

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»**

# **ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ**

**THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том XIV № 4 2018**

Ежеквартальный научно-практический журнал  
Основан в сентябре 2004 года

**Главный редактор**

Доктор медицинских наук  
профессор  
*С. С. Бессмельцев*

Санкт-Петербург  
2018

## **Редакционная коллегия:**

*С. С. Бессмельцев* (главный редактор)  
*А. Н. Богданов; Л. Н. Бубнова; Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь);  
*С. А. Гусева; А. Ю. Зарицкий; Н. М. Калинина; Л. П. Папаян; В. Г. Радченко;*  
*В. И. Ругаль; О. А. Рукавицын; В. Н. Чеботкевич, С. В. Грицаев.*

## **Редакционный совет:**

*Б. В. Афанасьев* (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);  
*М. Л. Гершианович* (Санкт-Петербург); *К. Г. Дуткевич* (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);  
*Ю. М. Захаров* (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);  
*В. И. Мазуров* (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);  
*А. Г. Румянцев* (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — *Т. В. Глазанова*, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

## **Адрес редакции:**

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru)

Сайт: [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.  
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.  
Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*  
Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

---

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 20.11.2018 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 322.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Агентство “ВиТ-принт”», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

**18 +**

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

**Стома И. О., Усс А. Л., Искров И. А., Лендина И. Ю., Карпов И. А.**  
ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ:  
ЭФФЕКТ ВНЕДРЕНИЯ МОДУЛЕЙ ЗАЩИТНОЙ СРЕДЫ ..... 4

**Суборова Т. Н., Егорова С. А., Орлова Е. С., Свистунов С. А.**  
КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИЕМИИ  
У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА..... 10

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ:

**Исаков В. А., Исаков Д. В.**  
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА  
В ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ..... 14

### ТЕЗИСЫ:

V всероссийская научно-практическая конференция с международным участием  
«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ГЕМАТОЛОГИИ И СЛУЖБЕ КРОВИ»  
29–30 ноября 2018 г. .... 21

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES:

**Stoma I. O., Uss A. L., Iskrov I. A., Lendina I. Yu., Karpov I. A.**  
INFECTIOUS COMPLICATIONS IN HEMATOLOGY:  
THE EFFECT OF THE IMPLEMENTATION OF MODULES A PROTECTIVE ENVIRONMENT ..... 4

**Suborova T. N., Egorova S. A., Orlova E. C., Svistunov S. A.**  
CARBAPENEM RESISTANT PATHOGENS OF BACTEREMIA IN PATIENTS  
OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL..... 10

### REVIEW OF LITERATURE:

**Isakov V. A., Isakov D. V.**  
PERSPECTIVES OF USING INTERFERON INDUCERS IN THERAPY  
OF HERPESVIRUS INFECTIONS..... 14

**Стома И. О.<sup>1, 2</sup>, Усс А. Л.<sup>2</sup>, Искров И. А.<sup>2</sup>, Лендина И. Ю.<sup>2</sup>, Карпов И. А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь  
<sup>2</sup> Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

**ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ:  
ЭФФЕКТ ВНЕДРЕНИЯ МОДУЛЕЙ ЗАЩИТНОЙ СРЕДЫ**

**Stoma I. O.<sup>1, 2</sup>, Uss A. L.<sup>2</sup>, Iskrov I. A.<sup>2</sup>, Lendina I. Yu.<sup>2</sup>, Karpov I. A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Educational Institution "Belarusian state medical University", Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>State institution "Minsk scientific and practical center of surgery, Transplantology and Hematology", Minsk, Republic of Belarus

**INFECTIOUS COMPLICATIONS IN HEMATOLOGY:  
THE EFFECT OF THE IMPLEMENTATION OF MODULES A PROTECTIVE ENVIRONMENT**

**Резюме.** До настоящего времени в международной научной литературе не было опубликовано данных о влиянии инновационных модулей защитной среды на спектр и характеристики инфекций у взрослых пациентов гематологического профиля. Цель исследования: оценить изменения этиологического спектра и нозологических характеристик инфекций у пациентов группы высокого риска на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани в контексте внедрения технологии многоступенчатой фильтрации, применяемой в аэрокосмической отрасли. В исследование было включено 60 взрослых пациентов группы высокого риска развития инфекций на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани. Проспективно регистрировались микробиологические и клинические исходы лечения в изолированной стационарной среде и в стандартных условиях инфекционного контроля. Внедрение стационарных защитных модулей внешней среды позволило снизить частоту развития пневмоний у пациентов на фоне химиотерапии, а также сместить спектр возбудителей инфекций кровотока от высокоустойчивых грамотрицательных неферментирующих бактерий госпитальной среды к комменсальным энтеробактериям кишечника. Полученные результаты позволяют говорить о возрастании роли эндогенных инфекций, происходящих из сообщества бактерий кишечного микробиома, в клинике современной гематологии. Таким образом, на фоне повышения стерильности окружающей среды у пациентов при химиотерапии следует оценивать динамический состав микробиома кишечника для прогнозирования и профилактики бактериальных ин-

**Summary.** Currently there was a lack of understanding of effect of protective environment systems of spectrum and characteristics of infections in hematology. Aim of this pilot clinical study is to study the changes in infections in patients receiving chemotherapy in innovative protective environment systems based on space filtration technologies. 60 adult high risk patients with hematological diseases receiving chemotherapy were included in the study. Clinical and microbiological outcomes were registered prospectively in standard and protective environments.

Modules with protective environment systems had an impact on decrease of pneumonias and shifted the spectrum of bloodstream infections away from highly resistant gram-negative non-fermenting bacteria towards enteric commensal microorganisms. The results highlight the role of endogenous infections originating from the intestinal microbiome in modern hematology. Thus, when we increase the sterility of the environment in patients on chemotherapy, the dynamic composition of the intestinal microbiome should be evaluated to predict and prevent bacterial bloodstream infections. The introduction of innovative stationary protective environment modules leads to a change in the spectrum and characteristics of infections during chemotherapy, with reduction of a relative impact of exogenous infections, while the risks of endogenous infections originating from the gut bacterial community still remain in such patients.

фекций кровотока. Внедрение инновационных стационарных защитных модулей внешней среды позволяет достичь изменения спектра и характеристик инфекций на фоне химиотерапии, а именно снизить относительный вклад экзогенных инфекций, при сохранении рисков развития эндогенных инфекций, происходящих из бактериального сообщества кишечника.

**Ключевые слова:** инфекции в гематологии, сепсис, фебрильная нейтропения, инфекционный контроль, стационарная защитная среда.

**Введение.** Несмотря на внедрение системы инфекционного контроля и учёта антибиотиков в стационарах, инфекции остаются одной из наиболее значимых причин заболеваемости и летальности в гематологии, онкологии, трансплантологии, и сегодня представляют собой реальную угрозу дальнейшему внедрению высокотехнологичных процедур и операций в здравоохранении [1, 2]. Современные терапевтические подходы к лечению таких высокоустойчивых грамотрицательных инфекций резко ограничены, особенно в ситуациях с выделением чрезвычайно-резистентных представителей *Enterobacteriaceae spp.*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, в то время как ассоциация неадекватно назначенной эмпирической антибактериальной терапии с риском летального исхода была показана ранее неоднократно [3, 4] р 0.01. Ряд профилактических мер используется в условиях современных стационаров, и среди них отдельным направлением является организация изолированной автономной внешней среды с высококачественной фильтрацией и ламинарным потоком воздуха.

В 2017 году в Республиканском центре гематологии (г. Минск) были установлены инновационные стационарные защитные среды Immunair производства компании «Airinspace» (Франция). Используемая в защитной среде система очистки воздуха основана на технологиях, берущих истоки из аэрокосмической отрасли. В частности, технология многоступенчатой фильтрации «HEPA-MD» создана на основе технологии, применяемой на Международной Космической Станции для очистки поступающего внутрь воздуха.

**Целью данного проспективного пилотного клинического исследования** было оценить изменения этиологического спектра и нозологических характеристик инфекций у пациентов группы высокого риска на фоне химиотерапии

**Key words:** infections in hematology, sepsis, febrile neutropenia, infection control, stationary protective environment

опухолевых заболеваний кроветворной ткани в контексте внедрения инновационных стационарных защитных сред.

**Материалы и методы.** Используемый модуль «Immunair» в сочетании с блоком очистки воздуха представляет собой автономную изолированную систему палаточного типа для обеспечения защиты иммунокомпрометированных пациентов от воздействия микроорганизмов, летучих соединений и твердых частиц, содержащихся в воздушной среде. В основе многоступенчатой системы фильтрации лежит плазменный фильтр, генерирующий мощное ионизирующее излучение. В результате прохождения через все ступени фильтрации, воздух, подаваемый в модуль, соответствует классу чистоты ISO 5 (согласно международному стандарту ISO 14644-1). Такой класс чистоты требуется при проведении хирургических операций по имплантации или трансплантации органов, изоляции пациентов с иммуносупрессией, в том числе после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и химиотерапии.

В исследование было включено 60 взрослых пациентов группы высокого риска инфекционных осложнений, получающих химиотерапию по поводу опухолевых заболеваний кроветворной ткани на базе 2 блоков отделения гематологии № 3 в 2017–2018 гг., в том числе в стационарной защитной среде (46 и 14 пациентов соответственно). Группа высокого риска инфекций определялась согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) [5]. Клинические и демографические показатели пациентов в зависимости от среды лечения представлены в *Таблице 1*. Стандартные меры инфекционного контроля соблюдались вне зависимости от среды нахождения пациента. У пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее 100 кл/мкл согласно международным рекомендациям вы-

полнялась пероральная антибактериальная профилактика фторхинолонами [5, 6]. При развитии у пациентов синдрома фебрильной нейтропении согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний, назначалась эмпирическая антибактериальная терапия (эскалационная или де-эскалационная стратегия в зависимости от тяжести и факторов риска пациента) [5]. Диагноз пневмонии требовал клиничко-рентгенологического подтверждения во всех случаях. Микробиологические исследования выполнялись согласно Приказу МЗ РБ 1301, с использованием стандартных флаконов для исследования крови на стерильность компании BioMerieux, гемокультиватора BacT/ALERT 3D, идентификация и определение чув-

ствительности к антибиотикам проводились с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (BioMerieux), уровни минимальных ингибирующих концентраций оценивались согласно критериям EUCAST. Критерии профилей резистентности микроорганизмов к антибиотикам определялись согласно рекомендациям Европейского центра по предотвращению и контролю заболеваний (ECDC) [7]. Статистическая обработка данных выполнялась непараметрическими методами медицинской статистики (метод Хи-квадрат, точный тест Фишера), тип распределения данных определялся методом Шапиро-Уилка, различия считались достоверными при значении  $p < 0.05$ .

**Таблица 1.**

**Клинические и демографические базовые характеристики пациентов в исследовании**

Характеристика	Группа стандартной среды предосторожности, абс.(%)	Группа изолированной стационарной среды, абс.(%)
Возраст, годы (медиана, интеркв. интервал)	49 (36–61)	32.5 (28–43)
Пол (женский)	18 (39.1)	6 (42.9)
Основной диагноз: Острый миелоидный лейкоз Острый лимфобластный лейкоз Апластическая анемия Множественная миелома Миелодиспластический синдром Хронический миелолейкоз Хронический лимфолейкоз	26 (56,5) 9 (19,6) — 5 (10,9) 4 (8,7) 1 (2,2) 1 (2,2)	11 (78,6) 2 (14,3) 1 (7,1) — — — —
Стадия основного заболевания: Прогрессия Ремиссия	26 (56,5) 20 (43,5)	8 (57,1) 6 (42,9)

Этиологический спектр и нозологические характеристики инфекций у пациентов на фоне химиотерапии представлены в *Таблице 2*. Но-

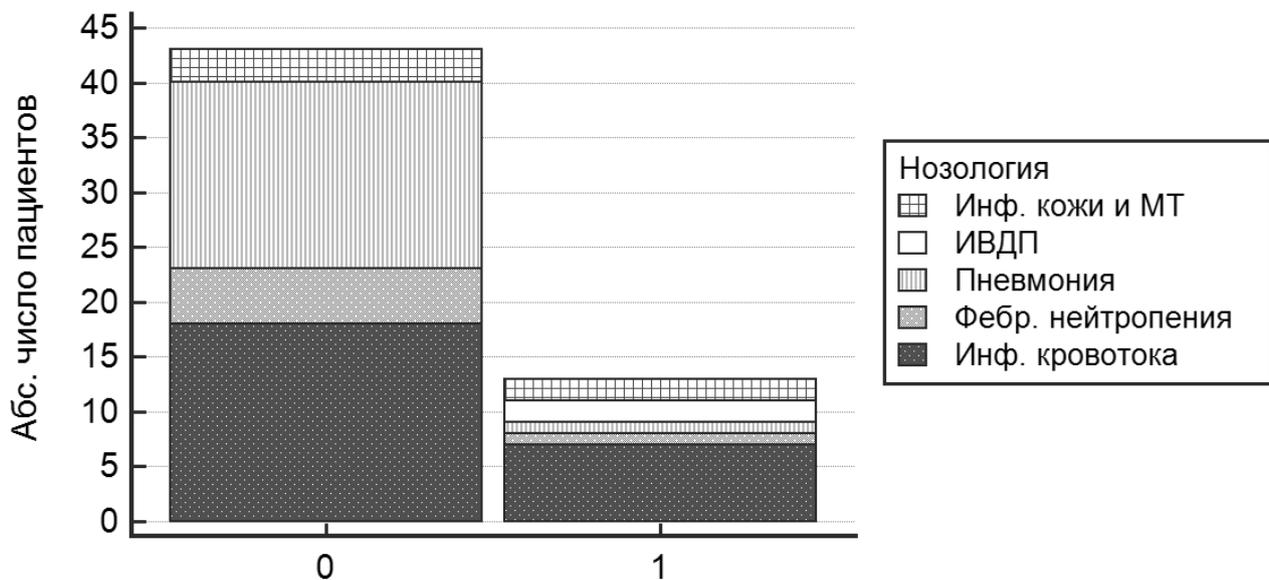
зологические характеристики инфекционного процесса отражены на *Рис. 1*.

**Характеристики инфекций у пациентов в исследовании  
в зависимости от среды нахождения**

Характеристика инфекционного процесса	Группа стандартной среды предосторожности, абс. (%)	Группа изолированной стационарной среды, абс. (%)	p
Нозология: Инфекция кровотока Пневмония Инф. кожи и мягких тканей Инф. верхних дых. путей Фебрильная нейтропения	18 (39,1) 17 (37,0) 3 (6,5) — 5 (10,9)	7 (50,0) 1 (7,1) 2 (14,3) 2 (14,3) 1 (7,1)	0,0263
Возбудитель: <i>Enterobacteriaceae spp.</i> * ГОНБ** <i>Enterococcus spp.</i> Коагулазонег. стафилококк	17 (37,0) 3 (6,5) 1 (2,2) —	8 (57,1) — — 1 (7,1)	0,2514
Профиль резистентности: Non-MDR MDR XDR	8 (17,4) 4 (8,7) 11 (24,0)	2 (14,3) 4 (28,6) 3 (21,4)	0,2821

\* Включали *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*

\*\* Включали *A. baumannii*, *P. aeruginosa*



**Рисунок 1.** Нозологические характеристики инфекционного процесса на фоне химиотерапии в зависимости от среды нахождения.

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты позволяют говорить об эффективности использования изолированных стационарных систем для профилактики развития высокоустойчивых инфекций госпитальной среды, в частности пневмоний, а также инфекций, вызванных грамотрицательными неферментирующими бактериями (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*). Однако так как состояние хими-

отерапевтически-ассоциированного мукозита формирует так называемое «окно» между бактериями микробиома кишечника и кровяным руслом пациента, такие стерильные системы не смогут защитить от энтерогенных инфекций кровотока, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae spp.* (*E. coli*, *K. pneumoniae*). Стоит также отметить, что полученные результаты соотносятся с последними

данными о селективном прессинге в пользу энтеробактерий в кишечнике у пациентов на фоне антибактериальной и противоопухолевой терапии [8, 9]. Показанная нами смена нозологий инфекционных осложнений в результате внедрения изолированных палаток внешней среды также соотносится с аналогичными данными о снижении воздушно-капельных инфекций в когорте пациентов детского возраста [10].

На втором этапе исследования выполнялся предварительный фармакоэкономический анализ прямого расходования наиболее высокочастотных позиций антибактериальной и противогрибковой терапии в связи с внедрением в отделение изолированной защитной среды. Важно отметить, что за период сравнения в анализе брался аналогичный сезонный период, а также нозологическая структура опухолевых заболеваний кроветворной ткани и демографические характеристики пациентов периода сравнения в отделении не поменялись за время внедрения изолированной защитной среды, в то время как интенсивность работы отделения и количество пролеченных пациентов повысилось с её внедрением (629 и 788 пациентов соответственно). При этом наиболее заметно снизился расход противогрибковых лекарственных средств из группы эхинокандинов (каспофунгин), что может быть объяснено снижением удельного веса пневмоний и отсутствием кандидемий в изменившейся структуре инфекций и, соответственно, более редким включением каспофунгина в состав эмпирической схемы лечения фебрильной нейтропении (12,3 против 3,7 долл. США/пациента соответственно).

Выполненное исследование проводилось на базе одного учреждения, таким образом,

протоколы антимикробной терапии и профилактики, а также изначальные эпидемиологические характеристики внешней среды стационара были практически одинаковы в группах сравнения, что позволяет с уверенностью утверждать, что выявленные изменения в спектре и характеристиках инфекций связаны именно с внедрением стационарной внешней среды в гематологии. Стоит также подчеркнуть, что выводы исследования базируются в основном на когорте пациентов с острым миелолейкозом, однако данная клиническая модель глубокой химиотерапевтически-ассоциированной нейтропении и мукозита достаточно наглядно отражает патогенез инфекций у других гематологических пациентов с медикаментозной иммуносупрессией. Опубликованные исследования в области микробиома человека продемонстрировали, что разнообразный, высококодифференцированный состав кишечного микробиома оказывает защитный эффект против ряда инфекций, а также способен предотвращать колонизацию кишечника высокоустойчивыми патогенами, в том числе возбудителями кишечных инфекций [8, 11, 12], что может в будущем послужить основой для разработки новых лекарственных средств. В заключение отметим, что внедрение в гематологическую практику стационарных защитных сред продолжает являться важным компонентом инфекционного контроля в стационаре, так как позволяет сместить спектр инфекций у пациентов от наиболее резистентных микроорганизмов госпитальной среды к комменсальным микроорганизмам кишечника, что при наличии адекватной системы назначения антибиотиков является гораздо менее угрожающим явлением.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Albiger B. et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015 / B. Albiger et al. // *Eurosurveillance*.— 2015.— Vol. 20, № 45.
2. Kazmierczak K. M. et al. Multiyear, Multinational Survey of the Incidence and Global Distribution of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* / K. M. Kazmierczak et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— 2016.— Vol. 60, № 2.— P. 1067–1078.
3. Falcone M. et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* / M. Falcone et al. // *Clinical Microbiology and Infection*.— 2016.— Vol. 22, № 5.— P. 444–450.
4. Tumbarello M. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study / M. Tumbarello et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.— 2015.— Vol. 70, № 7.— P. 2133–2143.
5. Freifeld A. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America / A. G. Freifeld et al. // *Clinical Infectious Diseases*.— 2011.— Vol. 52, № 4.— P. E56–e93.
6. Tomblyn M. et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective / M. Tomblyn et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.— 2009.— Vol. 15, № 10.— P. 1143–1238.
7. Magiorakos A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance: International standard definitions for acquired resistance / A.-P. Magiorakos et al. // *Clinical Microbiology and Infection*.— 2012.— Vol. 18, № 3.— P. 268–281.
8. Buffie C. G. et al. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens / C. G. Buffie, E. G. Pamer // *Nature Reviews Immunology*.— 2013.— Vol. 13, № 11.— P. 790–801.
9. Taur Y. et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Y. Taur et al. // *Clinical Infectious Diseases*.— 2012.— Vol. 55, № 7.— P. 905–914.
10. Libbrecht C. et al. Impact of a change in protected environment on the occurrence of severe bacterial and fungal infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation / C. Libbrecht et al. // *European Journal of Haematology*.— 2016.— Vol. 97, № 1.— P. 70–77.
11. Becattini S. et al. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease / S. Becattini, Y. Taur, E. G. Pamer // *Trends in Molecular Medicine*.— 2016.— Vol. 22, № 6.— P. 458–478.
12. Taur Y. et al. Microbiome mediation of infections in the cancer setting / Y. Taur, E. G. Pamer // *Genome Medicine*.— 2016.— Vol. 8, № 1.— P. 40.

