средства шариков» («drug-eluting-beads», DEB-TACE) – нерассасывающихся, нагруженных химиотерапевтическим препаратом гидрогелевых сфер. Преимущество перед классической TACE заключается в замедленном высвобождении и более высокой внутриопухолевой концентрации цитостатика. В рандомизированном контролируемом исследовании 2-й фазы через 6 мес от начала лечения (первичная конечная точка) не было обнаружено достоверных различий между классической TACE и DEB-TACE.

Тем не менее в группе пациентов, которым назначались «drug-eluting-beads», зафиксировано больше случаев ответа опухоли на лечение, а также отмечена менее выраженная гепатотоксичность [26]. В ряде исследований изучалась комбинация TACE с локальной абляцией. Недавно проведенный метаанализ 10 рандомизированных

контролируемых исследований подтвердил снижение частоты рецидивов через 1, 2 и 3 года после комбинированной терапии [27]. В отдельных случаях, особенно у пациентов с ГЦК > 3 см, такие результаты позволяют рекомендовать комбинацию TACE с абляцией. Согласно данным, полученным у 83 пациентов с ГЦК, комбинация TACE с правостатином увеличивает продолжительность жизни больных с 9 до 18 мес [28]. Однако этот факт до сих пор не подтвержден ни в одном другом крупном исследовании. Еще одна перспективная комбинация – TACE и сорафениб – в настоящее время проходит испытания 3-й фазы.

Особым вариантом трансартериальной интервенции является введение йод-131-липидола или микросфер с иттрием-90 (селективная внутренняя лучевая терапия – SIRT). Источник бета-излучения иттрия-90 наносится на микросферы из искусственной смолы (SIR-SpheresR) или на стеклянные микросферы (TeraSpheresR), причем последние ввиду низкого эмболического эффекта могут использоваться и при тромбозе воротной вены. Метод заключается во введении в долевые или сегментарные ветви печеночной артерии микросфер, содержащих иттрий-90, с целью облучения опухоли с ограниченным воздействием на соседнюю здоровую ткань. SIRT ведет к уменьшению размеров опухоли и в ряде случаев делает возможным проведение вторичного хирургического лечения (резекции или трансплантации) [29]. Данный метод по сравнению с классической TACE отличается лучшей стабилизацией состояния и меньшей токсичностью [21]. Так как доказательная база по SIRT основана на данных ретроспективных исследований, ее место в терапии ГЦК точно не установлено.

В последнее время большое число исследований посвящено эффективности молекулярных методов лечения ГЦК как в моноварианте, так и в сочетании с химиотерапией. Достоверное улучшение прогноза при метастатической ГЦК (выживаемость 10,7 vs 7,9 мес) впервые продемонстрировано на 602 пациентах с циррозом печени (Child-A) для сорафениба [30]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб (нексавар) назначался в дозе 800 мг/сут в 2 приема до еды. Побочные явления были удовлетворительно переносимыми. У 71% пациентов на сорафенибе по сравнению с 61% больных, получавших плацебо, была отмечена стабилизация роста опухоли. Результаты данного исследования подтверждены азиатским исследованием 3-й фазы [31]. Все это позволило отнести сорафениб к препаратам выбора при метастатической ГЦК.

Клинический пример. Б о л ь н а я К., 59 лет, обратилась к инфекционисту в медицинский центр 3.02.12 г. с жалобами на слабость, боли в коленных

Результаты показателей крови больной К. в динамике заболевания

Показатель крови (норма)	Дата обследования					
	03.02.12	16.04.12	26.05.12	08.08.12	24.11.12	10.02.13
Лейкоциты (4,5–11 × 10 <sup>9</sup> /л)	4,07	3,4	5,1	3,6	4,5	4,2
Гемоглобин (117–150 г/л)	130	132	130	142	136	134
Тромбоциты (150–350 × 10 <sup>9</sup> /л)	133	94	118	97	101	98
СОЭ (0–20 мм/ч)	4	14	14	10	9	10
Общий белок (60–80 г/л)	80	–	77	–	75	76
Альбумин (35–52 г/л)	36	35	35	34	35	35
Общий билирубин (0–20 мкмоль/л)	23	27	24	25	23	19
Прямой билирубин (0–8,6 мкмоль/л)	9	10	11	9	10	–
АЛТ (0–35 ЕД/л)	93	95	95	68	98	118
АСТ (0–35 ЕД/л)	103	106	102	107	97	131
ГГТ (< 32 Ед/л)	90	–	63	–	56	120
ЩФ (42–98 Ед/л)	125	–	125	127	117	110
ЛДГ общая (100–190 Ед/л)	304	–	298	–	278	–
ПТИ (70–120%)	80	86	75	75	87	82
АФП (< 10 нг/мл)	101	157	330	459	858	< 10