Суборова Т. Н.<sup>1</sup>, Егорова С. А.<sup>2</sup>, Орлова Е. С.<sup>1</sup>, Свистунов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург

## КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Suborova T. N.<sup>1</sup>, Egorova S. A.<sup>2</sup>, Orlova E. S.<sup>1</sup>, Svistunov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

## CARBAPENEM RESISTANT PATHOGENS OF BACTEREMIA IN PATIENTS OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

**Резюме.** В статье дана сравнительная характеристика спектра бактерий, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара в 2013–2017 гг. Большинство изолятов выделялось от пациентов отделений хирургического профиля, но отмечено нарастание доли изолятов, полученных от пациентов терапевтических отделений. Доля грамположительных бактерий (ГПБ) составила 52,3 % (n = 379), грамотрицательных бактерий (ГОб) — 41,7 % (n = 302), микромицетов — 6 % (n = 43). Анализ данных микробиологического мониторинга показал, что доля ГПБ в спектре возбудителей бактериемии постоянно сокращалась, и к 2017 году доля ГОб достигла 58,6 %. В этот период среди гемокультур преобладали штаммы *Klebsiella pneumoniae* (33 %), которые выделялись чаще, чем наиболее распространенные возбудители бактериемии — коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), (21 %). Высокой оказалась также доля *Pseudomonas aeruginosa* (10,2 %) и *Acinetobacter baumannii* (5,6 %). Ведущие возбудители бактериемии среди ГОб отличались высокой частотой устойчивости к антибиотикам разных классов, включая карбапенемы.

**Ключевые слова.** Спектр возбудителей, бактериемия, сепсис, карбапенемазы, полирезистентность, клинические изоляты, этиотропная терапия, антибактериальные препараты.

**Summary.** A comparative characteristic of the spectrum of bacteria isolated from patients of a multidisciplinary hospital in 2013–2017 is given. Most isolates were obtained from patients of surgical departments, but an increase in the proportion of isolates obtained from patients in the therapeutic departments. The proportion of gram-positive bacteria (GPB) was 52,3 % (n = 379), gram-negative bacteria (GNB) — 41,7 % (n = 302), micromycetes — 6 % (n = 43). Analysis of microbial monitoring data showed that the proportion of GPB in the spectrum of pathogens of bacteremia was constantly declining, and by 2017 the proportion of GPB reached 58,6 %. During this period, *Klebsiella pneumoniae* strains prevailed among blood cultures (33 %), which were more frequently isolated than the most common causative agents of bacteremia — coagulase-negative staphylococcus (CNS), (21 %). The proportion of *Pseudomonas aeruginosa* (10,2 %) and *Acinetobacter baumannii* (5,6 %) was also high. Leading pathogens of bacteremia among the GNB were distinguished by a high frequency of resistance to antibiotics of various classes, including carbapenems.

**Key words:** the spectrum of causative agents, bacteremia, sepsis, carbapenemases, multidrug resistance, clinical isolates, etiotropic therapy, antibacterial preparations.

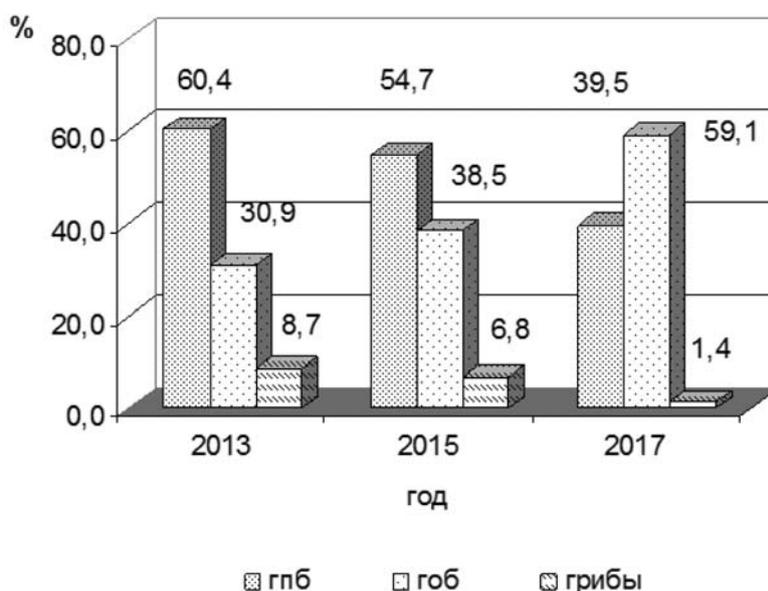
**Цель.** Дать сравнительную характеристику спектра бактерий, выделенных из крови пациентов многопрофильного военно-медицинского стационара, и определить современные тенденции его изменений.

**Материалы и методы.** Для исследования крови использовали автоматический анализатор Vast/Alert (bioMerieux, Франция). Идентификацию выделенных культур проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора Vitek-2 (bioMerieux, Франция). Анализировали спектр клинических изолятов, выделенных из крови пациентов многопрофильного военно-медицинского стационара в 2013, 2015 и 2017 гг. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом, результаты оценивали на основании критериев интерпретации, представленных в отечественных рекомендациях [3]. Начиная с 2015 г., детекцию ГОБ, продуцирующих карбапенемазы, проводили с помощью фенотипического метода инаktivации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM) [4] и методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (Интерлабсервис, РФ). Исследовали 39 штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, выделенных от пациентов 11 клиник хирургического и терапевтического профиля.

**Результаты и обсуждение.** При исследовании образцов крови пациентов многопро-

фильного военно-медицинского стационара в 2013 году было получено 275, в 2015 г. — 234, в 2017 г. — 215 гемокультур. Бактерии чаще выделяли из крови пациентов хирургических отделений стационара. Так, в 2013 г. доля таких изолятов составила 77,8 %, в 2015 г. — 73,5 %, но к 2017 году сократилась до показателя 58,6 %. Соответственно постепенно нарастала доля гемокультур, полученных от пациентов терапевтических отделений. При этом во все годы наблюдения среди клиник хирургического профиля наибольшее количество изолятов было получено от пациентов клиники термических поражений, а среди терапевтических — гематологического отделения, что соответствует литературным данным о частоте развития инфекционных осложнений у пациентов с выраженным нарушением функции иммунной системы [2, 5].

В целом среди всех выделенных в этот период клинических изолятов преобладали ГПБ, доля которых составила 52,3 % (n = 379). Доля ГОБ составила 41,7 % (n = 302), микромицетов — 6 % (n = 43). Вместе с тем, анализ результатов микробиологического мониторинга показал, что доля ГПБ и микромицетов в спектре возбудителей бактериемии постоянно сокращалась, тогда как доля ГОБ неуклонно возрастала. Так, если в 2013 г. доля ГПБ достигала 60,4 %, то к 2017 г. они утратили лидирующие позиции вследствие увеличения доли ГОБ с 30,9 % в 2013 г. до 59,1 % — в 2017 г. (Рисунок).



**Рисунок.** Изменение соотношения ГОБ, ГПБ и микромицетов в спектре возбудителей бактериемии пациентов многопрофильного военно-медицинского стационара в 2013–2017 гг.

В 2017 году среди гемокультур преобладали штаммы *K. pneumoniae* (33 %), которые выделялись чаще, чем наиболее распространенные возбудители бактериемии — коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), (21 %). Высокой оказалась также доля *P. aeruginosa* (10,2 %) и *A. baumannii* (5,6 %) (таблица).

Таблица.

**Этиологическая структура гемокультур, выделенных в 2017 г.**

Микроорганизм	число изолятов	
	Абс.	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	71	33,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	45	21,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	10,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	8,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	6,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	5,6
<i>Serratia marcescens</i>	9	4,2
<i>Enterococcus faecium</i>	8	3,7
<i>Escherichia coli</i>	6	2,8
прочие	12	5,5
Всего	215	100,0

Анализ данных микробиологического мониторинга показал, что совокупная доля изолятов этих трех видов ГОб среди гемокультур в 2013, 2015 гг. составляла 28 %, в то время как к 2017 году резко увеличилась до 49 %. При этом доля изолятов *P. aeruginosa* в 2013–2017 гг. колебалась на уровне от 2,6 % до 10,9 %, *A. baumannii* — от 6,2 % до 10,3 %. Иную картину представляла собой динамика выделения штаммов *K. pneumoniae*. Если в 2013 г. ее доля составляла 10,9 % и к 2015-му году постепенно возрастала, то в 2017 г. отмечен резкий подъем частоты выделения данного возбудителя до 33 %.

Данные микробиологического мониторинга позволили установить, что среди штаммов *K. pneumoniae* были распространены антибиотикостойчивые штаммы. Так, чувствительными к цефалоспорином 3–4-го поколений были только 22–24 % изолятов. Чувствительность к аминогликозидам составляла от 24,5 % (гентамицин) до 36 % (амикацин). Все штаммы были устойчивы к цiproфлоксацину. Но особенную тревогу вызывает высокая частота обнаружения карбапенем-устойчивых штаммов: лишь 32,7 % изолятов сохраняли чувствительность к имипенему и меропенему. Еще более часто карбапенем-резистентные

штаммы встречались среди представителей вида *P. aeruginosa*. Так, чувствительность этих культур к иминему и меропенему составила 14,3 %, что свидетельствует о невозможности использовать антибиотики группы карбапенемов в лечении пациентов с сепсисом синегнойной этиологии.

Штаммы *K. pneumoniae*, проявившие ферментативную активность в СИМ тесте, исследовали на наличие генов карбапенемаз. Продукция метало-бета-лактамаз NDM была отмечена у 14 штаммов, карбапенемаз группы OXA-48 — у 11 штаммов, 14 штаммов продуцировали две карбапенемазы: NDM + OXA-48. Среди 39 штаммов, устойчивых к карбапенемам, отмечены 14 штаммов, устойчивых к альтернативным АМП — колистину и/или тайгециклину. Можно предположить, что повышение роли ГОб в развитии бактериемии связано с распространением штаммов, нечувствительных к меропенему вследствие продукции карбапенемаз разных молекулярных классов.

**Заключение.** Карбапенемы активны в отношении широкого спектра микроорганизмов (включая штаммы, устойчивые к бета-лактамам за счет продукции бета-лактамаз) и остаются препаратами резерва для терапии тяжелых инфекций. Наиболее клинически и эпидемиологически важным механизмом резистентности к карбапенемам является продукция карбапенемаз, глобальное распространение которых — наиболее серьезная угроза здравоохранению. В настоящее время ГОб, устойчивые к карбапенемам, выявляются в стационарах разных стран, в том числе и России [1, 4, 7].

Для оптимизации антибактериальной терапии принципиально важна количественная оценка чувствительности к карбапенемам и другим антибиотикам. Необходима разработка и внедрение оптимального диагностического лабораторного алгоритма, включающего бактериологические и молекулярно-генетические методы выявления карбапенемаз. Использование современных методов диагностики позволяет значительно ускорить получение результата бактериологического исследования, необходимого врачу для коррекции проводимой антибиотикотерапии. Введение в алгоритм посева клинического материала селективных хромогенных сред позволяет получить предварительную информацию о наличии карбапенем-устойчивых штаммов уже через 24 часа после начала исследования. Молекулярное исследование (ПЦР в режиме реального времени

с готовыми тест-системами) дает информацию о классе карбапенемазы в течение 1–2 часов. Определение минимальной подавляющей концентрации карбапенемов и альтернативных АМП (колистина, тайгециклина, аминокликозидов, фторхинолонов) возможно с использованием готовых тест-систем, имеющих на отечественном рынке, и занимает 24 часа. Таким образом, использование доступных современных питательных сред, тест-систем и молекулярных методов в работе бактериологической лаборатории позволяет получить полную информацию о возбудителе в течение 48 часов с момента начала исследования. Выявление карбапенемаз является необходимым условием обеспечения инфекционного контроля и практики рационального использования антибиотиков в стационарах.

Профилактика распространения штаммов-продуцентов карбапенемаз в стационаре основана на выявлении носителей и устранении факторов, способствующих селекции и распространению резистентных микроорганизмов [6].

Успешное решение этих задач требует тесного сотрудничества специалистов различного профиля (бактериологов, фармакологов, эпидемиологов, лечащих врачей), а также оснащения лабораторий современным оборудованием для молекулярных исследований.

**Выводы.** 1. В течение 2013, 2015, 2017 гг. среди клинических изолятов, выделенных из крови пациентов многопрофильного военно-медицинского стационара, постоянно возрастала частота ГОБ.

2. Ведущие возбудители бактериемии среди ГОБ отличались высокой частотой устойчивости к антимикробным препаратам разных классов, включая карбапенемы.

3. Необходимо дополнительное систематическое лабораторное тестирование клинических изолятов ГОБ, нечувствительных к карбапенемам, для выявления механизмов устойчивости, оптимизации схем эмпирической и этиотропной терапии септических осложнений и проведения своевременных адекватных противоэпидемических мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеевец В. А., Лазарева И. В., Сидоренко С. В. Проблема устойчивости к карбапенемным антибиотикам: распространение карбапенемаз в мире и России, эпидемиология, диагностика, возможности лечения // Фарматека. — 2015. — Т. 307, № 14. — С 9–16.
2. Новикова О. Г. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в онкологическом стационаре / О. Г. Новикова, А. И. Локоткова // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: материалы конгресса. — М., 2017. — С. 31.
3. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Клинические рекомендации. — М., МАКМАХ, 2015.
4. Осипов В. А., Тапальский Д. В., Склеенова Е. Ю., Эйдельштейн М. В. Металло-бета-лактамазы грамотрицательных бактерий: растущая проблема в мире и в Беларуси // Медицинские новости. — 2013. — № 2. — С. 84–88.
5. Полухина О. В. Спектр возбудителей бактериемии у пациентов с иммунодефицитными состояниями различного происхождения. / О. В. Полухина, Т. Н. Суборова, А. А. Кузин и др. // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 43–48.
6. Стратегия контроля антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. — М., 2017. — 132 с.
7. Gupta N., Limbago B. M., Patel J. B., Kallen A. J. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention // Clin Infect Dis. — 2011. — V. 53, № 1. — P. 60–67.
8. Kim van der Zwaluw, Angela de Haan, G. N. Pluister, e.a. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods // PLoS ONE |doi:10.1371/journal.pone.0123690.

Исаков В. А.<sup>1</sup>, Исаков Д. В.<sup>2</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА В ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Isakov V. A.<sup>1</sup>, Isakov D. V.<sup>2</sup><sup>1</sup> State Budget Educational Institution Higher Vocational Education the First Saint-Petersburg State Medical University. Acad. Pavlov Roszdrav<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution Research Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg

## PERSPECTIVES OF USING INTERFERON INDUCERS IN THERAPY OF HERPESVIRUS INFECTIONS

**Резюме.** Герпесвирусные инфекции широко распространены среди людей. При рецидивирующем герпесе снижены клеточные реакции, продукция интерферонов и других цитокинов. Показана высокая эффективность индукторов интерферонов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью, в лечении и профилактике (иммунореабилитация) герпеса.

**Ключевые слова:** герпес, эффективность Меглюмина акридонацетата (Циклоферон), Инозина пранобекса (Гроприносин).

**Введение.** Герпесвирусные инфекции (ГВИ) широко распространены среди людей. По данным ВОЗ из 6 млрд. населения Земли 3 млрд. 700 млн. человек (67 %) болеют простым герпесом с поражением различных органов и систем [1]. Механизмы иммунопатологических реакций при герпесе разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирусспецифического иммунного ответа. Герпесвирусы (ГВ) не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение их функциональной активности, что способствует развитию вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), поддерживая длительную персистенцию. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг» [2, 3].

Активность вирусного цикла находится под контролем клеток врожденного и приобретенного иммунитета. В частности, активирован-

**Summary.** Herpesvirus infections are widely spread in human. Immune cell reactions, production of interferons and other cytokines are decreased during relapsing herpes infection. There was found high clinical and immunological efficacy of interferon inducer in therapy and prevention (immunorehabilitation) of herpes viral diseases.

**Key words:** herpes, efficacy of meglumine acridonacetate (Cycloferon), Inosine pranobex (Groprinosin).

ные НК-клетки секретируют ИФН- $\alpha$ , который активирует макрофаги и Т-клетки — важные эффекторные клетки иммунного ответа [3, 4]. НК-клетки и ЦТЛ — основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы приобрели механизмы «уклонения от иммунной атаки». ДНК-вирусы (поксвирусы, герпесвирусы и аденовирусы) используют разнообразные механизмы увеличения времени репликации и распространения вирусных частиц. Показано, что ГВ дополнительно способны уклоняться от иммунной системы организма хозяина за счет индукции состояния латентности [3].

Многочисленные результаты иммунологического обследования показали, что у больных часто рецидивирующим простым герпесом снижена продукция эндогенного интерферона (ИФН), активность НК-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность. Уменьшено абсолютное число и снижена активность

Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т клеток) и нейтрофилов [3, 5]. Эти иммунологические нарушения сохраняются в периоде рецидива и ремиссии заболевания [3].

В терапии ГВИ необходимо принимать во внимание состояние защитных механизмов макроорганизма и их взаимодействие с химиопрепаратами (ХП). Важно учитывать форму и фазу инфекционного процесса: острый или хронический, прогрессивное или рецидивирующее течение, период разгара или реконвалесценции болезни. В зависимости от клинической ситуации, анамнеза болезни используются различные схемы лечения: эпизодическое, длительная супрессивная терапия, местное или системное применение ХП, комплексная терапия препаратами с различным механизмом действия и пр. [3, 6, 7, 8].