суставах, кровоточивость из носа и десен. В анализах крови повышена активность АЛТ до 115 ЕД/л и впервые выявлены антитела к HCV-инфекции. При тщательном расспросе пациентка также жаловалась на снижение аппетита, бессонницу, отеки голеней, сухость кожных покровов, периодическое подташнивание, изжогу и тяжесть в эпигастриальной области после еды, периодическое потемнение мочи. Первое повышение печеночных ферментов пациентка отмечала в декабре 2010 г. Самостоятельно принимала эсливер, карсил и расторопшу.

Из анамнеза: пациентка страдает избыточной массой тела, сахарным диабетом 2-го типа (принимает сиофор 500 мг и диабетон 60 мг, глюкоза крови 6,9 мкмоль/л), гипертонической болезнью II стадии (принимает нолипрел А, леркамен 10 мг, рабочее АД 140/90 мм рт. ст.), хроническим колитом и мочекаменной болезнью. Из эпидемиологического анамнеза известно, что всю молодость была донором крови, переливание крови отрицает, последние 3 года активно занималась протезированием зубов. Желтуху ранее отрицает.

При осмотре: состояние больной расценено как средней тяжести, температура тела 36,4 °С, рост 155 см, масса тела 102 кг. Склеры субиктеричные. Кожные покровы с сероватым оттенком, множественные пигментные пятна, геморагий нет. Пальмарная эритема. Отмечается пастозность голеней. Язык обложен бело-желтым налетом. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень – правая доля

по краю правой реберной дуги, пальпируется увеличенная левая доля. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен, склонность к запорам.

Больной назначено дополнительное обследование: УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, клинический анализ крови, биохимия крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, общий белок, альбумин), коагулограмма, онкомаркеры, СРБ, ПЦР-диагностика гепатита С с генотипированием. Результаты динамического лабораторного обследования продемонстрированы в таблице.

Также проводилось исследование крови на онкомаркеры: СА 19–9, СА 125, СА 15–3 – показатели в пределах

нормы; С-реактивный белок 0,78 (0–5 мг/л); железо 42,4 мкмоль/л (норма 9–30 мкмоль/л, синдром перегрузки железом); антиядерные антитела и антитела к микросомальной фракции печени и почек не обнаружены; Д-димер 115 (до 200 нг/мл); выявлены антитела к *Helicobacter pylori* IgG и IgA (проведена 3-компонентная терапия).

При УЗИ органов брюшной полости выявлена сонографическая картина хронического гепатита, микролитиаз почек. При ЭГДС – варикозное расширение вен пищевода I степени. ПЦР-диагностика HCV-инфекции: генотип 1, 1,3 × 10<sup>5</sup>.

Учитывая длительное течение заболевания, астеновегетативный синдром, наличие внепеченочных поражений, признаков портальной гипертензии, данных лабораторного обследования (АЛТ 93 ЕД/л; ГГТ 90 Ед/л; ЩФ 125 Ед/л; тр. 130 × 10<sup>9</sup>/л; АФП 101 нг/мл), больной выставлен диагноз: хронический гепатит С, 1-й генотип, с исходом в цирроз печени класс А по Чайлду–Пью. Сопутствующий диагноз: ожирение III степени, гипертоническая болезнь II степени, сахарный диабет 2-го типа, субкомпенсация. Назначена поэтапная схема лечения гептралом 400 мг, фосфогливом 2,5 г, урсосодезоксихолевой кислотой 250 мг, верошпиромом 25 мг, дюфалаком 30 мл, примидофилюсом, викасолом 2,0 внутримышечно. Учитывая повышенное значение АФП в крови, больной рекомендована компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием для исключения образования печени.

Заключение мультиспиральной компьютерной томографии от 11.08.12 г.: КТ-картина гепатоспле-

номегалии (печень – правая доля 16×11×14 см, левая доля 19×7×6 см; селезенка 13×17×12 см), гиповаскулярное образование в VI сегменте печени 1,6×1,8 см (субкапсулярно, незначительно накапливающее контрастное вещество); деформация желчного пузыря; лимфаденопатия.

С диагнозом гепатоцеллюлярной карциномы пациентка консультирована онкологом-гепатологом, назначен 3-месячный курс нексавара 800 мг в сутки в 2 приема. Переносимость перепарата была хорошей, однако на фоне терапии отмечалось увеличение уровня активности АФП до 858 нг/мл и увеличение образования, по данным КТ до 2,5 см. 20.01.13 г. в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина больной была проведена чрескожная радиочастотная деструкция опухоли. Через месяц после операции уровень активности АФП составил 20 нг/мл, на контрастном КТ печени: образование в VI сегменте не визуализируется. Через год после деструкции опухоли (20.01.14 г.), у больной в крови сохраняется повышенная активность печеночных ферментов (в 2 раза выше нормы), подтверждающая активность хронической НСV-инфекции, уровень сывороточного АФП < 10 нг/мл, образований в печени, по данным мультиспиральной КТ с контрастированием, не обнаружено. Противовирусная терапия не назначалась.

### Заключение

Скрининг и своевременная диагностика ГЦК у пациентов из высокой группы риска являются важными этапами, способствующими улучшению прогноза больных первичным раком печени. Для скрининга и диагностики ГЦК были предложены многочисленные опухолевые маркеры, однако только 3 из них (АФП, ДКП и АФП-L3) нашли применение в клинической практике. Совместное применение АФП и инструментальных (УЗИ, КТ, МРТ с контрастированием) методов исследования с частотой 1 раз в 6 мес позволяет добиться более хороших результатов для определения первичного рака печени, чем использование этих методов по отдельности. Согласно критериям 2005 г., одобренным EASL, наличие образования более 2 см, выявленное одним из радиологических методов, и уровень АФП ≥ 400 нг/мл являются достоверными критериями для постановки диагноза ГЦК.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: *Гастроэнтерология и гепатология*. М.; 2011: 759–66.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Жиляев Е.В., Березутская О.Е., Биткова Е.Н. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. *Consilium Medicum*. 2010; 8: 63–6.
3. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А., Косюра С.Д., Геттуева А.А., Лепков С.В. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. *Лечебное дело*. 2012; 2: 15–9.
4. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona E., Terranova A., Castagnetta L. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 963: 13–20.
5. Beasley R., Hwang L., Lin C., Chien C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981; 221: 1129–33.
6. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988; 61: 1942–56.
7. Yano M., Kumada H., Kage M., Ikeda K., Shimamatsu K., Inone O. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 23: 1334–40.
8. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N., Farmachidi J., Degott C., Guettier C. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000; 47: 131–6.
9. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P., Ronchi G., Romeo R., Manini M. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43: 1303–10.
10. Bralet M.P. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000; 32: 200–4.
11. Shiratori Y., Shiina S., Imamura M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology*. 1995; 22: 1027–33.
12. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I., Realdi G., Schalm S., Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2886–95.
13. Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. *Hepato-gastroenterology*. 1984; 31: 64–8.
14. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J. Viral. Hepat.* 2012; 20: 345–9.
15. Абдурахманов Д.Т. *Хронический гепатит В и D*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012; 32: 228–36.
17. Fattovich G., Giustina V., Christensen E., Pantalena M., Zagni I., Realdi G. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000; 46: 420–6.
18. Negro F., Papotti M., Taraglio S., Rubbia K., Brandt L., Giostra E. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4: 93–8.
19. McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A., Snowball M., Lanier A. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000; 32: 842–6.
20. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130: 417–22.
21. Bergstrand C.G., Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1956; 8 (2): 174.
22. Abelev G.I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. *Cancer Res.* 1968; 28 (7): 1344–50.
23. Yoshima H., Mizuochi T., Ishii M., Kobata A. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. *Cancer Res.* 1980; 40 (11): 4276–81.