Известна высокая эффективность противогерпетических ХП в терапии острых симптомов рецидивирующего герпеса (РГ), но эти препараты не снижают частоту и тяжесть рецидивов, возможно развитие резистентности вирусов к ХП [7, 9, 10]. С другой стороны, терапевтический эффект может достигаться при использовании иммуномодуляторов (ИМД). Особый интерес представляют соединения, способные влиять на конкретные звенья неспецифических защитных механизмов (синтез протективных цитокинов, усиление фагоцитоза, цитотоксической активности НК-клеток, миграции лейкоцитов) и, как следствие, повышать эффективность элиминации возбудителя, а именно, индукторы интерферонов (ИИ) — препараты с бифункциональной активностью (противовирусной и иммуномодулирующей) [3, 4, 11]. Следует отметить, что ИМД чаще оказывают воздействие не на возбудителя, а на клетки организма, тем самым, избегая давления на эволюцию механизмов микробной резистентности. Многоуровневая неспецифическая активация клеток врожденного иммунитета предполагает усиление протекции от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение ИМД на ранних стадиях инфекционных заболеваний, еще до идентификации причинного патогена [12].

Отечественный препарат Меглюмина акридоацетат (Циклоферон, НТФФ «ПОЛИСАН», РФ) является высокоэффективным синтетическим индуктором синтеза эндогенных интерферонов. Циклоферон (ЦФ) принадлежит к числу низкомолекулярных ИИ, к классу акридонов. Фармакокинетика: у ЦФ не установлено цитотоксического действия, он проявляет противо-

вирусную активность, выступая в качестве интерферонгена (ИФН- $\alpha$  раннего типа). После введения ЦФ высокий уровень синтеза ИФН $\nu$  в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, отмечается на протяжении не менее 72 часов, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется 48 часов [13].

*Спектр биологической активности ЦФ:* противовирусный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, анальгезирующий, антипролиферативный, противоопухолевый, радиопротективный. Циклоферон применяется в комплексной терапии различных вирусно-бактериальных и соматических заболеваний, онкологической и хирургической патологии, ВИН различного генеза. Лекарственные формы ЦФ: 12,5 % раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ампула 2 мл), таблетки по 150 мг (соль акридонуксусной кислоты и N-метил-глюкамина), покрытые кишечнорастворимой оболочкой и 5 % линимент в тубах по 5 и 30 мл.

Экспериментально показано, что ЦФ прямо или косвенно повышает в 3–10 раз по сравнению с контролем процент дефект-интерферирующих частиц (ДИ-частиц), не вызывающих продуктивную инфекцию [3, 14, 15]. Опосредованно (через систему ИФН) оказывает противовирусное действие. Активирует собственную иммунную систему, нормализует Th1/Th2 тип иммунного ответа, повышает уровень и активность НК-клеток, способствует завершению фагоцитозу.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании оценивалась эффективность ЦФ в терапии 100 больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ) [5]. Все больные (80 женщин и 20 мужчин) были в возрасте до 42 лет, частота рецидивов ГГ составляла 5–8 раз в год, длительность заболевания 1–5 лет. Период наблюдения за больными 1 год. При лечении больных ГГ использовали ацикловир (50 больных, АЦ) и ЦФ (50 больных). Циклоферон назначали 1 раз в сутки внутримышечно по 2 мл 12,5 % раствора в 1, 2, 4, 6, 8-й дни лечения (основная группа). Пациенты контрольной группы получали АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Диагностика заболевания осуществлялась на основании анамнеза, клиники, кольпоскопии, методом прямой иммунофлюоресценции и ПЦР.

Анализ динамики основных клинических симптомов (местные субъективные прояв-

ления, интоксикация, продолжительность стадий везикулярной, эрозивной и эпителизации, сроков рецидива) не выявил различий в обеих группах. Это указывает на высокую эффективность ЦФ при лечении рецидивов ГГ. Увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза отмечено у 80 %, леченных ЦФ, и у 85 %, получавших АЦ. Однако, курс терапии ЦФ дешевле аналогичного лечения АЦ. В тоже время в группе больных, получавших ЦФ (основная группа), после лечения отмечено достоверное увеличение показателей CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, а также НК-клеток, по сравнению с пациентами, получавшими АЦ (прием АЦ мало влияет на показатели иммунитета). Достоверно увеличился синтез эндогенных ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$  со снижением продукции ИЛ-4, что характеризует поляризацию иммунного ответа в сторону Th1 ответа. Это важно, так как именно состояние Т-клеточных реакций во многом определяет выздоровление от вирусной инфекции [5].

Восстанавливалась функциональная активность лимфоцитов в тесте спонтанной и индуцированной РБТЛ (реакции бласттрансформации лимфоцитов): повышались резервные возможности иммунокомпетентных клеток. После лечения ЦФ показатели активности естественных киллеров достигли нормы, повышалось содержание основных классов сывороточных иммуноглобулинов.

Использование циклоферона в сочетании с вакциной. Ранее мы предложили сочетанное использование противогерпетической вакцины «Герповакс» с ЦФ [3,16]. Для вакцино-терапии отобрали 64 больных РГГ в возрасте от 21 до 39 лет обоего пола. Частота рецидивов была 10–12 раз в год (часто рецидивирующая форма ГГ), продолжительность болезни — от 2 до 12 лет. Курс вакцино-терапии составлял 5 внутрикожных инъекций по 0,2 мл через 72 часа. За сутки до введения вакцины больным назначались инъекции ЦФ (по 2 мл 12,5 % раствора 5 инъекций по схеме: 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения). Через 10 дней повторяли курс вакцино-терапии совместно с ЦФ. 34 больным назначали вакцину в сочетании с ЦФ, а 30 больным — только вакцину. Во время проведения терапии рецидивов заболевания не было. Однако, в течение 1 месяца после проведенной терапии у 6 больных (17,6 %), получавших вакцину и ЦФ, а также у 12 больных (40 %), леченных только вакциной, зарегистрированы рецидивы ГГ ( $p < 0,05$ ), которые купировались АЦ. Позже

мы применяли таблетки ЦФ (по 150 мг): по 3 таблетки (450 мг) один раз в день в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения. Продолжительность ремиссии ГГ увеличилась после применения вакцины в сочетании с ЦФ у 4 пациентов (11,7 %) в 2,5–3,5 раза, а у 24 (70,7 %) — в 4–5 раз. В группе больных, леченных только вакциной, продолжительность ремиссии возросла лишь в 2,5–3,0 раза. *Нами доказано*, что у больных с ВИН (рецидивирующий герпес) малые дозы вакцины («Герповакс», «Витагерповакс») предпочтительнее, т.к. не вызывают состояние гипореактивности фагоцитов [3,16].

Гроприносин (Inosinum pranobexum, Гедеон Рихтер, Венгрия) — иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью. Инозин пранобекс (метизопринол) — комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном — является одним из лицензированных противовирусных препаратов в Европе под названиями Инозин пранобекс (ИП), Immunovir и Гроприносин. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов [17,18,19]. Гроприносин сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широко спектра ДНК- и РНК-вирусов (грипп А и В, парагрипп, риновирусы и аденовирусы, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза). Гроприносин (Инозин пранобекс) выпускается в таблетках по 500 мг № 50 (таблетки можно ломать). В РФ появилась новая фасовка Гроприносина таблетки, 500 мг № 20. Изменилась форма и размер таблетки — она стала меньше, это облегчает прием. Препарат назначают перорально после еды через равные промежутки времени (8 или 6 часов) 3–4 раза в сутки.

В зараженной вирусом клетке комплекс ИП, связываясь с рибосомами, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, а сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов повышается. Иными словами, Гроприносин обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет.

Иммуномодулирующий эффект Гроприносина проявляется активацией системы компле-

мента, синтеза эндогенного ИФН- $\alpha$  и усилением гуморального иммунного ответа (повышает синтез антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза [1,18,19].

Гроприносин показан для терапии вирусных инфекций у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой:

- заболевания, вызванные герпесвирусами — ВПГ-1,2 типов, ветряной оспы, опоясывающего герпеса, ВЭБ, ЦМВ; вирусами кори, паротита;
- вирусный бронхит, острые и хронические вирусные гепатиты В и С;
- заболевания, вызванные вирусами папилломы человека, подострый склерозирующий панэнцефалит.
- хронические инфекционные заболевания дыхательной и мочевыделительной систем; профилактика инфекций при стрессовых ситуациях; период реконвалесценции у послеоперационных больных и лиц, перенесших тяжелые заболевания. Иммунодефицитные состояния (ВИН).

Многочисленными исследованиями наших и зарубежных авторов убедительно доказана высокая терапевтическая эффективность и безопасность ИП (Гроприносина) для терапии и иммунореабилитации больных с рецидивирующим герпесом и папилломавирусными урогенитальными инфекциями [3, 6, 7, 19, 20, 21]. При назначении Гроприносина происходит быстрое купирование клинических проявлений герпеса (симптомов зуда, воспаления и отека), достоверно уменьшается количество рецидивов и частота выделения ВПГ. Устраняются иммунные нарушения, вызванные вирусной инфекцией, и «скрытые» иммунодефицитные состояния [20]. Инозин пранобекс, в отличие от других иммуномодуляторов, имеет наиболее высокий уровень доказательности исследований [6, 19].

*Схемы лечения и дозировки.* Наилучший клинический эффект был достигнут при следующей схеме назначения препарата:

*Эпизодическое лечение.* Для купирования рецидива необходимо в самом начале обострения

с учетом тяжести назначать максимально высокую дозу препарата (6–8 таблеток по 500 мг в сутки взрослым), а не ограничиваться малыми дозами. Дозу ИП делят на 3–4 приема, препарат принимают до исчезновения высыпаний на коже, и далее еще 2 дня после исчезновения симптомов. Обычная длительность лечения рецидива герпеса составляет 7–9 дней, исчезновение высыпаний происходит между 5–7 днем.

*Постоянное циклическое супрессивное лечение.* Применяют высокие суточные дозы в 3–4 г ИП, равно поделенные на 3–4 приема, в течение 5–7 дней, затем лечение продолжают на сниженной поддерживающей дозе по 2 таблетки по 500 мг в день (принимать одновременно, до полудня) до появления первых признаков рецидива. Затем вернуться снова на высокую суточную дозировку и продолжать ее в течение 5 дней. При необходимости повторить лечение с проведением мониторинга для оценки состояния пациента и решения вопроса о продлении лечения.

После купирования рецидива Гроприносин назначается в виде поддерживающей дозы — 2 таблетки в сутки. При тяжелом течении инфекции поддерживающая иммуномодулирующая доза препарата назначается длительно на период до 6–12 мес. При среднетяжелой форме инфекции поддерживающая терапия проводится в течение 3 мес, при легкой — в течение 1 мес. Если во время приема иммуномодулирующей дозы возник очередной рецидив ГИ, пациенту снова стоит назначить максимально высокую дозу препарата.

При лечении ВПГ-инфекции для достижения максимального эффекта от применения ИП следует придерживаться двух основных правил:

- раннее назначение ИП — желательно в продромальной фазе заболевания. Назначать при появлении первых признаков герпетических высыпаний (лучше всего в течение 24 часов);
- прием ИП должен быть регулярным, поделенным на 3–4 дозы, то есть препарат следует принимать 3–4 раза в день, что обеспечит поддержание оптимальной его концентрации в крови.

Русакевич П. С. с соавт. [20] обследовали (кольпоскопия, гистология, иммунограмма и др.) 232 женщины в возрасте  $30,1 \pm 8,8$  года с различной патологией шейки матки (ШМ): ВПГ- и ВПЧ-инфекция. Подтвержденные гистологически вирусные изменения шейки матки выявлены у 121 (52,2 %) пациентки — основная

группа женщин (ОГ), которым дополнительно проводили иммуномодулирующую терапию Гроприносином. В контрольную группу (КГ) вошли 30 пациенток с идентичной патологией шейки матки, которым в комбинированном этапном лечении иммуномодулирующая терапия не проводилась. Дополнительную контрольную группу составили 20 здоровых женщин. Суммарная эффективность этапной терапии с использованием в качестве иммуномодулятора препарата Гроприносин составила  $97,2 \pm 1,6\%$  при ВПГ-инфекции,  $83,8 \pm 3,4\%$  — при ВПЧ-инфекции и  $78,2 \pm 1,6\%$  — при сочетанных вирусных поражениях шейки матки ( $p < 0,001$ ) [20].

Мы также имеем положительный опыт использования Гроприносина в сочетании с ацикловиром для купирования рецидивов ГГ [3]. Под наблюдением находилось 55 больных женщин 18–50 лет с частотой рецидивов ГГ 4–5 в год. Основная группа (35 человек) получали комплексное лечение: АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в сочетании с Гроприносином по 500 мг 2 раза в сутки — 10–12 дней. Контрольная группа (20 человек): АЦ по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Продолжительность основных симптомов (в днях) на фоне сочетанной терапии (период вирусовыделения,

продолжительность рецидива) были достоверно короче, а сроки ремиссии (5,2 мес. и 1,7 мес. соответственно) более продолжительными.

Одновременно с клиническим улучшением достоверно повышались показатели  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, НК клеток, синтез ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . В наших исследованиях показана высокая эффективность Гроприносина в терапии рецидивирующего ГГ, ВЭБ-инфекции, иммунореабилитации этих больных [3].

В заключение отметим, что ЦФ, Гроприносин сочетаются с основными лекарственными формами, хорошо переносятся больными, высокоэффективны при системном применении в качестве монотерапии, в комбинации с противовирусными ХП и вакцинами, усиливая и пролонгируя терапевтический эффект, достоверно увеличивая межрецидивный период [20, 21]. Показана фармакотерапевтическая и экономическая эффективность альтернативной схемы терапии РГГ с включением индукторов эндогенных ИФН — циклоферона, Гроприносина по сравнению с традиционной терапией АЦ. Препараты ЦФ, Гроприносин могут быть рекомендованы для лечения рецидивов ГВИ (ВЭБ-инфекции, опоясывающего герпеса и других), а также для иммунореабилитации с целью профилактики обострений заболевания

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. // *PLoS One*. — 2015. — Oct 28. — Vol.10, N10. — P. 10.1371.
2. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C, Carpenter D, Osorio N, BenMohamed L, Fraser NW, Jones C, Wechsler SL. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can protect neuron-derived C1300 and Neuro2A cells from granzyme B-induced apoptosis and CD8 T-cell killing. // *J Virol*. — 2011, Mar. — Vol.85, N5. — P. 2325–32.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека (2-е изд. перераб., доп.): руководство для врачей (под ред. проф. В. А. Исакова). — СПб: СпецЛит, 2013. — 670 с.
4. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. // *Вопросы вирусологии*. — 2015. — Т. 60, № 2. — С. 5–10.
5. Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. // *Тер. архив* — 2011. — № 11. — С 44–47.
6. Елисеева М. Ю., Мынбаев О. А., Масихи К. Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. // *Проблемы репродукции*. — 2009. — № 1. — С. 25–35.
7. Халдин А. А., Самгин М. А., Львов А. Н// *Рос. журн. кож. и вен. бол. Прил.: Герпес*. — 2008. — № 1. — С. 21–25.
8. Ермоленко Д. К., Исаков В. А. Иммунопатогенетические особенности тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования. // *Вестн. С. Петерб. ун-та. Сер. 11*. — 2013. — № 4. — С. 69–75.
9. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации. /под ред. А. А. Кубановой. — М. — 2012. — 112 с.

10. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. /гл. редактор К. Рэдклиф, проф. В. П. Адашкевич.— М.: Мед. Лит.— 2006.— 272 с.
11. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: определение, классификация, механизмы действия и области клинического применения. // Иммуноterapia: руководство для врачей. (под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова).— М: ГЭОТАР-медиа.— 2011.— 672 с.
12. Hancock RE, Nijnik A, Philpott DJ. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. // Nat Rev Microbiol.— 2012, Mar 16.— Vol. N4.— P. 243–54.
13. Исаков В. А., Исаков Д. В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. // Клиническая медицина.— 2015/— № 4, Т. 93.— С.16–24.
14. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: руководство для врачей.— М: ГЭОТАР-медиа.— 2007.— 368 с.
15. Романцов М. Г., Шульдякова О. Г., Коваленко А. Л. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: опыт применения метилглюкамина акридоната в педиатрической практике. // Фундаментальные исследования.— 2004. № 1.— С. 29–33.
16. Исаков В. А., Сельков С. А., Мошетова Л. К., Чернакова Г. М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей.— СПб, М.— 2004.— 168 с.
17. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy.// Drugs — 1986.— N32.— P. 383–424.
18. Masih KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. // Int J Antimicrob Agents — 2000.— Vol.14, N3.— P. 181–191.
19. Елисеева М. Ю., Мынбаев О. А. Роль вспомогательной терапии иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек. // Акушерство и гинекология.— 2011.— № 4.— С. 104–111.
20. Русакевич П. С., Шмак К. И., Гришанович Р. В. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. // Медицинские новости.— 2010.— № 3.— С. 1–7.
21. Шульженко А. Е., Викулов Г. Х., Тутушкина Т. В. Герпетические инфекции — настоящее и будущее // Трудный пациент.— 2003.— № 4, Т. 1.— С. 6–15.

Афиногенова А. Г.<sup>1,2</sup>, Афиногенов Г. Е.<sup>2</sup>, Спиридонова А. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

## МИКРОБНЫЕ ИЗОЛЯТЫ — ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

**Введение.** Микроорганизмы различных таксономических групп, представляющие потенциальную опасность развития инфекционного процесса, обладают рядом свойств, которые с известной долей условности можно разделить на несколько групп, первая из которых включает биоцикличность, реактивность, тропность, адаптогенность к условиям внешней среды и репродуктивность. Ко второй группе свойств относятся патогенность, токсинообразование, «чувство кворума» (QS – quorum sensing), которые экспрессируются лишь при наличии к тому определенных условий. Важным свойством микроорганизмов является их способность формировать биопленки, которые образуются возбудителями в процессе большинства инфекционно-воспалительных процессов. При этом микроорганизмы переносят высокие дозы антибиотиков и проявляют свои вирулентные свойства, приводящие к повреждению тканей организма хозяина, что значительно ограничивает возможность их эрадикации. В настоящее время ведется интенсивный поиск эффективных препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности патогенных микроорганизмов и усилить действие антибиотиков.

**Цель.** Оценить этиологическую значимость клинических изолятов микроорганизмов — возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний, наличие факторов патогенности и влияние на них различных антисептических средств.

**Материалы и методы.** Клинические штаммы микроорганизмов, обладающие фенотипическими и генотипическими маркерами вирулентности. Оценку способности суббактерицидных концентраций антисептиков предупреждать формирование микробных биопленок проводили на культуре фибробластов кожи эмбриона человека. Методом электронной

микроскопии в экспериментах *in vitro* и *in vivo* подтверждали возможность нанокластеров серебра предупреждать образование биопленок на изделиях медицинского назначения. Методами *in vitro* оценивали способность антисептических средств и их комбинаций влиять на основные механизмы резистентности бактерий.