24. Debruyne E.N., Delanghe J.R. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha fetoprotein: new aspects and applications. *Clin. Chim. Acta.* 2008; 395 (1–2): 19–26.
25. Gorog D., Regoly-Merei J., Paku S. Alphafetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 5015–8.
26. Van Nieuwkerk C.M., Rauws E.A., Tytgat G.N., Reeders J., Jones A., Gouma D. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. *Ned. Tijdschr Geneesk.* 1996; 140 (17): 922–6.
27. Liebman H.A., Furie B., Tong M., Blanchard R., Lo K.S., Lee S.D. et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1427–31.
28. Lopez J.B. Recent developments in the first detection of hepatocellular carcinoma. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 65–79.
29. Malaguamera G., Giordano M., Paladina I., Berretta M., Cappellani A., Malaguamera M. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2744–55.
30. Nakagawa T., Scki T., Shiro T., Wakabayashi M., Imamura M. et al. Clinicopathologic significance of protein induced vitamin K absence or antagonist II and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.* 1999; 14: 281–6.
31. Marrero J.A., Grace L.S., Wei Wei, Emick D., Conjeevaram S., Fontana R. et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology.* 2003; 37: 1114–21.
14. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J. Viral. Hepat.* 2012; 20: 345–9.
15. Abdurakhmanov D.T. *Chronic hepatitis b and D.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
16. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012; 32: 228–36.
17. Fattovich G., Giustina V., Christensen E., Pantalena M., Zagni I., Realdi G. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut.* 2000; 46: 420–6.
18. Negro F., Papotti M., Taraglio S., Rubbia K., Brandt L., Giostra E. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4: 93–8.
19. McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A., Snowball M., Lanier A. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology.* 2000; 32: 842–6.
20. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130: 417–22.
21. Bergstrand C.G., Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1956; 8 (2): 174.
22. Abelev G.I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. *Cancer Res.* 1968; 28 (7): 1344–50.
23. Yoshima H., Mizuochi T., Ishii M., Kobata A. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. *Cancer Res.* 1980; 40 (11): 4276–81.

## REFERENCES

1. Khazanov A.I. Hepatocellular carcinoma. In the book: *Gastroenterologiya i gepatologiya.* Moscow; 2011: 759–66. (in Russian)
2. Maev I.V., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V., Berezutskaya O.E., Bitkova E.N. Difficulties in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Consilium Medicum.* 2010; 8: 63–6. (in Russian)
3. Storozhakov G.I., Ettinger A.O., Kosure S.D., Gatcheva A.A., Lepkov S.V. The influence of viral hepatitis B and C on the course and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Lechebnoe delo.* 2012; 2: 15–9. (in Russian)
4. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona E., Terranova A., Castagnetta L. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 963: 13–20.
5. Beasley R., Hwang L., Lin C., Chien C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981; 221: 1129–33.
6. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988; 61: 1942–56.
7. Yano M., Kumada H., Kage M., Ikeda K., Shimamatsu K., Inone O. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996; 23: 1334–40.
8. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N., Farmachidi J., Degott C., Guettier C. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut.* 2000; 47: 131–6.
9. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P., Ronchi G., Romeo R., Manini M. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006; 43: 1303–10.
10. Bralet M.P. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology.* 2000; 32: 200–4.
11. Shiratori Y., Shiina S., Imamura M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology.* 1995; 22: 1027–33.
12. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I., Realdi G., Schalm S., Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2886–95.
13. Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. *Hepatogastroenterology.* 1984; 31: 64–8.

Поступила 13.11.15

## Сведения об авторах:

**Янковская Я.Д.**, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [yanina.yankovskaya@gmail.com](mailto:yanina.yankovskaya@gmail.com); **Литвинова О.С.**, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [litvinovaol@yandex.ru](mailto:litvinovaol@yandex.ru); **Оганесян А.П.**, субординатор каф. онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [ani101192@mail.ru](mailto:ani101192@mail.ru)

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

© КНОПОВ М.Ш., ТАРАНУХА В.К., 2016

УДК 616.9-022-036.22:92 Бароян

Кнопов М.Ш., Тарануха В.К.

### ВИДНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГ И ОРГАНИЗАТОР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (к 110-летию со дня рождения академика О.В. Барояна)

«Российская медицинская академия последипломного образования», 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

*В статье представлен жизненный и творческий путь видного отечественного эпидемиолога, талантливого организатора здравоохранения, известного общественного деятеля, академика АМН СССР профессора Оганеса Вагаршакевича Барояна.*

Ключевые слова: О.В. Бароян; эпидемиология.

**Для цитирования:** Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Видный эпидемиолог и организатор здравоохранения (к 110-летию со дня рождения академика О.В. Барояна). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (2): 111-114. DOI: 10.17816/EID40919

Knopov M.Sh., Taranukha V.K.