**Результаты.** Проанализирована клиническая значимость изолятов, выделенных от пациентов с инфекционно-воспалительными процессами, фенотипически и генотипически подтверждено наличие маркеров вирулентности и резистентности. Выделенные штаммы относятся, согласно ВОЗ, к крайне приоритетной группе бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. В эту группу входят *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Klebsiella spp.*, *E. coli*). Они могут вызывать тяжелые и часто смертельные инфекции, такие как инфекции кровотока и пневмонию. У этих бактерий сформировалась устойчивость к действию широкого ряда антибиотиков, включая карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения — наиболее эффективные из имеющихся антибиотиков для лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью. Нами на модели культуры клеток фибробластов показана антиадгезивная активность антисептиков, их способность предупреждать формирование биопленок грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Кроме того, использование нанокластеров серебра предотвращает появление микробных биопленок на абиотических поверхностях. Комбинации антимикробных средств и других лекарственных препаратов проявляют эффект усиления действия антибиотиков за счет повышения проницаемости клеточных мембран бактерий и подавления

активности ферментов-ингибиторов антибиотиков.

Выводы. Исследование особенностей сочетанного применения различных антимикробных препаратов и других лекарственных средств может предоставить важную информацию о природе синергических эффектов и выявить комбинации, наиболее перспективные

с точки зрения практического применения. Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью установления новых путей борьбы с антибиотико-резистентными микроорганизмами и расширения фундаментальных знаний о механизмах взаимодействия антимикробных средств различной природы.

**Вильянинов В. Н., Калеко С. П., Скрипай Л. А.,  
Бельгесов Н. В., Романенко С. М., Скрипай А. А.**

*Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург*

### **ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ЗАГОТОВКЕ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ**

**Введение.** Главной особенностью организации обеспечения клиник академии компонентами крови является их автономная заготовка, хранение и транспортировка силами и средствами Центра (крови и тканей). Обеспечение безопасности компонентов крови в аспекте передачи пациенту возбудителей гемотрансмиссивных или контаминантных инфекций является одной из важнейших и сложных в решении задач. Широкий профиль оказания высокотехнологичной помощи пациентам с тяжелой сочетанной механической травмой, ожоговой болезнью, заболеваниями органов груди и живота, при трансплантации органов, стволовых клеток (костного мозга), крупных суставов обуславливает необходимость использования самых различных решений при выборе трансфузиологических средств (по номенклатуре и срокам хранения). Все это требует особого внимания к вопросам профилактики гемотрансмиссивных и контаминантных инфекций.

**Цель.** Проанализировать опыт работы Центра (крови и тканей), оценить качество практических решений по обеспечению инфекционной безопасности компонентов крови на этапах их производства и хранения.

**Материалы и методы.** Методом ретроспективного анализа рассмотрены учетные и отчетные документы Центра (крови и тканей) за период 2015–2017 гг., включающий заготовку от 16472 доноров 16360 доз эритроцитных компонентов, 2152 лечебных доз концентрата тромбоцитов, 6174 л доз свежезамороженной плазмы.

**Результаты.** В Центре (крови и тканей) анализируемая проблема реализуется на основе системного подхода, предусматривающего отбор и закрепление на участие в донорстве личного состава из организованных коллективов военных учебных заведений на 5 и более лет. При приготовлении компонентов крови использовались современные технологии получения компонентов крови путем ее фракционирования, лейкоредукции (использовались системы для взятия крови с встроенным лейкофильтром «Macopharma», «Haemonetics», «Leucotrap», «Fenwal»), патогенинактивации (с метиленовым синим в аппарате «Макотроник»), карантинизации, отмывания эритроцитов (на аппарате АСП-215 «Haemonetics»). Концентрат тромбоцитов заготавливался аппаратным способом (100 %) на сепараторе клеток AMICUS «Fenwal». Доля СЗП, полученной аппаратным методом (на аппаратах Autopheresis-C «Baxter»), составила 36–37 % от общего объема заготовки СЗП. В клинические подразделения академии выдано: в 2015–2016 гг. — доля карантинизованной СЗП — 52–53 %, вирусинактивированной — 48–47 %; в 2017 г. — доля карантинизованной СЗП — 66 %, вирусинактивированной — 34 %. Для пациентов с тяжелыми иммунодефицитными состояниями мы практиковали выдачу патогенредуцированных компонентов.

Исследования маркеров ВИЧ-1, ВИЧ-2, гепатитов В, С, сифилиса выполнялись в соответствии с требованиями нормативных

документов с использованием иммунохемилюминесцентного прибора Architect и системы Cobas s201 (фирма Roshe). В анализируемый период показатели инфекционного брака составили в среднем 0,7 % от взятой и переработанной на компоненты крови. Анализ абсолютного брака по гемоконтактным инфекциям при заготовке крови за отчетный период составил: в 2015 году: сифилис — 0,02 %, гепатит В — 0,11 %, гепатит С — 0,31 %, ВИЧ — 0,08 %; в 2016 году: сифилис — 0,36 %, гепатит В — 0,16 %, гепатит С — 0,14 %, ВИЧ — 0,04 %; в 2017 году: сифилис — 0,34 %, гепатит В — 0,15 %, гепатит С — 0,15 %, ВИЧ — 0,06 %. При изъятии СЗП с карантина эти показатели колебались от 1,6 % до 2,9 % от числа размороженных об-

разцов. В 2017 году один образец донорской крови имел положительный ПЦР-результат на РНК гепатита С (1 случай на 60 тысяч исследуемых образцов). Показатели аланин-аминотрансферазы не рассматривали, учитывая вероятность неспецифического повышения этого показателя. При проведении бактериологического контроля компонентов крови случаев их брака не зарегистрировано.

**Выводы.** Системный подход к решению проблемы обеспечения инфекционной безопасности компонентов крови, позволяет минимизировать риск соответствующих посттрансфузионных осложнений и требует совершенствования организационных решений в рамках производственного контроля и подготовки медицинского персонала.

**Виноградова Т. А., Быстрова К. С.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург*

### **ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ ЛИМФАДЕНИТЕ**

**Введение.** К настоящему времени имеется достаточно обширный материал о патоморфологии туберкулеза, хорошо охарактеризованы популяции клеток, вовлеченных в процесс. Однако характеристике строения лимфатических узлов при туберкулезном лимфадените посвящены единичные работы.

**Цель.** Морфологическая характеристика внутригрудных лимфатических узлов с туберкулезными лимфаденопатиями.

**Материалы и методы.** Проведено морфологическое исследование внутригрудных лимфатических узлов у больных с выявленным фиброзно-кавернозным туберкулезом. Группу сравнения составили 5 пациентов с реактивными лимфаденопатиями, группу изученных больных составили 15 пациентов в возрасте 35–69 лет с установленным диагнозом фиброзно-кавернозного туберкулеза и вовлеченными в процесс лимфатическими узлами. Оценка результатов исследования проводилась с использованием системы компьютерного анализа изображений NIS-Element.

**Результаты.** Во всех наблюдениях выявлены характерные гистологические признаки туберкулезного поражения, соответствующие степени активности процесса. Обнару-

живались эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса. У 15 % больных отмечалась фолликулярная и паракортикально-фолликулярная гиперплазия, в 75 % — персистирующая гиперплазия, а в 10 % наблюдалась атрофия лимфоидных фолликулов, сохранившиеся фолликулы были меньших размеров. У пациентов с отмеченной морфологически атрофией фолликулов диагностировалась лекарственно-устойчивая (ЛУ) форма туберкулезного процесса. Средний размер фолликула в группе сравнения составил  $350,85 \pm 2,5$  мкм, в группе наблюдения пациентов с ЛУ формой —  $224,52 \pm 3,6$  мкм ( $p \leq 0,05$ ). Однако во всех лимфатических узлах определялась перестройка микроциркуляторного русла, изменение толщины капсулы и трабекул, изменение количества фолликулярных дендритных клеток. При всех формах лимфаденопатий отмечается утолщение капсулы и трабекул лимфатических узлов на  $9,5 \pm 2,2$  %. При фолликулярной и паракортикально-фолликулярной гиперплазии наблюдалось увеличение удельной плотности сосудов ( $15,7 \pm 2,1$  % по сравнению с контрольными  $9,2 \pm 1,5$  %;  $p \leq 0,005$ ), при этом большинство сосудов были представлено мелкими новообразованными капиллярами.

В зонах, прилежащих к конгломератам эпителиоидно-клеточных гранулем, отмечалось повышение экспрессии экстрацеллюлярного коллагена IV типа, наблюдался фиброз соединительной ткани. При атрофии фолликулов увеличение количества сосудов отмечалось в мозговой зоне лимфатического узла, также выявлялись зоны фиброза. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к дендритным клеткам (CD23) было обнаружено, что фолликулярные дендритные клетки

располагаются в фолликулах и в Т-зависимой зоне, рядом с эпителиоидно-клеточными гранулемами. Общее количество их увеличивается по сравнению с контрольной группой пациентов в среднем на  $14 \pm 1,7\%$ .

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что помимо нарушения иммунного гомеостаза Т- и В-системы иммунитета также отмечаются существенные изменения стромального компонента лимфатических узлов.

**Гущина Л. М.<sup>1</sup>, Качан Г. Л.<sup>2</sup>, Курсанова Н. П.<sup>3</sup>,  
Минаковская Н. В.<sup>3</sup>, Кудра Н. В.<sup>1</sup>, Свицкий А. О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь

### **АППАРАТНЫЙ АФЕРЕЗ ДОНОРСКИХ ГРАНУЛОЦИТОВ: ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОНОРОВ И ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ**

**Введение.** В результате использования протоколов интенсивной химиотерапии и иммуносупрессивной терапии при лечении гемобластозов и апластических анемий развивается глубокий агранулоцитоз, что приводит к риску развития серьезных бактериальных и грибковых инфекций. Прогноз у таких пациентов зависит от восстановления адекватного уровня гранулоцитов. Применение рекомбинантных колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF) позволяет стимулировать выработку собственных гранулоцитов у пациентов, однако стимуляция часто оказывается неэффективной. Такой категории пациентов при развитии септических осложнений возможно назначение лечебных трансфузий донорских гранулоцитов. Особые требования к донору гранулоцитов связаны с необходимостью предварительной стимуляции донора колониестимулирующими факторами, продолжительной по времени процедурой донации гранулоцитов и введением антикоагулянта в организм донора. Все это обуславливает интерес к анализу донорского контингента, процедур афереза и конечного продукта.

**Цель.** Определить эффективность и безопасность для донора процедуры афереза гранулоцитов.

**Материалы и методы.** Объект исследования — донации гранулоцитов, выполненные

в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь в 2016–2018 гг. Было выполнено 85 донаций гранулоцитов, из них 19 (22,3 %) — женщинам, 66 (77,7 %) — мужчинам. Всего в исследование включено 73 человека, из которых у 10 аферез проводился повторно с интервалом от 1 до нескольких месяцев. Мобилизация клеток у здоровых доноров проводилась гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) в дозе 5 мкг/кг п/к 1 раз в день за 12 часов до начала процедуры афереза совместно с дексаметазоном 4 мг (per os) за 12 и 2–3 часа до начала процедуры афереза. Аферез гранулоцитов осуществлялся на автоматических сепараторах клеток крови Spectra Optia (33 процедуры), Haemonetics (MSC+) (51 процедура) и Amicus (Fenval) (1 процедура). Длительность афереза составляла от 1 до 4 часов. В качестве доноров гранулоцитов в 90,6 % случаев (n = 77) выступали неродственные добровольные доноры, родственное донорство составило 9,4 % (n = 8). Медиана возраста доноров составила 33 (18–46) года.

**Результаты.** По системе ABO и RhD принадлежности доноры распределились следующим образом: 0(I) RhD положительные — 31 человек (42,3 %), 0(I) RhD отрицательные — 3 человека (4,2 %), A(II) RhD положительные — 20 человек (27,5 %), A(II) RhD отрицательные — 6 человек

(8,2 %), B(III) RhD положительные — 11 человек (15 %), AB(IV) RhD положительные — 2 человека (2,8 %). До начала стимуляции количество лейкоцитов у доноров в среднем составило  $6,3 \pm 0,1$  (Me = 6,1)  $\times 10^9$ /л, а удельный вес гранулоцитов  $58,7 \pm 0,1$  % (Me = 59,1). На момент начала афереза уровень лейкоцитов в среднем составил  $34,2 \pm 0,1$  (Me = 33,1)  $\times 10^9$ /л, при этом удельный вес гранулоцитов повысился в среднем до  $92,0 \pm 0,1$  % (Me = 91,7), что подтверждает эффективность использованного режима мобилизации. Средний объем одной дозы гранулоцитов составил  $355,9 \pm 0,2$  (100–500) мл. Количество ядросодержащих клеток в одной дозе конечного продукта в среднем составило  $45,4 \pm 0,1$  (Me = 43,2)  $\times 10^9$ /л, с удельным весом гранулоцитов в нем в среднем  $84 \pm 0,1$  (Me = 83,2) %, что доказывает достаточную чистоту афереза гранулоцитов. Из 85 проведенных мобилизаций гранулоцитов только в одном случае (1,2 %) отмечалось осложнение

в виде повышения температуры до субфебрильных цифр. Только одном случае (1,2 %) было осложнение от процедуры афереза в виде цитратной «токсичности», которая купировалась назначением глюконата кальция.

**Заключение.** При исследовании 85 донаций гранулоцитов было установлено: большинство доноров гранулоцитов были мужчины с фенотипом O(I) и A(II), RhD-положительным; используемая методика мобилизации и афереза гранулоцитов является эффективной и безопасной процедурой для донора — частота возникновения осложнений составила 1,2 %; средний объем одной дозы гранулоцитов, количество ядросодержащих клеток в одной дозе, а также удельный вес гранулоцитов в конечном продукте зависят от выбранного сепаратора и программы лейкоцитафереза, что побуждает к дальнейшему углубленному изучению и внедрению мирового опыта.

*Данильченко В. В., Чечеткин А. В., Григорьян М. Ш., Воробей Л. Г., Плоцкий Р. А.*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург*

### **ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ДОНОРОВ, ОТВЕДЕННЫХ ОТ ДОНАЦИИ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ, ПО МАРКЕРАМ ГЕМОТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ В 2017 ГОДУ**

**Введение.** Известно, что инфицированность первичных доноров существенно превышает показатели регулярных доноров. В связи с этим большое значение имеет структура донорских кадров. В 2017 г. в России из общего числа доноров крови и ее компонентов 27,7 % составили первичные доноры. Согласно требованиям нормативных документов, допускается предварительное исследование (скрининг) крови донора на наличие маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С и возбудителя сифилиса при первичном обращении донора с обязательным последующим повторным исследованием образцов донорской крови, взятых непосредственно при проведении донации донорской крови и её компонентов.

**Цель.** Изучить структуру доноров, отведенных от донации крови и ее компонентов по маркерам гемотрансмиссивных инфекций в России в 2017 г.

**Материалы и методы.** Проанализированы основные показатели деятельности учреждений службы крови России, изложенные в форме отраслевой статистической отчетности № 39 «Сведения о заготовке и перера-

ботке крови и ее компонентов и препаратов» за 2017 год.

**Результаты.** В 2017 году из общего числа 1321794 доноров крови и ее компонентов количество доноров, отведенных от донорства вследствие выявления у них подтвержденных маркеров гемотрансмиссивных инфекций, составило: ВИЧ-инфекции — 0,11 %, поверхностного антигена вируса гепатита В — 0,29 %, антител к вирусу гепатита С — 0,48 %, маркеров возбудителя сифилиса — 0,34 %, повышение активности АЛТ — 3,73 %. В структуре группы отведенных доноров с маркерами ВИЧ-инфекции доля первичных доноров составила 45,4 %; поверхностного антигена вируса гепатита В — 49,1 %, с антителами к вирусу гепатита С — 70,0 %, маркерами возбудителя сифилиса — 63,0 %; повышением активности АЛТ — 30,4 %.

**Выводы.** Целесообразно декретировать обязательное предварительное исследование (скрининг) крови донора на наличие маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С и возбудителя сифилиса при первичном обращении донора.

**Дворак С. И.<sup>1</sup>, Гусев Д. А.<sup>1</sup>, Суборова Т. Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

## **СПЕКТР ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ — ПАЦИЕНТОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СТАЦИОНАРА**

**Введение.** Развитие инфекционных осложнений у больных ВИЧ-инфекцией повышает риск летального исхода, поэтому изучение структуры возбудителей и локального спектра их устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) является актуальным и ключевым моментом в выборе антимикробной терапии.

**Цель.** Изучить особенности спектра и чувствительности к АМП возбудителей инфекционных осложнений у больных ВИЧ-инфекцией — пациентов специализированного стационара.

**Материалы и методы.** Анализ результатов бактериологических исследований 1112 образцов клинического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, кровь, моча) пациентов стационара центра СПИД, находившихся на лечении в 2013–2017 гг.

**Результаты.** В период 2013–2016 гг. в спектре возбудителей преобладали *S. aureus* (16,9 ± 4,0), *K. pneumoniae* (12,7 ± 2,0), реже встречалась *E. coli* и другие возбудители. В 2017 г. выявлено резкое повышение удельного веса *K. pneumoniae*, доля, которой достигла 22,0 %. Таким образом, этот возбудитель занял лидирующую позицию. Отмечено также нарастание степени его устойчивости к антибиотикам группы карбапенемов: в 2017 г. доля таких штаммов достигла 31,8 %.

Инфекционные осложнения, связанные с полирезистентными микроорганизмами, признаны глобальной проблемой, существующей во всех странах. В медицинских стацио-

нарах Санкт-Петербурга, начиная с 2011 года, при госпитальных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, начали выделяться изоляты, которые устойчивы к карбапенемным антибиотикам. Алгоритмы лабораторной диагностики, режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных бактериями-продуцентами карбапенемаз, а также эффективные подходы к проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий не отработаны. Для обоснования схемы антибиотикотерапии необходимо проводить количественную оценку чувствительности таких возбудителей к антибиотикам разных классов, в частности, к колистину, тигециклину, фосфомицину, аминогликозидам, а также выявлять тип карбапенемазы, т.к. сериновые и метало-бета-лактамазы различаются по чувствительности к ингибиторам.

**Выводы.** 1. В 2017 году выявлено резкое повышение удельного веса карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* в развитии инфекционных осложнений у больных ВИЧ-инфекцией — пациентов специализированного стационара.

2. Требуется разработка алгоритмов лабораторной диагностики для оптимизации режимов антибактериальной терапии инфекций, вызванных бактериями-продуцентами карбапенемаз, а также повышения эффективности санитарно-противоэпидемических мероприятий в стационаре центра СПИД.

Еремеева Ж. Г.<sup>1,2</sup>, Фазылов В. Х.<sup>1</sup>, Тураев Р. Г.<sup>3</sup>, Ильина Н. В.<sup>3</sup>, Хакимова Р. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Казань

<sup>3</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский центр крови» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; г. Казань

## ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К ГЕПАТИТУ В В ГРУППЕ РИСКА

**Введение.** Проблема профилактики вирусного гепатита В (ВГВ) среди персонала медицинских учреждений остается актуальной в плане обеспечения безопасности условий работы медицинских работников. Единственной эффективной мерой в борьбе с ВГВ является вакцинопрофилактика и поддержание защитного титра антител.

**Цель.** Оценить напряженность поствакцинального иммунитета к ВГВ у сотрудников центра крови Республики Татарстан.

**Материал и методы.** Был проведен клинико-эпидемиологический анализ медицинских карт 85 сотрудников центра крови. Для определения уровня поствакцинальных антител к ВГВ (анти-НВs) был использован иммуноферментный анализ. Использовались коммерческие наборы реагентов фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). За наличие протективного титра анти-НВs было принято значение 10 МЕ/л и выше согласно требованиям Методических указаний 3.1.2792-10 «Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В».

**Результаты.** Из 85 работников центра крови полный курс вакцинопрофилактики по схеме 0-1-6 получили 93,0 % с использованием вакцин Энджерикс В (GlaxoSmithKline, бельгийское производство) и Регевак В (ЗАО «Биннофарм»,

Москва). Среди персонала медицинского учреждения значительно преобладали женщины (95,3 %), медиана возраста обследуемых лиц составила 50 (26-69) лет. На момент проведения исследования давность вакцинации против ВГВ составила: для лиц, получивших полный курс вакцинопрофилактики, менее 10 лет назад — 7 (1-9) лет (n = 29); для лиц, иммунизированных более 10 лет назад — 11 (10-20) лет (n = 50); для лиц, получивших бустерную дозу вакцины — 11 (4-14) лет (n = 44); 6 человек не были привиты. Среди персонала центра крови присутствие анти-НВs в защитном титре установлено у 48 %, в том числе у 28 % на уровне 10-300 МЕ/л, у 20 % выше 300 МЕ/л. Выявлено 52 % лиц, серонегативных в отношении анти-НВs, возрастная категория которых представлена возрастом 40-49 лет (37 %) и 50-59 лет (55 %).

**Выводы.** Таким образом, иммунная прослойка к ВГВ у обследованного медицинского персонала центра крови составила 48 % (n = 85). Обнаружение титра анти-НВs ниже 10 МЕ/л в 52 % случаев (в том числе в 6 % — его отсутствие) свидетельствует о существовании риска инфицирования ВГВ и необходимости планового обследования сотрудников на количественное определение анти-НВs с целью проведения своевременной ревакцинации сотрудников.

Еремин В. Ф., Попкова К. С., Ткачева В. С., Карпенко Ф. Н.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ, ВГВ, ВГС — ТРАНСФУЗИОННЫЕ РИСКИ

**Введение.** Тестирование донорской крови и ее компонентов на маркеры ВИЧ, вирусов гепатита В и С (ВГВ, ВГС) и некоторых других патогенов лежит в основе инфекционной безопасности. Использование современных методов диагностики, высокочувствительных тест-систем позволяет до минимума свести

вероятность инфицирования ВИЧ, ВГВ, ВГС. Так, например, в России риск передачи ВИЧ при переливании крови составляет 1:420 ~ < 000. Вместе с тем, существует целый ряд проблем, которые надо учитывать при тестировании донорской крови и ее компонентов и, соответственно, принимать адекватные меры, по-

звояющие избежать или свести к минимуму риски инфицирования реципиентов.

**Цель.** Определить возможные трансфузионные риски передачи возбудителей ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В, С и пути их минимизации.

**Материалы и методы.** 965 образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов с ВИЧ/СПИД из разных регионов страны, 1157 проб сыворотки/плазмы крови от пациентов с ВГС, 738 образцов сыворотки/плазмы крови от пациентов с хронической формой вирусного гепатита В. Выделение вирусной РНК/ДНК из образцов сыворотки/плазмы крови выполняли с использованием «Комплекта реагентов для выделения НК», производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия и «Комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала» «РИБО-сорб», «РНК-преп», производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия. Вирусную нагрузку определяли с использованием тест-систем «АмплиСенс® HBV-Монитор-FL», «ИнтерЛабСервис», г. Москва и «РеалБест РНК/ДНК ВИЧ, ВГС, ВГВ (количественный)», производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Секвенирующую ПЦР проводили по участкам генов gag-pol для ВИЧ, core/E1 — ВГС, S и P — ВГВ. Анализ электрофореграмм и сборка последовательностей фрагментов ДНК осуществлялись с помощью программного обеспечения Sequencing Analysis Software™ (Applied Biosystems®) и Geneious® v8 (Biomatters Ltd.). Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили с помощью алгоритма ClustalW. Поиск генетически близких референсных сиквенов ВГВ осуществлялся с помощью программы BLAST. Филогенетические деревья строились с применением алгоритма ML (maximum likelihood) в программах PHYL (Phylogenetic maximum likelihood) и GARLI (Genetic Algorithm for Rapid Likelihood Inference), с моделью замены нуклеотидов GTR+I+G (I – proportion of invariable sites, G — Gamma shape parameter). Оптимизация топологии дерева — Best of NNIs and SPRs. Для расчета статистической достоверности кластеров использовался тест SH-aLRT. Достоверными считались кластеры филогенетического дерева, корневая ветвь которых

имела значение  $\geq 0,9$ . Определение генотипов/подгенотипов и рекомбинантных форм ВИЧ, ВГВ, ВГС осуществлялось методом филогенетического анализа с использованием референсных сиквенов для генотипирования ВИЧ, ВГВ, ВГС, взятых из GeneBank, а также с помощью программ для автоматического генотипирования: jpHMM (jumping profile Hidden Markov Model), REGA ВГВ Subtyping Tool, geno2pheno, HBV/Grade.

**Результаты.** Для тестирования донорской крови и ее продуктов используются и должны применяться самые передовые технологические подходы, позволяющие свести до минимума возможность передачи вирусов реципиентам. Однако особенности биологии ВИЧ, ВГВ, ВГС, связанные с репликативным циклом, появлением новых вариантов и мутантных форм вирусов и т.д., могут привести к пропускам инфицированных образцов. Появление новых мутантных вариантов вирусов может привести к несоответствию олигонуклеотидов, используемых в NAT/ПЦР тест-системах, а моноклональные антитела могут не обнаруживать антиген мутантного вируса или рекомбинантные антигены/пептиды могут не выявить антивирусные антителамеры (WHO Guidelines on Estimation of Residual Risk of HIV, HBV or HCV Infections VIA Cellular Blood Components and Plasma, WHO 2016). Например, как показывают наши исследования, в Республике Беларусь доминируют А6 подтип ВИЧ, D подгенотип вируса гепатита В, а большая часть зарубежных тест-систем приготовлены на основе В подтипа ВИЧ и А2 подгенотипа ВГВ. Это относится и к ПЦР и ИХЛ тест-системам. С другой стороны, мутации в геномах вирусов часто происходят в тех регионах, к которым готовятся пары праймеров для ПЦР, и это также может привести к пропускам инфицированных образцов, появлению мутантных вирусов, ускользающих от действия вакцины при гепатите В.

**Заключение.** Таким образом, важно постоянно изучать качественные характеристики скрининговых тест-систем и выявлять потенциальные причины ложных результатов теста, проводить входной и выборочный контроль качества, проводить внутренних и внешний контроль качества работы лабораторий.

Злыгостева С. Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» Федерального медико-биологического агентства, г. Киров

## ВЫЯВЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ГЕМОТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ ПЛАЗМЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ОТДЕЛЕ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ЛАБОРАТОРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФГБУ РМНПЦ «РОСПЛАЗМА» ФМБА РОССИИ

**Введение.** По данным статистики, в большинстве случаев доноров, инфицированных гемотрансмиссивными инфекциями (далее — ГТИ), выявляют при исследовании серологическими методами. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Кировской области в 2017 году» интенсивность эпидемиологического процесса при гемотрансмиссивных инфекциях высока, что «свидетельствует о большом количестве потенциальных источников инфекции среди населения области».

**Цель.** Проанализировать возможности обеспечения инфекционной безопасности плазмы человека для фракционирования (далее — ПДФ) в процессе серологического скрининга.

**Материалы и методы.** В отделе серологического скрининга лаборатории контроля качества (далее — ОСС) ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России иммунохимические исследования выполняются с помощью реагентов Abbott Laboratories на протяжении 9 лет. Спектр исследований определен программой лабораторного обследования доноров ПДФ (требования приказа Минздрава РФ от 14.09.2001г № 364). Иммунохимическое тестирование включает определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С (Anti-HCV), антигена р24 к ВИЧ-1 и антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2 (HIV-1,2 Ag/Ab), антител к возбудителю сифилиса (*Treponema pallidum*). Аналитические характеристики иммунохимических тест-систем, заявленные фирмой-производителем: специфичность 99,8 %, чувствительность — 100 %, воспроизводимость от 3,7 до 8,8 %, аналитическая чувствительность по антигену HIV-1 р24—18,06 пг/мл, по HBsAg — от 0,019 до 0,02 МЕ/мл. В ОСС было протестировано в 2015 году 84493 образцов плазмы человека для фракционирования, в 2016 году — 56622 образцов, в 2017 году — 52194 образцов.

**Результаты.** В течение анализируемого периода (2015 год — 2017 год) маркеры ГТИ в ПДФ были выявлены в 2015 году в 0,16 % об-

разцов, в 2016 году в 0,14 %, в 2017 году в 0,11 % образцов. Была проанализирована структура выявленных маркеров ГТИ в образцах ПДФ. В 2015 году маркеры ВИЧ составили 12,2 % обследованных образцов, маркеры ВГВ — 12,9 %, маркеры ВГС — 40,5 %, маркеры сифилиса — 34,4 %. В 2016 году маркерный спектр был следующим: маркеры ВИЧ — 11,4 % образцов, маркеры ВГВ — 10,1 %, маркеры ВГС — 37,9 %, маркеры сифилиса — 40,5 %. В 2017 году: маркеры ВИЧ — 1,8 % образцов, маркеры ВГВ — 5,4 %, маркеры ВГС — 60,7 %, маркеры сифилиса — 32,1 %.

Донорский контингент в Учреждении подразделяется на две категории: донор потенциальный — донор, сдавший плазму в первый раз; донор квалифицированный — донор, допущенный к сдаче ПДФ. Проанализировали частоту выявления маркеров ГТИ разных нозологических групп в период 2015–2017 годы. В группе квалифицированных доноров: маркеры ВИЧ в анализируемый период выявлены не были. Маркеры ВГВ: в 2015 году был 1 случай выявления HBsAg (0,001 %), в 2016 году не было, в 2017 году — 1 случай (0,002 %). Это были случаи острой ВГВ инфекции у донора. Вероятно, эти доноры проходили обследование как потенциальные в период «серологического окна». Маркеры ВГС выявлялись среди образцов плазмы квалифицированных доноров: в 2015 году — 0,02 % от общего числа обследованных образцов, в 2016 году — 0,02 %, в 2017 году — 0,01 %. Маркеры возбудителя сифилиса: 2015 год — 0,008 %, 2016 год — 0,017 %, 2017 год — 0,008 %. В группе потенциальных доноров: маркеры ВИЧ в 2015 году были выявлены в 0,05 % образцов, в 2016 году — 0,12 %, в 2017 году маркеров ВИЧ выявлено не было. Маркеры ВГВ в 2015 году 0,28 %, в 2016 году — в 0,24 %, в 2017 году — в 0,08 %. Маркеры ВГС в 2015 году были выявлены у 0,64 % потенциальных доноров, в 2016 году — у 0,66 %, в 2017 году — у 0,74 %. Маркеры возбудителя сифилиса в 2015 году выявлялись у 0,68 %

потенциальных доноров, в 2016 году — у 0,69 %, в 2017 году — у 0,55 %.

**Заключение.** Показатели частоты выявления маркеров ГТИ среди групп потенциальных и квалифицированных доноров на протяжении анализируемого периода стабильно низкие. То, что инфицированное население практически не допускается до донации — показатель каче-

ственной работы медицинского персонала Учреждения с донором на этапе обращения в ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России. Правильный отбор доноров и качественное проведение этапа серологического скрининга являются ключевыми факторами, обеспечивающими безопасность ПДФ и позволяющими снизить остаточный риск заражения ГТИ через ПДФ.

### **Искова И. П.**

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Кировская межрайонная больница», г. Кировск*

## **ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У АМБУЛАТОРНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

**Введение.** Пациенты с тяжелой иммуносупрессией при онкологических заболеваниях подвержены развитию инфекционных осложнений, таких как грипп, вторичные бактериальные и грибковые инфекции. Они значительно отягощают течение основного заболевания и ухудшают качество жизни пациентов.

**Цель.** Оценка частоты и тяжести инфекционных осложнений у амбулаторных онкологических больных и изучение возможности их специфической профилактики.

**Материалы и методы.** В период с декабря 2017 по октябрь 2018 года под нашим наблюдением находилось 684 амбулаторных больных с различными онкологическими заболеваниями. Основную группу пациентов составляли больные со злокачественными новообразованиями молочной железы (55 %), легких (16 %), желудка (15,8 %) и предстательной железы (9,3 %). Онкогематологические пациенты составляли — 3,8 % (26 пациентов).

**Результаты.** За период наблюдения среди инфекционных заболеваний преобладали острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), особенно в период подъема заболеваемости гриппом. При этом факторами риска, существенно утяжеляющими течение заболевания, были преклонный возраст, нейтропения и нарушение функции лимфоцитов. У двух

больных инфекция закончилась летальным исходом, предположительно связанным с ОРВИ, а не прогрессированием основного заболевания. По данным Европейских центров заболеваемости уровень смертности от осложнений гриппа среди онкологических больных может достигать 23 %. ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию против сезонного и пандемического гриппа у иммуносупрессированных пациентов с использованием инактивированной гриппозной вакцины. Несмотря на то, что вакцинация против гриппа — лучший способ предотвращения заболевания, иммуногенность прививки среди онкогематологических больных может оказаться сниженной, поэтому для таких пациентов предусматривается химиопрофилактика ингибиторами нейраминидазы. Среди наблюдавшихся нами пациентов с развившимися инфекционными осложнениями вакцинация против гриппа была проведена лишь у 10 больных.

**Выводы.** В условиях появления и циркуляции вирулентных вирусов гриппа и других респираторных вирусов особое внимание требуется уделять защите от заболевания пациентов «высокого риска», к которым относятся онкологические и онкогематологические пациенты.

Каральник Б. В.

Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова, г. Алматы, Казахстан

## ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

**Введение.** Вакцинация иммуносупрессированных (ИС) лиц обеспечивает существенное снижение риска оппортунистических инфекций. Но эффективность этого, несомненно, эффективного подхода имеет определенные ограничения: сниженная у иммуносупрессированных лиц эффективность вакцинации; не обеспечивается защита от инфекций, не контролируемых вакцинами, в том числе инфекций, вызванных условно патогенными организмами.

**Цель.** Анализ возможностей совершенствования вакцинации ИС больных.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 42 научных публикаций в аспекте возможности повышения эффективности вакцинации путем активации врожденного и адаптивного иммунного ответа.

**Результаты.** Известны попытки усиления ответа на вакцинацию путем увеличения количества инъекций вакцины. Такой подход может быть приемлемым после завершения ИС терапии, но не до ее начала или до трансплантации, откладывая которые опасно. Эффективность вакцинации во многом зависит от пути введения. Возможно, что из-за большого содержания в коже макрофагов, тучных клеток, клеток Лангерганса и дендритных в/к вакцинация у ИС пациентов может оказаться достаточно эффективной. В опытах по иммунизации животных показано, что препараты интерлейкинов 1 и 2 и полиоксидоний стимулируют адаптивный ответ на различные иммуногены, включая живую чумную вакцину. Применение цитокинов считают стратегией вакцинации для защиты от оппортунистических инфекций реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Иммуноактиваторы можно вводить в состав вакцин или вводить параллельно с вакциной. Примеры введения в состав вакцин: полиоксидоний в гриппозных субъединичных вакцинах и монофосфориллипид А в смеси с гидроокисью алюминия в вакцинах против гепатита В и папилломавирусных инфекций. Включение полиоксидония в гриппозные вакцины позволяет рекомендовать вакцину для иммунодефицитных детей и пожилых. Исследуют возможность использо-

вания с той же целью сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона. Принципиальной проблемой защиты ИС пациентов вакцинацией является невозможность надежно предсказать, какой возбудитель станет причиной оппортунистической инфекции у конкретного человека, тем более что такими возбудителями могут быть и условно патогенные организмы: *Staphylococcus aureus* и другие стафилококки, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и т.п. В этой связи, особенно важно учитывать потенциал системы врожденного иммунитета применительно к защите вакцинацией ИС пациентов. Эта система является первой линией защиты, распознает общие древние структуры, имеющиеся у ряда возбудителей, так называемые «молекулярные образы патогена», отсутствующие у макроорганизма, а также эндогенные структуры, измененные микроорганизмом. Например, активационные рецепторы клеток системы врожденного иммунитета распознают липополисахарид (TLR4) и флагеллин (TLR5). Поскольку молекулярные образы патогена имеются не только у облигатных патогенов, но и у условно патогенных микроорганизмов, система врожденного иммунитета распознает и их. Это позволяет системе врожденного иммунитета защищать ИС пациентов и от условно патогенных микроорганизмов. Поэтому, хотя защита системой врожденного иммунитета слабее, чем системой адаптивного иммунитета, она значительно более широкая. Активация системы врожденного иммунитета важна и для обеспечения эффективного адаптивного ответа, так как ее клетки оказывают активизирующее и инструктивное влияние на Т лимфоциты. Иммуномодуляторы способны активировать не только адаптивный, но и врожденный иммунный ответ. В опытах в культуре клеток гриппозные вакцины Гриппол и Ваксигрипп стимулировали экспрессию 8 генов рецепторов врожденного иммунитета. Выяснено, что систему врожденного иммунитета стимулируют как сами компоненты вирусов, так и полиоксидоний. Примеры им-

муномодуляторов с усиленной активностью в отношении системы врожденного иммунитета — полиоксидоний, ликолипид, иммуномакс. Иммунная память обнаружена у клеток не только системы адаптивного, но и системы врожденного иммунитета. Это может оказаться особенно важным для защиты ИС пациентов вакцинацией, поскольку у них сокращена длительность протекции, даже обеспеченной предыдущей иммунизацией.

**Выводы.** 1. Проанализированы различные пути возможного повышения защиты от инфек-

ций ИС пациентов вакцинацией: увеличение числа инъекций вакцины, внутрикожный способ парентеральной вакцинации, применение в составе вакцин или параллельно с их введением различных иммуностимуляторов, более активная стимуляция системы врожденного иммунитета при вакцинации.

2. Достижение положительных результатов работы в этом направлении в группах ИС пациентов позволит совершенствовать защиту вакцинацией и обычных целевых групп.

### **Каральник Б. В.**

*Научный центр гигиены и эпидемиологии имени Хамзы Жуматова, г. Алматы, Казахстан*

## **ПОЧЕМУ ГРУППЫ РИСКА НУЖНО ЗАЩИЩАТЬ ОТ ИНФЕКЦИЙ**

**Введение.** Еще сравнительно недавно многие заболевания служили причиной отводов от вакцинации, что приводило к повышенному риску инфицирования из-за иммунодефицитов (ИД) при многих заболеваниях и применения иммунодепрессантов. Сейчас доказано, что такие ситуации, наоборот, являются причиной приоритетной вакцинации.

**Цель.** Ориентирование медицинского сообщества на защиту групп риска от инфекций вакцинацией.

**Материалы и методы.** По материалам 125 научных публикаций выполнен анализ наносимого инфекциями урона в группах риска из-за ИД и анализ эффективности и безопасности вакцинации этих групп.