A PROMINENT EPIDEMIOLOGIST AND PUBLIC HEALTH ORGANIZER (TO THE 110TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN H.V. BAROYAN)

Russian Medical Academy of the Postgraduate Education, 2, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation

*The article presents the life and career of a prominent national epidemiologist, the talented organizer of Health care, well-known public figure, academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Professor Hovhannes Vagarshakovich Baroyan*

Keywords: H. V. Baroyan; epidemiology

**For citation:** Knopov M.Sh., Taranukha V.K. A prominent epidemiologist and public health organizer (to the 110th anniversary of the birth of academician H.V. Baroyan). *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(1): 111-114. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40919

**For correspondence:** Mikhail Sh. Knopov, MD., PhD., Dsci., professor of the disaster medicine of the Russian Medical Academy of the Postgraduate Education

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: 201

Accepted: 201



Исполнилось 110 лет со дня рождения видного отечественного эпидемиолога, талантливого организатора здравоохранения, известного обще-

Для корреспонденции: Кнопов Михаил Шмулевич, доктор мед. наук, проф., каф. медицины катастроф РМАПО.

ственного деятеля, замечательного педагога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки Армянской ССР профессора Оганеса Вагаршакевича Барояна. Его жизненный и творческий путь неразрывно связан с развитием отечественной эпидемиологии. В медицине он прошел большой и сложный путь от рядового врача до одного из ведущих эпидемиологов страны. Плодотворная научная, практическая и педагогическая работа, а также солидные труды в различных областях эпидемиологии снискали ему всеобщее уважение и признание и сделали его имя хорошо известным в широких кругах медицинской общественности страны.

О.В. Бароян родился 24 декабря 1906 г. в Ереване. В 1932 г. окончил «Первый Московский медицинский институт» (ныне «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»). Свой трудовой путь он начал в должности старшего научного сотрудника Инсти-

туда эпидемиологии и микробиологии в Ростове-на-Дону. С 1933 по 1943 г. работал в Дагестанской АССР, являясь заместителем директора медицинского института, а затем – главным врачом Центральной клинической больницы. Работая в качестве ассистента «Дагестанского медицинского института» на кафедре общей гигиены, в 1939 г. защитил кандидатскую диссертацию и был избран доцентом этой кафедры по курсу эпидемиологии.

В 1943–1950 гг. О.В. Бароян находился в Иране, Ираке, Индии, Пакистане, Эфиопии и других странах в качестве уполномоченного Министерства здравоохранения СССР и Советского Красного Креста по обмену опытом борьбы с особо опасными инфекциями. В годы Великой Отечественной войны по заданию Наркомздрава СССР руководил ликвидацией крупных вспышек инфекционных болезней, таких как холера, чума, желтая лихорадка, сыпной тиф, натуральная оспа и др. – как в СССР (1941–1943 гг.), так и за рубежом. Имея большой опыт борьбы с инфекциями, О.В. Бароян возглавлял противоэпидемические мероприятия по ликвидации вспышки чумы в Китае. По материалам этой вспышки им была написана монография. Эти же материалы легли в основу его докторской диссертации «Основные эпидемиологические закономерности чумы на Северо-Востоке Китая», которую он успешно защитил в 1952 г.

В 1954 г. Оганес Вагаршакович создает отдел эпидемиологии вирусных инфекций в Научно-исследовательском институте вирусологии им. Д.И. Ивановского, который возглавляет по 1960 г. В эти же годы (1954–1959) он руководил ликвидацией вспышек полиомиелита и натуральной оспы в стране. В 1959 г. О.В. Барояну было присвоено ученое звание профессора, а в 1961 г. он был избран членом-корреспондентом АМН СССР и в этом же году назначен директором «Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи». В 1961–1964 гг. О.В. Бароян одновременно являлся помощником генерального директора Всемирной организации здравоохранения, где он руководил службами иммунологии, биологической стандартизации и фармакопеи, мировой эпидемиологической статистики и медицинским издательством ВОЗ. В это же время он знакомится с эпидемиологической службой многих стран: США, Англии, Франции, Швеции, Швейцарии, Голландии, Дании, Бельгии, Латинской Америки и др. Помимо эпидемиологической службы О.В. Бароян интересуется последними достижениями микробиологии, иммунологии, генетики, которые впоследствии он широко внедрял в решение эпидемиологических задач.