**Результаты.** К группам риска, обусловленного ИД, относят лиц с врожденными ИД и пациентов с онкозаболеваниями, трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и различных органов, ВИЧ/СПИД, с серповидноклеточной анемией, хроническими воспалительными заболеваниями, аутоиммунной патологией, асплениями и гипоспленизмом, лиц старше 65 лет. Факторы развития приобретенных ИД — перечисленная патология и иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Большинство реципиентов аллогенных и даже аутологичных трансплантатов теряет ранее созданный иммунитет против инфекций. Как правило, иммуносупрессия при онкогематологических заболеваниях выше, чем при солидных опухолях. Риск инвазивных пневмококковых инфекций у пациентов после трансплантации ГСК

как минимум, в 20–30 раз выше, чем в общей популяции. Риск опухолей, индуцированных папилломавирусами, после трансплантации солидных органов, в 20–100 раз выше, чем в общей популяции. Частота туберкулеза после трансплантации солидных органов в 20–74 раза больше, чем в общей популяции. Летальность от туберкулеза в этой группе достигает 30 %. При раке у детей летальность от энцефалита и пневмонии достигала 58 %. У больных СКВ одна из главных причин смерти — инфекции. Примером наносимого инфекциями урона пожилым являются оценки числа смертей от гриппа в период сезонных подъемов 1976–2007 гг. в США: в группе 19–64 лет — 2385, а в группе старше 64 лет — 21098 случаев. Возбудителями инфекций в группах риска могут быть как облигатные патогены, так и условно патогенные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* и другие стафилококки, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Stenotrophomonas mallophillia* и другие. Так, при раке легких, осложненном пневмонией и сепсисом, из мокроты были выделены *Aspergillus fumigatus*, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli* и другие микроорганизмы. Этиологическая структура инфекций в группах риска меняется во времени. Вакцинация пациента с ИД важна и для снижения источников инфекции в общей популяции. Наличие у пациентов с ИД сопутствующих заболеваний — дополнительный довод для вакцинации. Вакцинация 1 дозой Превенар 13 детей и подростков после проведенной терапии рака, независимо от предыдущей вакцинации,

безопасна и эффективна. Вакцинация реципиентов почки против гриппа снизила не только риск бактериальной пневмонии, но и риск отторжения трансплантата и летального исхода. Применение живых вакцин у пациентов с ИД требует соблюдения дополнительных условий. При вспышках кори этих пациентов среди контактных целесообразно вакцинировать при условиях: серонегативность, отсутствие болезни трансплантат против хозяина и истечение не менее 2 лет после трансплантации. При намеченной трансплантации солидных органов живые вакцины можно применять при отсутствии иммуносупрессии и не позже 4 недель до трансплантации. В целом при соблюдении необходимых рекомендаций вакцинация обеспечивает значительное уменьшение урона от инфекций в группах риска. При разработке рекомендаций учитывают комплекс факторов: эпидемиологические (частота и урон от инфекции в общей популяции и группах риска, этиологическая структура инфекционной заболеваемости в общей популяции и различных группах риска, пути передачи возбудителя, проживание на эндемичных территориях), иммунологические (врожденный или приобретенный ИД, дефектные звенья иммунной системы и глубина ИД, инфекционный и вакцинальный анамнез), клинично-иммунологические (роль основной

патологии и ИСТ в развитии ИД в различных группах риска; время проведения ИСТ и трансплантации, активности антител и иммунцитов до начала ИСТ и трансплантации), биотехнологические (характеристика вакцин — живые или инактивированные, тип инактивированных вакцин), научно-организационные (наличие эффективных вакцин против инфекций с наибольшим уроном в группах риска), роль ближайшего окружения в защите групп риска.

**Выводы:** 1. Урон от инфекций в группах риска, обусловленного иммунодефицитами, существенно больше урона в общей популяции. Величина такого урона зависит от особенностей группы риска и применяемой иммуносупрессивной терапии, от свойств возбудителя инфекции.

2. Научные рекомендации по защите групп риска вакцинацией разработаны с учетом широкого комплекса факторов.

3. Вакцинация иммунодефицитных лиц значительно снижает урон от контролируемых инфекций в этих группах и число источников инфекции в общей популяции.

4. Пациенты с иммунодефицитами должны рассматриваться как приоритетные группы для вакцинации, независимо от того, входят ли они в состав целевых групп в конкретной стране.

**Каргальцева Н. М.<sup>1</sup>, Борисова О. Ю.<sup>2</sup>, Кочеровец В. И.<sup>3</sup>, Бурбелло А. Т.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

## БАКТЕРИАЛЬНО-ГРИБКОВОЕ СООБЩЕСТВО В КРОВИ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Введение.** Полимикробность возбудителей играет как этиологическую, так и клиническую роль в заболевании. Сложность диагностики и подбора целевой антимикробной терапии сказывается на прогнозе для конкретного пациента. В литературе приводились примеры полимикробности гемокультур, которые характеризовались сочетанием бактерий и грибов у стационарных (1,9%)

и у амбулаторных (8,3%) пациентов. Определенный симбиоз складывается у грибов *Candida* со стафилококками, потому что, как стало известно, бактериальный пептидогликан поддерживает рост дрожжевых клеток и инициирует рост мицелия, а инвазивная мицелиальная форма гриба способствует распространению кокковой инфекции по организму.

**Цель.** Выявление бактериально-грибковых ассоциаций в крови у терапевтических пациентов.

**Материалы и методы.** Материалом для микроскопического и культурального методов исследования крови служил лейкоцитарный слой пробы периферической крови. Мазки крови окрашивали по Граму. Микробиологическое исследование крови проводили по патентным методикам. Посев крови проводили на высокопитательные гемагары (сердечно-мозговые) с культивированием в аэробных и анаэробных условиях. За текущий год была исследована микробиологически кровь 25 амбулаторных пациентов с хроническими заболеваниями, среди которых были: заболевания кожи (60 %), крови (20 %), нервной системы и суставов (по 8 %) и с ознобом (4 %).

**Результаты.** Гемокультура была получена у 6 пациентов (24 %). Выделенные микроорганизмы состояли из 5 бактериальных штаммов и 1 штамма гриба *p. Candida*. Все бактериальные

штаммы были грамположительными микроорганизмами: стафилококки, стрептококк и *Corynebacterium JK*. Микроскопическое исследование крови показало наличие в крови грамположительных кокков и грибов в 100 % случаев. Кокки располагались в свободном состоянии между клетками крови и в адгезированном — на эритроцитах. Обнаруженные в мазках грибы находились в разных формах: дрожжевые клетки (100 %), в стадии почкования (28 %), нити мицелия (32 %) и в состоянии фагоцитоза (28 %).

**Выводы.** Назначение комплексной антибактериальной и антигрибковой терапии на основании обнаруженных бактериально-грибковых ассоциаций имело клинический результат, что подтвердило нарастающую этиологическую значимость грибов *p. Candida* и клинко-биологическую особенность сообщества из грамположительных кокков и грибов *p. Candida* в крови при патологическом процессе.

**Касьянов А. Д., Четкин А. В., Голованова И. С., Макеев А. Б.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

### **СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ИЗМЕРЕНИЮ ОСТАТОЧНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ В КОМПОНЕНТАХ КРОВИ**

**Введение.** Переливание свободных от лейкоцитов компонентов снижает риск инфицирования реципиента. При переливании аллогенных серопозитивных компонентов крови с примесью лейкоцитов, превышающей  $1 \times 10^6$  в дозе, реципиенту могут передаваться цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и другие герпесвирусы, Т-лимфотропный вирус человека I и II типа, парвовирусы. Кроме того, лейкоциты могут быть инфицированы аденовирусами, вирусами гриппа, кори, паротита, краснухи, ретровирусами, иерсиниями и прионами. В начале 90-х гг. наиболее распространенным был ручной способ определения с использованием метода световой микроскопии и гемоцитометра большого объема (счетной камеры Nageotte). Внедрение в рутинную трансфузионную практику использования компонентов крови, обедненных лейкоцитами, стимулировало разработку технологий и валидацию методов контроля остаточных лейкоцитов в трансфузионных средах. Согласно требовани-

ям стандарта качества содержание остаточных лейкоцитов не должно превышать  $10^6$  клеток в единице в компонентах крови, обедненных лейкоцитами, что может быть подтверждено или опровергнуто лишь при использовании аппаратуры с высокой разрешающей способностью.

**Цель.** Определение количества остаточных лейкоцитов в лейкоредуцированных компонентах крови с помощью камеры «Nageotte» и аппарата для оптического подсчета остаточных лейкоцитов «ADAM-rWBC».

**Материалы и методы.** В качестве исследуемого материала использовали образцы эритроцитных взвесей (ЭВ) в добавочном растворе ( $n = 30$ ), тромбоцитные концентраты (ТК), полученные методом афереза ( $n = 47$ ), донорскую плазму до замораживания ( $n = 24$ ). Остаточное содержание лейкоцитов оценивали методом световой микроскопии с помощью гемоцитометра «Nageotte» (50 мкл) и аппарата для оптического подсчета остаточных лейко-

цитов «ADAM-rWBC» (NanoEn Tek Inc, Корея). Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2007. Рассчитывались статистические характеристики (средняя арифметическая, ошибка средней арифметической) и оценка значимости отличий.

**Результаты.** Содержание остаточных лейкоцитов в образцах ЭВ в камере «Nageotte» составило  $0,16 \pm 0,04 \times 10^6$ /ед. и на аппарате «ADAM-rWBC»  $0,29 \pm 0,05 \times 10^6$ /ед.,  $p < 0,05$ ; в образцах плазмы в гемоцитометре  $0,08 \pm 0,02 \times 10^6$ /ед., на аппарате «ADAM-rWBC»  $0,15 \pm 0,06 \times 10^6$ /ед.,  $p < 0,05$ ; в ТК количество лейкоцитов в камере «Nageotte» составило  $0,12 \pm 0,02 \times 10^6$ /ед., на аппарате «ADAM-rWBC»  $0,32 \pm 0,06 \times 10^6$ /ед.,  $p < 0,05$ . Следует отметить, что из 30 обследованных ЭВ в 10 образцах в камере «Nageotte» остаточные лейкоциты не обнаружены (33,3 %). Из 24 образцов плазмы, исследованных в камере «Nageotte», в 6 компонентах остаточные

лейкоциты не определялись (25 %). В 13 образцах ТК при исследовании с помощью гемоцитометра остаточные лейкоциты не обнаружены (28 %). На аппарате «ADAM-rWBC» остаточные лейкоциты выявлены во всех исследованных образцах. Аппарат для оптического подсчета остаточных лейкоцитов позволяет стандартизировать подсчет остаточных лейкоцитов в обедненных лейкоцитами компонентах крови, снижает риск ошибки во время процедуры тестирования (диапазон измерений 0–100 клеток/мкл), увеличивает производительность труда сотрудников лаборатории контроля качества (2,5–3 мин/тест).

**Выводы.** Подсчет остаточных лейкоцитов в компонентах крови с помощью аппарата для оптического подсчета обеспечивает возможность быстрого получения достоверных результатов в широком диапазоне измерений и пригоден для исследования большинства лейкоредуцированных компонентов крови.

Кветная А. С., Железова Л. И., Гончар Н. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

**Введение.** Распространенность *Clostridium difficile* (*C. difficile*) — ассоциированной инфекции среди детей и взрослых, особенно среди пациентов лечебных учреждений, в том числе гематологического профиля, постоянная тенденция к росту, биологические особенности *C. difficile* и способность возбудителя к развитию разнообразного по характеру течения инфекционного процесса (от стертых бессимптомных до тяжелых специфических псевдомембранозных колитов с летальным исходом в 54–70 % случаев), свидетельствует о том, что ведущую роль в установлении и подтверждении диагноза *C. difficile*-инфекции играют специфические лабораторные методы исследования по обнаружению самого возбудителя и его токсинов. В настоящее время методы лабораторной диагностики *C. difficile*-инфекции основаны на следующих основных принципах: выделении возбудителя и идентификации штамма *C. difficile* на специализированном оборудовании, а также индикации токсинов *C. difficile* в содержимом просвете толстой кишки. Однако диа-

гностика *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции в нашей стране на сегодняшний день представляет определенные трудности ввиду отсутствия отечественных диагностических питательных сред для выделения *C. difficile* и стандартных тест-систем для определения его токсинов. Высокая стоимость зарубежных питательных сред для выделения *C. difficile* и стандартных тест-систем для определения токсинов возбудителя также являются одной из причин «низкой» частоты регистрации этой инфекции в России. Именно эти обстоятельства и обуславливают необходимость оценки эффективности современных методов лабораторной диагностики *C. difficile*-ассоциированной инфекции.

**Цель.** Провести сравнительный анализ эффективности современных методов диагностики *C. difficile*-ассоциированной инфекции.

**Материалы и методы.** Обследовано 473 ребенка в возрасте от 2-х мес. до 16 лет, поступивших в клинику острых кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, с диагнозом

«острая кишечная инфекция», подозрение на *C. difficile*-ассоциированную инфекцию (антибиотикоассоциированную диарею — ААД, антибиотикоассоциированный колит — ААК, псевдомембранозный колит — ПМК).

**Результаты и выводы.** Оценка эффективности современных методов — выделения и идентификации выделенных штаммов возбудителя на основе определения белковых спектров с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, выявления ДНК токсигенных штаммов *C. difficile* в фекалиях на основе ПЦР и индикации токсинов *C. difficile* в пробах кала с использованием методов определения цитотоксического действия токсинов на культуре ткани, иммунохроматографии, иммуноферментного анализа, фермент-связанного флуоресцентного анализа на анализаторе «VIDAS» и реакции латекс-агглютинации свидетельствует о том, что на сегодняшний день оптимальным является использование комбинации двух лабораторных тестов, позволяющих достичь максимально высокой чувствительности и специфичности исследования. При тяжелых формах диареи и фибринозно-некротическом колите целесообразно использовать

только экспресс-методы индикации токсинов А&В *C. difficile* в фекалиях. Как показали результаты проведенных исследований в ФГБУ ДНКЦИБ (Санкт-Петербург), полимеразная цепная реакция, масс-спектрометрия и фермент-связанный флуоресцентный анализ могут рассматриваться как эффективные и весьма перспективные методы ранней диагностики *C. difficile*-ассоциированной инфекции. Результаты бактериологического обследования показали, что у 80 (16,9 ± 1,54 %) из 473 обследованных детей с диареей, из содержимого кишечника на среде Вильсона-Блер выделены клостридии, у которых в 60,0 ± 1,1 % (48 больных) случаев в фекалиях выявлен экзотоксин А/В *C. difficile*. Достоверно чаще экзотоксины А/В *C. difficile* обнаруживались у детей (62 ± 1,54 %) младшего возраста: у детей до 1 года — в 34,5 ± 1,4 % случаев, от 1 года до 3-х лет — 27,5 ± 1,9 %,  $p < 0,05$ . У половины больных (52 ± 1,3 %) с затяжной водянистой диареей, сопровождающейся отсутствием эффекта от проводимой традиционной стартовой терапии и развитием декомпенсированных форм дисбактериоза кишечника (III степени), обнаруживались экзотоксины А/В *C. difficile* в фекалиях.

**Киселева Е. А., Четкин А. В., Касьянов А. Д., Гришина Г. В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

## **СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ**

**Введение.** Измерение уровня рН в тромбоцитном концентрате (ТК) является одним из обязательных тестов контроля качества этого компонента крови. Уровень рН ТК может служить показателем жизнеспособности тромбоцитов и является косвенным индикатором бактериальной контаминации. В последние годы разработаны специальные контейнеры и устройства, позволяющие измерять рН без нарушения герметичности контейнера с ТК.

**Цель.** Изучение возможностей неинвазивного исследования рН для контроля качества тромбоцитного концентрата в процессе хранения.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлся ТК, полученный методом афереза с использованием аппарата для цитафереза «Haemonetics MCS+». Готовый ТК помещали

в перемешиватель для тромбоцитов AP-48 L и хранили при температуре от +20°С до +24°С в течение 5–7 суток. Измерение уровня рН проводили в 1-е сутки после приготовления ТК, 3-е и 5-е сутки хранения. Исследования осуществляли с использованием анализатора кислотно-щелочного и газового состава крови ABL 800 FLEX «Radiometer Medical ApS», рН-метра (рН-121) и системы для неинвазивного измерения рН тромбоцитного концентрата BCSI pH1000 (Blood Cell Storage Inc., США). Для осуществления измерений на приборе BCSI pH1000 ТК однократно переводился в стерильный контейнер с оптическим портом с помощью устройства для стерильного соединения трубок и запаивателя пластиковых магистралей. Всего было исследовано 12 образцов ТК. Статистическую обработку материала прово-

дили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel.

**Результаты.** Установлено, что по мере хранения ТК значения pH имели тенденцию к увеличению от 1-х к 3-м суткам хранения независимо от метода исследования ( $p < 0,05$ ). Также выявлена общая для всех методов тенденция к снижению pH от 3-х к 5-м суткам. Значения pH, полученные с помощью традиционной pH-метрии, имели достоверные различия по сравнению с исследованиями, выполненными другими методами, на всех этапах исследования ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем не выявлено значимых различий между показателями, полученными с помощью BCSI и газоанализатором на всех сроках хранения ( $7,35 \pm 0,05$ ;  $7,43 \pm 0,05$ ;  $7,20 \pm 0,08$  и  $7,39 \pm 0,03$ ;  $7,43 \pm 0,04$ ;  $7,16 \pm 0,08$  со-

ответственно). Необходимо также отметить, что результаты измерений BCSI и газоанализатора соответствовали требованиям национальных и международных стандартов на всех сроках хранения.

**Выводы.** Определение уровня pH с помощью системы для неинвазивного измерения pH концентрата тромбоцитов обеспечивает возможность точного и надежного контроля качества ТК на всех сроках его хранения. Использование системы BCSI pH1000 медицинским персоналом позволяет проводить измерения, не нарушая стерильность компонента крови, дает возможность проведения повторных исследований во время всего срока хранения ТК, не требует дополнительного оборудования и взятия образцов для проведения исследований.

**Киселева Е. Е.<sup>1</sup>, Чеботкевич В. Н.<sup>1</sup>, Мартенс Э. А.<sup>2</sup>, Бессмельцев С. С.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАТОГЕНОВ В ГЕМОКУЛЬТУРАХ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

**Введение.** Инфекции кровеносного русла являются тяжелыми осложнениями у взрослых пациентов и детей. Они требуют быстрой диагностики и адекватной терапии. Внедрение автоматических культиваторов для исследования гемокультур позволило значительно сократить время получения результатов посева. Однако длительность проведения идентификации выявленных микроорганизмов существенно удлиняет время проведения анализа. Поэтому крайне актуальной является разработка ускоренных методов диагностики инфекций. В последние годы активно идет разработка молекулярных методов ускоренного анализа гемокультур.

**Цель.** Разработка ускоренного метода идентификации микроорганизмов в гемокультурах у детей с генерализованными инфекциями с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

**Материалы и методы:** Всего было исследовано 72 образца крови, полученных от 62 педиатрических пациентов в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью ПЦР-РВ, а также

с использованием классических культуральных микробиологических методов.

**Результаты.** Исходя из частоты выявления и клинической значимости патогенов, выделяемых от больных, была сформирована панель тест-систем для их идентификации с помощью ПЦР-РВ. Показано, что чувствительность разработанного метода идентификации бактерий и микромицетов с помощью ПЦР-РВ по сравнению с микробиологическим методом составила 86,1 %, специфичность — 100 %. Установлено значительное сокращение времени идентификации возбудителей (с 48 часов до 5–7 часов).

**Заключение.** Разработанный метод идентификации микроорганизмов в крови с использованием ПЦР-РВ показал свою эффективность, клиническую значимость и возможность использования для педиатрических пациентов. Его применение значительно сокращает сроки получения результатов и, таким образом, позволяет начать своевременную этиотропную терапию.

**Кудряшова О. Б., Евстегнеева В. А.**

Государственное учреждение здравоохранения «Тульская областная станция переливания крови», г. Тула

## ОСОБЕННОСТИ БРАКА КРОВИ У ДОНОРОВ ТУЛЬСКОГО РЕГИОНА

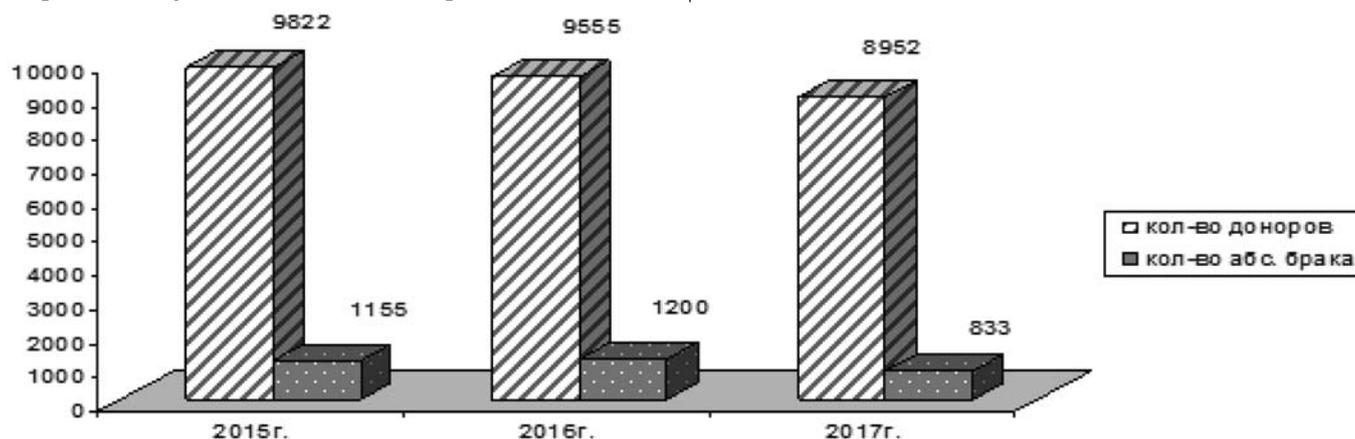
**Введение.** Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий в Тульском регионе является актуальной проблемой, так как в области заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С и сифилисом превышает среднероссийские показатели. Отдел контроля качества ГУЗ «Тульская ОСПК» проводит постоянный мониторинг по выявлению брака крови и ее компонентов по инфекционным маркерам.

**Цель.** Анализ частоты выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров Тульского региона.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили 19170 образцов крови доноров ГУЗ Тульская ОСПК за период 2015–2017

годы. Кровь на инфекционные маркеры исследовали методом ИФА с использованием тест-систем, регламентированных соответствующими приказами.

**Результаты.** В среднем до донаций ежегодно не допускаются около 1062 человек (11,2 %) от общего количества доноров по данным результатов первичного лабораторного исследования. Доля отстраненных от донаций доноров ежегодно составляет (2015 г.— 11,75 %, 2016 г.— 12,6 %, 2017 г.— 9,3 %). Количество доноров и количество абсолютного брака за период с 2015 по 2017 годы представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Динамика количества доноров и абсолютного брака в Тульском регионе.

В структуре брака крови преобладает превышение содержания АЛТ — 32 %, на втором месте — выявление иммунных антител — 19 %, на долю инфекций, учитывая и ложноположительные — 13 %, по контакту с людьми, перенесшими инфекционные заболевания — 12 %, хилезная кровь — 10 %, на нарушение герметичности и выявление антиэритроцитарных антител приходится по 7 %. В структуре абсолютного брака в среднем на долю инфекций приходится 4 %. Выбраковка крови и ее компонентов по маркерам инфекций составила (2015 г.— 3,9 %, 2016 г.— 4,6 %, 2017 г.— 3,4 %). Наибольшая доля обнаружения в структуре абсолютного брака приходится на маркер гепатита С — 1,7 %, на втором месте — маркер возбудителя сифилиса — 1,3 %, на долю маркеров ВИЧ и гепатита В приходится 0,6 % и 0,45 %

соответственно. Наметилась тенденция к снижению обнаружения маркера HCV в 2017 году (1,4 %) по сравнению с 2015 годом (1,6 %), пик приходится на 2016 год — 2,1 %.

Что касается обнаружения маркера HBV в структуре брака, то доля обследованных доноров, у которых обнаружен HBsAg, также снизилась за годы наблюдения. Если в 2015 году эта доля составляла 0,9 %, то в 2017 году — 0,2 %. Самая грозная и все более распространяющаяся в мире инфекция, которая может быть передана с кровью, — это ВИЧ. Имеется четкая тенденция к снижению показателей: в 2015 г.— 0,9 %, 2016 г.— 0,6 % и в 2017 г.— 0,4 %.

Серьезной медико-социальной проблемой стало выявление в структуре брака инфицированных сифилисом доноров: 2015 г.— 0,9 %, 2016 г.— 1,6 %, 2017 г.— 1,3 %. Частота выяв-

ляемости инфекционных маркеров у доноров Тульского региона составила: HIV и HBV по 0,06 %, HCV — 0,22 %, возбудитель сифилиса — 0,15 %. Наибольшая частота выявления маркера гепатита С в O(I) и AB(IV) группах крови (0,27 % и 0,3 % соответственно). С высокой частотой выявляемости маркер возбудителя сифилиса обнаруживается у доноров O(I) и B(III) групп крови 0,19 % и 0,2 %. Маркеры гепатита В и ВИЧ-инфекции чаще выявлялись

у доноров O(I) группы крови (0,095 % и 0,12 % соответственно).

**Выводы.** Наибольшая доля обнаружения в структуре абсолютного брака приходится на маркер HCV, на втором месте — маркер возбудителя сифилиса. Маркеры гемотрансмиссивных инфекций обнаруживаются во всех группах крови доноров с разной частотой встречаемости.

*Лялюхина А. А., Соловьева А. Е., Бурсикова Д. В.*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново*

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С У ДОНОРОВ КРОВИ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Введение.** Высокая частота выявления маркеров гепатитов В и С среди населения Ивановской области может являться одной из основных причин инфицирования реципиентов гемоконпонентами, заготовленными от доноров — вирусносителей данных заболеваний. Применяемые методы тестирования донорской крови и качество работы лабораторий в учреждениях Службы крови влияют на инфекционную безопасность при переливании крови и ее компонентов и требуют постоянного контроля и совершенствования.

**Цель.** Оценка частоты выявления в популяции доноров крови и ее компонентов маркеров вирусных гепатитов В и С за период с 2010 по 2017 годы в г. Иваново и Ивановской области.

**Материалы и методы.** За указанный период времени на Ивановской областной станции переливания крови было обследовано 130~ < 548 доноров крови и ее компонентов на наличие HBsAg, Anti — HCV с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

**Результаты.** Наименьшее число положительных результатов на наличие HBsAg у доноров наблюдалось в 2012 и в 2014 годах (0,15 % и 0,18 % соответственно). Наибольшее значение данного показателя было выявлено в 2015 году (0,69 %) с последующей тенденцией к снижению до 0,4 % в 2017 году. Стоит отметить, что в 2017 году по данным Роспотребнадзора по Ивановской области в регионе достигнут самый низкий уровень заболеваемости острой формой гепатита В среди

населения за последнее время — 1,07 случая на 100 тысяч человек, а показатель хронического гепатита В снизился на 9,4 % (с 13,82 случаев на 100 тысяч человек в 2016 году до 12,51 в 2017 году). Несколько другая картина наблюдалась в отношении обнаружения антител к вирусному гепатиту С. Число выявленных положительных результатов достигло максимального значения в 2013 году (0,82 %), затем снизилось до 0,28 % в 2016 году с последующим увеличением до 0,44 % в 2017 году. Стоит отметить, что по данным Роспотребнадзора по Ивановской области в 2017 году уровень заболеваемости острой формой гепатита С достиг самого низкого уровня за последнее время — 0,88 случаев на 100 тысяч населения, а показатель хронического гепатита С снизился на 21,5 %. При сравнении уровня инфекционной заболеваемости за период январь — сентябрь 2018 года с аналогичным периодом 2017 года показатель хронического гепатита С, среди населения Ивановской области, увеличился на 48,6 % (с 24,7 случаев на 100 тысяч человек в 2017 г. до 26,38 в 2018 г.), а заболеваемость острой формой выросла в 2 раза (0,49 случаев на 100 тысяч человек в 2017 г. до 1,08 в 2018 г.). Среди доноров крови за указанный промежуток времени частота выявления маркеров гепатита С сохранилась на достаточно высоком уровне и составила 0,41 %.

**Выводы.** По нашим наблюдениям, которые подтверждаются данными других авторов, распространенность гемотрансмиссивных инфекций среди популяции доноров крови повторяет

статистику инфекционной заболеваемости региона. Некоторое отличие данных Службы крови области от сведений из Роспотребнадзора наблюдалось в отношении антител к HCV. Однако, по нашему мнению, часть сведений в отношении впервые выявленных вирусоносителей гепатита С в 2017 году могла быть включена в официальную статистику 2018 года. Для предупреждения гемотрансмиссивной передачи вирусных гепатитов рекомендуется

использовать в Службе крови Ивановской области наиболее современные методы и чувствительные тест-системы, а также «быстрые» тесты для предварительного отбора доноров (перед донацией крови и ее компонентов) с целью снижения риска профессионального инфицирования сотрудников и снижения затрат на приобретение всех медицинских изделий, предназначенных для взятия донорской крови и ее компонентов.

**Матвиенко О. Ю.<sup>1</sup>, Вильниц А. А.<sup>2</sup>, Смирнова О. А.<sup>1</sup>,  
Алексеева Л. А.<sup>2</sup>, Бессмельцев С. С.<sup>1</sup>, Папаян Л. П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

## **НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПРОТЕИНА С У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

**Введение.** Инфекционные заболевания, протекающие с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, часто сопровождаются тромбозомическими осложнениями, которые возникают вследствие системной активации системы гемостаза. Рутинные коагуляционные тесты, широко распространенные в лабораторной практике, зачастую показывают разнонаправленные изменения, что не позволяет сделать вывод о состоянии системы гемостаза пациента и оценить риск развития тромботических осложнений. В данной ситуации может оказаться полезным интегральный тест генерации тромбина (ТГТ), позволяющий оценить общий коагуляционный потенциал, обусловленный взаимодействием прокоагулянтов, антикоагулянтов и системы фибринолиза.

**Цель.** Оценить возможность использования ТГТ для выявления гиперкоагуляционных изменений у пациентов с сепсисом.

**Материалы и методы.** Обследованная группа включала в себя 13 пациентов в возрасте от одного года до 4-х лет с генерализованными формами различных инфекционных заболеваний (гемофильная, пневмококковая и менингококковая инфекция). Течение заболевания осложнялось развитием септического шока и ДВС, в половине случаев наблюдался синдром полиорганной недостаточности. Помимо специфической противомикробной терапии все пациенты получали инфузионную и антикоагулянтную терапию. В качестве антикоагулянта использовался нефракционированный гепарин

в различных дозировках в зависимости от клинической ситуации. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Показатели генерации тромбина определяли методом калиброванной автоматизированной тромбинографии. Постановка и анализ результатов ТГТ выполнялись согласно методике, предложенной Hemker Н. Исследования проводились в бедной тромбоцитами плазме с добавлением в реакционную смесь тромбомодулина (ТМ) и без такового (ТМ +/-). Добавление в реакционную смесь ТМ позволяет определить чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность работы антикоагулянтной системы протеина С. Определяли следующие показатели: ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль\*мин), Реак (пиковое количество тромбина в образце, нМоль), Lag (время инициации свертывания, мин), ТТР (время достижения пика тромбина, мин). Чувствительность к ТМ рассчитывали как % падения ЕТР и Реак при добавлении ТМ. Для оценки показателей использовали медиану и 95 %<sup>ый</sup> доверительный интервал (Ме; 95 % ДИ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Использовался пакет STATISTICA 6.

**Результаты.** При оценке параметров ТГТ было выявлено, что у пациентов эндогенный потенциал и пик тромбина были достоверно ниже, чем в контрольной группе (Ме-1008,6, ДИ: 522,3–1397,6 против Ме-1725,0, ДИ: 1177,0–2245,0; Ме-195,9, ДИ: 89,9–294,0 против Ме-288,6, ДИ: 175,0–377,7 соответственно);  $p < 0,05$ . Чувствительность к тромбомодулину

у пациентов с сепсисом была значительно снижена по сравнению со здоровыми лицами:

Уровень падения ЕТР при добавлении ТМ составил 5,8 % (0,0–34,9 %) против 51,0 % (21,0–68,0 %) и уровень падения Peak — 4,7 % (0,0–22,0 %) против 35,00 % (14,0–56,0 %) соответственно;  $p < 0,05$ .

**Выводы.** У детей с сепсисом значительно снижена чувствительность к ТМ. Это свидетельствует о выраженном угнетении работы

системы протеина С (APC-резистентность), что может быть ведущим патогенетическим механизмом развития гиперкоагуляционных нарушений, которые не были выявлены в стандартной постановке ТГТ без добавления ТМ. Снижение показателей генерации тромбина в стандартной постановке ТГТ, вероятнее всего, обусловлено проводимой у данных пациентов антикоагулянтной терапией.

Моор Ю. В.<sup>2,3</sup>, Хальзов К. В.<sup>1</sup>, Поспелова Т. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Новосибирской области

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский клинический центр крови», г. Новосибирск

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск

## СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКИХ ОТВОДОВ ДОНОРОВ КАК ОДИН ИЗ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕМОКОМПОНЕНТОВ

**Введение.** Проблема инфекционной безопасности компонентов крови берет свое начало с 1980–2000 гг., когда процент инфицированности трансфузионно-зависимых реципиентов достигал своего пика. Согласно Глобальному докладу ВОЗ по гепатитам, в 2017 г. в мире проживает 257 миллионов человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В, и 71 миллион человек страдают от хронической ВГС-инфекции. Из данного факта следует, что проблема переливания компонентов крови от инфицированных доноров, в том числе, находящихся в стадии диагностического «окна», остается достаточно актуальной. В Российской Федерации для решения вопросов безопасности аллогенных компонентов крови применяются следующие технологии: 100 % скрининг образцов донорской крови на маркеры гемотрансмиссивных инфекций иммунологическими и молекулярно-биологическими методами, ведение базы данных единого донорского центра (ЕДЦ), а также адекватный отбор доноров.

**Цель.** Изучить динамику и структуру медицинских отводов потенциальных доноров в ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (НКЦК), как один из факторов обеспечения инфекционной безопасности гемоконпонентов для клинического применения.

**Материалы и методы.** По данным ежегодной отчетности, базы данных ЕДЦ, изучена динамика изменений структуры медицинских отводов потенциальных безвозмездных доно-

ров крови и ее компонентов в НКЦК за период с 2008 по 2017 гг.

**Результаты.** Согласно генеральной стратегии ВОЗ по обеспечению безопасной донорской кровью и минимизации риска передачи гемотрансмиссивной инфекции (ГТИ), первая линия обороны сводится к забору крови у тщательно отобранных добровольных безвозмездных, желательных регулярных, доноров крови из групп населения низкого риска. Распространенность ГТИ среди добровольных безвозмездных доноров крови, как правило, значительно меньше, чем среди доноров-родственников, доноров замещения и платных доноров. Актуальность профилактики передачи инфекций через аллогенные компоненты крови наглядно демонстрирует динамика изменения структуры медицинских отводов среди доноров Новосибирского клинического центра крови. За период 2008–2017 гг. выявлено, что доля медицинских отводов среди потенциальных доноров значительным колебаниям не подвергалась и составляла  $12,89 \pm 1,06$  % (максимальный пик отводов приходился на 2011–2013 гг. и составлял 14,4–14,6 %).

Количество медицинских отводов по причине низкого уровня гемоглобина в изучаемом периоде сократилось (на 23,9 %) с 1759 человек в 2008 г. до 1338 человек в 2017 г., что свидетельствует о большем внимании населения к своему здоровью, возможно, благодаря улучшению качества питания и исчезновению

категории «профессиональных» доноров. Статистически значимо ( $p < 0,01$ ) снизилось количество отведенных лиц (на 55,6 %) в связи с имеющейся соматической патологией, не позволяющей выполнить донацию, с 1221 человека в 2008 г. до 679 в 2017 г., что подтверждает сведения о повышении уровня информированности населения о донорстве, в том числе о противопоказаниях к нему.

Ведение базы данных ЕДЦ, которая ежедневно пополняется информацией из социально значимых учреждений Новосибирской области, способствует повышению безопасности крови на этапе отбора доноров. Так, электронная база данных ЕДЦ НКЦК на 01.10.2018 г. содержала информацию на 491 ~ < 575 человек, из которых 232 ~ < 336 человек — носители инфекций, в том числе 44 ~ < 874 человека, имеющие донорский опыт. Динамика медицинских отводов по причине перенесенных гемотрансмиссивных инфекций (парентеральные вирусные гепатиты в анамнезе, сифилис, туберкулез и прочее) в НКЦК характеризовалась положительным ростом (на 18,6 %) с 750 случаев в 2008 г. до 890 случаев в 2017 г. Также статистически достоверный рост ( $p < 0,01$ ) — в 3,7 раза — отмечался при оценке количества медицинских отводов по результатам анализа информации, полученной в ходе анкетирования и беседы с врачом-трансфузиологом, свидетельствующей о возможности потенциального заражения гемотрансмиссивными инфекциями (незащищенные половые контакты с лицами с неизвестным ВИЧ-статусом, частая и/или не-

давняя смена полового партнера и т.д.), со 147 случаев в 2008 г. до 540 в 2017 г. Количество медицинских отводов по прочим причинам статистически значимым колебаниям не подвергалось и составляло 327 и 331 случай в 2008 г. и 2017 г., соответственно.

Выявленная сильная обратная корреляционная связь (коэффициент корреляции  $-0,84$ ) между снижением имеющейся соматической патологии у потенциальных доноров и ростом медицинских отводов по причинам, свидетельствующим о риске передачи гемотрансмиссивных инфекций через донорскую кровь, а также положительная динамика последних в структуре медицинских отводов подтверждают актуальность вопросов обеспечения инфекционной безопасности донорской крови и свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения единой системы и подхода к комплектованию доноров с целью минимизации риска передачи инфекций через гемокомпоненты.

**Выводы.** Обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов для клинического или производственного использования включает целый ряд процессов, начинаясь с процедуры отбора доноров. Реальное существование инфекционных рисков, связанных с переливанием компонентов крови, диктует необходимость решения вопросов их профилактики путем внедрения единой политики в вопросах отбора доноров, а также формирования донорских кадров из группы добровольных безвозмездных регулярных с низким риском передачи инфекций.