В 1964 г., будучи директором института, он становится заведующим отделом эпидемиологии Научно-исследовательского института эпидемио-

логии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи и одновременно возглавляет кафедру эпидемиологии Центрального института усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия последипломного образования). О.В. Бароян являлся руководителем этой кафедры с 1969 по 1980 г. За это время он внес немало нового в работу коллектива кафедры и в научные исследования ее сотрудников: стали проводиться международные курсы ВОЗ на английском языке, расширился диапазон научных исследований по новым разделам эпидемиологии (эпидемиологическая иммунология, эпидемиологическая география, математическое моделирование эпидемического процесса отдельных инфекций). Труды О.В. Барояна и его коллег была показана важность интеграции эпидемиологии со многими разделами научных медико-биологических дисциплин (иммунологией, экологией, генетикой, молекулярной биологией, географией, математикой). На кафедре была проведена большая серия работ по вопросам эпидемиологического анализа, что позволило сформулировать основные его задачи и принципы и разработать оригинальную методику текущего и ретроспективного эпиданализа при кишечных инфекциях, на основании которой по сочетанию отдельных проявлений эпидемического процесса этих инфекций стало возможно определять ведущие механизмы, пути и факторы передачи возбудителей и обосновывать адекватные и своевременные противоэпидемические мероприятия.

Для руководства лабораториями в отделе эпидемиологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» О.В. Бароян пригласил известных отечественных специалистов-эпидемиологов, таких как Р.А. Канторович, А.А. Шаткин, В.И. Васильева, Л.А. Рвачев, Л.А. Фаворова, П.П. Решетников, М.И. Хазанов, Н.Н. Костюкова, Л.А. Генчиков и других, труды которых не утратили актуальности до настоящего времени.

В 1965 г. О.В. Бароян был избран академиком АМН СССР. В эти годы НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи являлся головным научным и методическим центром страны в области микробиологии, эпидемиологии и иммунологии; на его базе успешно и плодотворно работали 12 центров Всемирной организации здравоохранения.

Перу О.В. Барояна принадлежит свыше 200 научных работ, в том числе 22 монографии и большое число методических документов для практического здравоохранения. Заслуживают особого упоминания такие работы, как «Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней человека» (1967), «Итоги полувековой борьбы с инфекциями в СССР и некоторые актуальные вопросы современной эпидемиологии»

(1968), «Судьба конвенционных болезней» (1971), «Холера Эль-Тор» (1971) и др. Две монографии были написаны им совместно с ведущими иностранными специалистами: с французом Пьером Лепиным «Эпидемиологические аспекты современной иммунологии», посвященную 150-летию со дня рождения Луи Пастера, и с американцем Джоном Роджером Портером «Международные и национальные аспекты современной эпидемиологии и микробиологии».

В 1973 г. О.В. Бароян был награжден дипломом 1-й степени Министерства здравоохранения СССР за лучшую медицинскую книгу – монографию «Эпидемиологические аспекты современной иммунологии». Монография «Итоги полувековой борьбы с инфекциями в СССР и некоторые актуальные вопросы современной эпидемиологии» содержит огромный материал о состоянии инфекционной заболеваемости за 50-летний период и об эффективности мер борьбы с ней, что имело большое значение для международного сотрудничества в области организации профилактических и противоэпидемических мероприятий для борьбы с наиболее опасными инфекциями.

Научные работы О.В. Барояна посвящены теории и практике эпидемиологии, организации здравоохранения, истории деятельности отечественных медиков за рубежом, нозогеографии, изучению эффективности противовирусных препаратов, а также методам прогнозирования эпидемий при помощи ЭВМ.

Вклад О.В. Барояна в общую и частную эпидемиологию весьма значителен. Им было дано определение понятия эпидемиологии как науки об эпидемиях, изучающей причины, порождающие массовые заболевания в человеческой популяции, и обосновывающей наиболее адекватные и рациональные меры для предупреждения массовых заболеваний и их ликвидацию. Он обосновал социально-биологический прогноз некоторых карантинных инфекций; обобщил значительные изменения, происходящие в эпидемиологии; показал, что в 60-х годах прошлого столетия началось становление и развитие самостоятельных эпидемиологических направлений в микробиологии, иммунологии, биохимии, генетике, радиологии и кибернетике; изучал значение отдельных экологических факторов (загрязнение воздуха и воды, радиация), способных влиять на иммунологические функции человеческого организма.

Под руководством О.В. Барояна в отделе эпидемиологии «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» проводились оригинальные научные исследования по следующим основным направлениям:

– мировое распространение заразных болезней человека;

– эпидемиологическая география инфекционной патологии;

– математическое моделирование эпидемического процесса разных инфекций;

– эпидемическая иммунология и создание первого отечественного Банка сывороток;

– эпидемиология хронических и медленных инфекций;

– эпидемиология хламидиозов;

– эпидемиология и этиология гнойных менингитов;

– вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний (стратегия и тактика календаря прививок);

– эпидемиологические проблемы внутрибольничных инфекций;

– эпидемиология вирусных гепатитов;

– эпидемиологические проблемы смешанных инфекций;

– оценка эпидемиологической и иммунологической эффективности различных средств специфической и неспецифической профилактики.

Помимо традиционных направлений исследований О.В. Бароян уделял большое внимание новым теориям эпидемиологии, вопросам так называемой «неинфекционной» эпидемиологии, в том числе эпидемиологии рака, сердечно-сосудистых заболеваний, голода и др., а также постоянному совершенствованию методического уровня исследований, привнося все новейшие достижения микробиологии, вирусологии, иммунологии, генетики, молекулярной биологии на службу эпидемиологии.

Авторитет высоко эрудированного специалиста, человека с широким кругозором, всегда доброжелательного к людям, привлекал к О.В. Барояну талантливую молодежь. Оганес Вагаршакевич был замечательным педагогом и воспитателем молодых врачей. Свой огромный опыт крупного организатора эпидемиологической науки и выдающегося эпидемиолога-практика он постоянно передавал своим ученикам и сотрудникам в аудиториях, лабораториях или просто в беседе. Он любил заниматься с молодежью, с увлечением отдаваясь этому делу в течение всей своей жизни. Высокое педагогическое и методическое мастерство, глубокое понимание учебного процесса, четкость и ясность формулировок в сочетании с большой эрудицией талантливого педагога делали его лекции блестящими как по форме, так и по содержанию.

Подготовка научных кадров – одна из важных сторон многогранной деятельности О.В. Барояна. Прекрасным показателем широкой и плодотворной научной деятельности О.В. Барояна явились многочисленные научные труды его сотрудников и учеников, всегда вдохновляемых идеями своего учителя. Под его непосредственным руководством было подготовлено и защищено 20 докторских и



34 кандидатские диссертации, это врачи из разных республик СССР, а также из зарубежных стран (Индия, Йемен, Вьетнам). Сотни, а может быть, тысячи врачей были благодарны О.В. Барояну за то, что он дал им «путевку» в науку и практическое здравоохранение, когда они проходили усовершенствование на руководимой им кафедре эпидемиологии Центрального института усовершенствования врачей. Таков итог многолетней самоотверженной работы О.В. Барояна.

Свою масштабную научно-исследовательскую деятельность О.В. Бароян умело сочетал с большой общественной работой. Те же качества личности Оганеса Вагаршаковича ярко проявились и в его общественной и организаторской деятельности. Он был почетным членом Чехословацкого научного общества им. Пуркинье, Английского королевского общества, Американского географического общества, Международной ассоциации эпидемиологов, редактором редотдела «Эпидемиология, инфекционные и паразитарные болезни» 3-го издания Большой медицинской энциклопедии, членом Ученого совета НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Центрального

института усовершенствования врачей и др. Награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, Красной Звезды, «Знак Почета» и многими медалями. За успешную ликвидацию вспышек особо опасных заболеваний за рубежом был награжден также иранскими орденами: орденом Науки 1-й степени и орденом Почета.

О.В. Бароян умер 27 сентября 1985 г.

*Выдающийся эпидемиолог и известный общественный деятель, талантливый организатор здравоохранения и замечательный педагог – таким навсегда вошел в историю отечественной медицины Оганес Вагаршакович Бароян. Его жизненный и творческий путь – прекрасный образец самоотверженного и беззаветного служения Родине и избранной специальности.*

**Сведения об авторах:**

*Тарануха Валентин Кириллович*, канд. мед. наук, начальник консультативного отдела Филиала № 6 ФГКУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» МО РФ.