**Останкова Ю. В., Семенов А. В.**

*Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург*

## **МЕТОД ИДЕНТИФИКАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В ПРИ НИЗКОЙ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКЕ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ**

**Введение.** Окультное течение вирусного гепатита В (окГВ) описывается как стадия хронического вирусного гепатита В (ХВГВ), при которой при неопределяемом уровне HBsAg в сыворотке крови ДНК ВГВ обнаруживается в ткани печени, но крайне низкий уровень вирусной нагрузки как правило не позволяет обнаружить ее в крови стандартными методами. То есть диагностика, ограниченная ис-

следованием HBsAg, неэффективна, инфицированные лица не только пополняют группу пациентов с криптогенным гепатитом или получают осложнения при коинфекции, например, с вирусом иммунодефицита человека или вирусом гепатита С, но могут стать источником распространения ВГВ, будучи донорами крови. Для скрининга на окГВ возможно использование и трактовка выявления в периферической

крови антител HBsAg IgG, но высокий уровень ложноположительных результатов, в том числе среди больных, у которых после лечения не определялась ДНК ВГВ в ткани печени, но обнаруживали антитела, свидетельствует о гипердиагностике при скрининге по HBsAg Ig G. Выявление ДНК ВГВ в ткани печени остается «золотым стандартом» и практически единственным достоверным методом лабораторной диагностики окГВ. Идентификация и количественная оценка кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК ВГВ в ткани печени позволяет с высокой точностью идентифицировать ВГВ в оккультной фазе течения заболевания, а также предварительно оценить уровень репликации вируса в гепатоцитах. Однако необходимость инвазивного вмешательства позволяет предложить метод только в качестве дополнительной диагностики в случаях, когда пункционная биопсия печени осуществляется по клиническим показаниям, но не дает возможности использовать его для скрининга доноров крови.

**Цель.** Разработка метода, позволяющего выявлять ВГВ при низкой вирусной нагрузке в плазме крови.

**Материалы и методы.** Были использованы образцы биопсийного материала и плазмы крови от пациентов с верифицированным ХВГВ, условно здоровых людей, а также HBsAg-положительных и HBsAg-негативных доноров крови.

**Результаты.** Согласно разработанному нами методу, на первом этапе проводилась амплификация ДНК методом асимметричной ПЦР с использованием протяженных олигонуклеотидных праймеров с разной температурой плавления, комплементарных области наибольшего сходства геномов различных изолятов вируса гепатита В. Для повышения чувствительности проводилась вторая полимеразная цепная реакция с использованием продукта амплификации первой реакции и внутренних праймеров, соответствующих одному из че-

тырех, рекомендованных при диагностике ГВ регионов генома ВГВ. При этом в составе амплификационной смеси на каждом этапе было предложено неравномерное соотношение дезоксирибонуклеозидтрифосфатов и высокая концентрация  $MgCl_2$ , на разных этапах в экспериментально подобранных количествах используются формамид, глицерин и DMSO.

Аналитическую чувствительность метода проверяли методом поэтапного разведения образцов с известной вирусной нагрузкой, относительно «референсных» коммерческих тест-систем с предварительной экстракцией анализируемой ДНК из различного объема биологического материала. Чувствительность предложенного метода при использовании 100 мкл плазмы при стандартном методе экстракции ДНК с помощью коммерческого набора реагентов «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) составила 5 МЕ/мл. Для определения специфичности разработанного метода в соответствии с отработанными условиями проведения ПЦР были исследованы предварительно охарактеризованные серологически и молекулярно-генетически негативные по ВГВ образцы плазмы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой специфичности разработанного метода при исследовании биологического материала, а также о возможности использования его при идентификации ВГВ нехарактерных для России генотипов. Разработанный метод позволил выявить высокую распространенность оккультного ГВ у HBsAg-негативных ВИЧ- и ВГС-инфицированных лиц, пациентов с гепатитом неясной этиологии, а также доноров крови.

**Выводы.** Разработанный нами метод выявления ДНК ВГВ в плазме крови на основе технологии ПЦР при низкой вирусной нагрузке позволяет своевременно выявлять вирус гепатита В, в том числе малораспространенные в РФ геноварианты ВГВ, у доноров крови, позволяя совершенствовать инфекционную безопасность гемотрансфузий.

**Попцов А. Л., Шерстнев Ф. С., Кривокорытова Т. В., Караваева А. В.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров*

## **ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ГЕПАТИТА В ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ**

**Введение.** Риск гемотрансмиссивной передачи вирусного гепатита В сохраняет свою актуальность в службе крови Российской Федерации (РФ). По данным Роспотребнадзора, за последнее десятилетие (с 2008 по 2017 гг.) в РФ, несмотря на масштабное применение вакцинопрофилактики среди населения, сохраняются высокие уровни заболеваемости хроническими формами вирусного гепатита В (ХВГ) и носительства вируса гепатита В (ВГВ). Заболеваемость впервые выявленными формами ХВГ в 2017 г. составила 9,6 на 100 тыс. населения (в 2008 г. — 14,2 на 100 тыс. населения); показатель впервые выявленных случаев носительства ВГВ — 10,1 на 100 тыс. населения (в 2008 г. — 36,3 на 100 тыс. населения). При наличии скрытой формы ХВГ у донора тестирование на маркеры ВГВ (HBsAg и ДНК вируса), применение которых при скрининге регламентировано, не обеспечивает должный уровень инфекционной безопасности компонентов крови, и как следствие — повышается риск гемотрансмиссивной передачи ВГВ. Объясняется это тем, что при данной форме течения инфекции HBsAg не выявляется либо из-за низкого титра в крови донора, либо при инфицировании мутантной формой ВГВ по S-гену, а ДНК вируса достоверно определяется только в гепатоцитах. Показано, что распространенность скрытой формы ХВГ (HBsAg — негативный вариант) в популяции российских доноров крови и ее компонентов составляет 2 % (Кюрегян К. К., 2012). Перспективным является определение антител к ядерному антигену ВГВ (анти-НВс), появляющихся одними из первых при ХВГ и сохраняющихся продолжительное время. Приказ Минздрава РФ от 14.09.2001 № 364, регламентирующий порядок медицинского обследования доноров, предусматривает возможность проведения дополнительных исследований в зависимости от эпидемиологической ситуации.

**Цель.** Оценить диагностическое значение исследования донорской крови на наличие анти-НВс — маркера скрытой формы ХВГ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 13212 образцов донорской крови, полу-

ченных в период с января 2015 г. по декабрь 2017 г. от 812 первичных и 3462 повторных доноров крови и ее компонентов. Все образцы исследованы методом иммунохемилюминисцентного анализа на HBsAg и дополнительно — на анти-НВс с использованием наборов реагентов cobas HBsAg и cobas anti-HBc (Roche Diagnostics, Германия). Образцы, в которых не обнаружен HBsAg, протестированы на наличие ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реагентов cobas TaqScreen MPX Test v.2.0 (Roche Diagnostics, США) в формате минипулов по 6 образцов. В случае детекции у донора анти-НВс исследование повторялось. При получении положительного результата донор отстранялся от донорства согласно разработанному и утвержденному в ФГБУН КНИ-ИГиПК ФМБА России порядку обследования доноров и выбраковки компонентов крови. Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладных программ MS Excel 2010.

**Результаты.** В 2015–2017 гг. доля образцов донорской крови, содержащих HBsAg, находилась на уровне 0,67–0,80 % (2015 г. — 0,76 % (36/4731), 2016 г. — 0,80 % (32/3987), 2017 г. — 0,67 % (30/4494)), что сопоставимо с данными по встречаемости HBsAg в донорской крови по РФ. За период наблюдения определены 249 образцов, содержащих анти-НВс и без детекции HBsAg и ДНК ВГВ. Частота выявления анти-НВс в образцах донорской крови в целом составила 1,22–3,12 %. Установлена тенденция к снижению обнаружения анти-НВс: 2015 г. — 3,12 % (148/4731), 2016 г. — 2,16 % (86/3987), 2017 г. — 1,22 % (55/4494). Показано, что в группе первичных доноров анти-НВс определялись в 4,3 раза чаще, чем в группе повторных: 17,9 % (145/812) и 4,2 % (144/3462) соответственно. В динамике наблюдалось снижение обнаружения анти-НВс в группе повторных доноров: 2015 г. — 9,0 % (101/1127), 2016 г. — 2,5 % (34/1374), 2017 г. — 0,9 % (9/961), что объясняется выявлением и отстранением от донорства лиц с анти-НВс.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты указывают на диагностическую значимость определения анти-НВс для отбора доноров со скрытой формой ХВГ. Исследование на наличие анти-НВс может быть рекомендо-

но в качестве рутинного теста, повышающего в комплексе с другими профилактическими мероприятиями инфекционную безопасность донорской крови и ее компонентов.

**Романенко Н. А., Чеботкевич В. Н., Шмидт А. В., Волошин С. В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

## ИНФЕКЦИОННЫЕ И ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ В ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Введение.** Катетеризация центральных вен или операция постановки центрального венозного катетера (ЦВК) является методом обеспечения сосудистого доступа в реаниматологии и онкогематологии, который считается стандартной процедурой, необходимой при проведении терапии, и часто не имеет альтернативы. Однако, вследствие инвазивности процедуры, нередко врач сталкивается с осложнениями, обусловленными как самой техникой, так и течением основного заболевания.

**Цель.** Оценить частоту осложнений, ассоциированных с катетеризациями центральных вен у больных онкогематологического профиля.

**Материалы и методы.** Проанализировано 2506 катетеризаций центральных вен, проведенных больным с различными заболеваниями системы крови, находившихся в гематологической клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России за период с 2003 по 2017 гг. Всем пациентам проводились катетеризации правой (82 %) или левой подключичной вены (18 %). Результаты оценивались в процессе наблюдения за больными в стационарных условиях. Бактериологические исследования проводились при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию: исследовали кровь и/или проксимальный участок катетера с посевом на специальные среды на стерильность, среду Сабуро с последующей идентификацией возбудителя и определением чувствительности к антибактериальным средствам.

**Результаты.** В ходе исследования было установлено, что из 2506 катетеризаций инфекции кровотока в виде сепсиса, бактериемии документированы у 1,4 % пациентов (n = 35), флебит, тромбофлебит, инфильтрат в области ЦВК констатированы у 2,6 % (n = 66), плазмо/

лимфоррагия — у 1,3 % (n = 33), кровотечение из катетерного хода — у 2,1 % (n = 51), отсроченное кровотечение (через > 2 часа) — у 0,9 % (n = 23), гематома — у 4,3 % (n = 109), пункция артерии (a. Subclavia dextra or sinistra) — у 4,3 % (n = 76), боль, онемение, парестезии верхней конечности — у 1,6 % (n = 41), слабость, обморок, коллапс — у 1,1 % (n = 27), пневмоторакс, кровохарканье — у 0,2 % (n = 4), неудача при постановке ЦВК (невозможность постановки центрального венозного катетера вследствие узости просвета вены, потребовавшей доступа через v. Jugularis) — у 0,4 % (n = 10). При детальном изучении вариантов инфекционных патогенов установлено, что существенно преобладали коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*), в целом составляя 56,3 % (n = 40), в то же время относительно большой процент был представлен *Staphylococcus aureus* — 5,7 % (n = 4), а также встречались *Micrococcus spp.* в 1,4 % (n = 1) и *Enterococcus spp.* в 1,4 % (n = 1). Грамотрицательные микроорганизмы были выявлены у 26,7 % (n = 19) больных, из которых *Escherichia coli* выделена у 14,1 % (n = 10) пациентов, *Enterobacter spp.* — 5,6 % (n = 4), *Enterobacter aerogenes* — 1,4 % (n = 1), *Acinetobacter spp.* — 1,4 % (n = 1), *Pseudomonas aeruginosa* — 1,4 % (n = 1), *Neisseria spp.* — 2,8 % (n = 2). Возбудители грибковых инфекций констатированы у 8,5 % больных (n = 6) и включали грибы рода *Candida* у 7,1 % (*Candida albicans* /n = 4/, *Candida crusei* /n = 1/), *Rhodotorula spp.* — у 1,4 % (n = 1).

**Выводы.** В ходе исследования установлено, что у пациентов онкогематологического профиля среди катетер-ассоциированных инфекций значительно преобладает коагулазонегативная стафилококковая инфекция (*Staphylococcus*

epidermidis), которая наиболее вероятно обусловлена контактным путем. Качественный уход за ЦВК и своевременная смена повязок

является действенной мерой по снижению данного осложнения.

**Семенов А. В., Останкова Ю. В.**

*Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург*

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОККУЛЬТНОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В СРЕДИ ДОНОРОВ КРОВИ**

**Введение.** Обеспечение инфекционной безопасности переливания крови во время плановых и срочных хирургических операций является актуальной медицинской проблемой и должно быть выполнено в первую очередь для предотвращения передачи вирусов. Вирус гепатита В (ВГВ) является одним из наиболее распространенных гепатотропных вирусов, которые могут вызывать как острое, так и хроническое течение болезни. Одной из форм хронического вирусного гепатита В является оккультный гепатит В, характеризующийся наличием ДНК ВГВ в печени и неопределяемыми уровнями HBsAg и ДНК ВГВ в периферической крови. Развитие окГВ обусловлено подавлением внутриядерной транскрипции субгеномных РНК ВГВ с матрицы кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК ВГВ (ккз ДНК). При этом, в большинстве случаев, репликация вируса и экспрессия генов могут быть подавлены настолько, что вирусная нагрузка в периферической крови больного крайне низка, вплоть до невозможности выявить ДНК ВГВ стандартными методами, но элиминации вируса не происходит.

Для скрининга донорской крови на ВГВ в РФ и странах бывшего СССР используется выявление HBsAg, что не может обеспечить обнаружение абсолютно всех инфицированных доноров. Поскольку заражение ВГВ возможно при введении малых доз вируса, применение молекулярно-генетических методов для выявления оккультного гепатита В (окГВ) у доноров особенно актуально, так как донорская кровь используется преимущественно у пациентов с тяжелым течением различных заболеваний, отличающихся повышенной восприимчивостью к ВГВ на фоне иммуносупрессии.

**Цель.** Выявление и генотипирование вируса гепатита В у HBsAg-негативных доноров крови.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служили 1003 образца плазмы крови, полученных от HBsAg-негативных доноров крови из двух трансфузиологических центров. Для выявления вируса был использован разработанный во ФБУН НИИ ЭМ имени Пастера метод обнаружения ДНК ВГВ в плазме крови при низкой вирусной нагрузке на основе двухступенчатой ПЦР. Для определения геновариантов осуществляли прямое секвенирование фрагмента Pre-S1/Pre-S2/S генома вируса, рекомендованного для генотипирования ВГВ.

**Результаты.** При использовании коммерческого набора реагентов ДНК ВГВ в плазме крови выявить не удалось. При использовании метода, предложенного для диагностики ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке, гепатит В был выявлен у 6,14 % доноров. В Республике Казахстан, регионе с высокой распространенностью ВГВ, частота оккультного ГВ у доноров крови составила 9,4 %. В регионе, с относительно более низкой распространенностью ВГВ (г. Челябинск, РФ), частота оккультного ГВ у доноров крови составила 4,23 %. При филогенетическом анализе образцов ВГВ, полученных от HBsAg-негативных доноров крови, в регионе с высокой распространенностью ВГВ, представлены следующие субгенотипы: D1–46,8 %, D2–17,05 %, D3–31,9 %, A2–4,25 %, соответственно. Среди доноров крови из Челябинска субгенотипы ВГВ представлены в следующих соотношениях: D1–22,73 %, D3–72,73 %, С — 4,54 %.

Отметим, что среди доноров крови с обнаруженной ДНК ВГВ антитела HBcor IgG были выявлены только в 34,7 % случаев. В то же время при анализе серологических маркеров всей группы антитела HBcor IgG были обнаружены в 21,2 % случаев, из которых ДНК ВГВ была обнаружена только в 11,3 %, что согласуется

с данными о гипердиагностичности анти-НВс<sub>ор</sub> IgG маркера.

**Выводы.** Высокая встречаемость оккультно-го ГВ среди HBsAg-негативных доноров крови свидетельствует о широком распространении оккультной формы течения заболевания в популяции и недостаточности для выявления

ХВГВ общепринятых анализов на HBsAg и ДНК ВГВ в периферической крови. Обнаружение ДНК ВГВ у доноров при низкой вирусной нагрузке важная задача для эффективной лабораторной диагностики ВГВ, особенно там, где вирусные гепатиты широко распространены.

Стома И. О.<sup>1,2</sup>, Карпов И. А.<sup>1</sup>, Усс А. Л.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга, г. Нью-Йорк, США

<sup>3</sup> Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга на базе Учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска, Республика Беларусь

## ФАКТОРЫ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА — ПРЕДИКТОР ИНФЕКЦИЙ В ГЕМАТОЛОГИИ

**Введение.** До настоящего времени представление о значительной части инфекций у пациентов с сопутствующими гематологическими заболеваниями было основано на экзогенном инфицировании. В данном обширном клиническом исследовании представлены результаты исследования показателей микробиома кишечника как фактора развития инфекций кровотока у иммунокомпрометированных пациентов.

**Цель.** Определить характеристики кишечного микробиома, ведущие к развитию инфекций кровотока, на клинической модели пациентов с иммуносупрессией.

**Материалы и методы.** В исследование проспективно было включено 765 взрослых пациентов, перенесших 785 процедур аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) за период с 2012 по 2018 годы. ПЦР-амплификация V4-V5 региона гена 16S рРНК выполнялась с помощью модифицированных универсальных бактериальных праймеров, при этом в этап секвенирования и анализа было включено 5988 образцов стула пациентов. За первичный исход в анализе было принято развитие инфекции кровотока после аллогенной ТГСК. Для обработки и анализа объёмного массива данных авторами был подготовлен и валидирован программный код на языке R, а также применены методы линейного дискриминантного анализа размера эффекта (LEfSe), время-зависимая модель регрессионного анализа.

**Результаты.** Доминирование типа Протеобактерии в спектре кишечного микробиома выше уровня 30 % было показано как независимый фактор развития грамотрицательных

инфекций кровотока, с наибольшим эффектом доминирования *E. coli*, *Klebsiella spp.* и сохраняющимся отрицательным клиническим эффектом доминирования на различных таксономических уровнях (класс Гамма-протеобактерии и семейство Энтеробактерии). Независимый защитный эффект фторхинолонов против доминирования Протеобактерий был показан во время-зависимом многовариантном анализе (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,26–0,97,  $p = 0,041$ ), в то время как другие антибиотики ( $\beta$ -лактамы, метронидазол, ванкомицин и линезолид) не оказали статистически значимого влияния на риск кишечного доминирования Протеобактерий у пациентов после аллогенной ТГСК.

**Выводы.** Увеличение относительного количества Протеобактерий в кишечнике предшествует и является звеном патогенеза развития грамотрицательных инфекций кровотока у пациентов с иммуносупрессией, при этом эффект носит видоспецифический характер и сохраняется на всех таксономических уровнях. Впервые полученные результаты меняют представление о патогенезе грамотрицательных инфекций кровотока и позволяют разработать на основе микробиома человека практические методы профилактики и лечения инфекционных осложнений в гематологии, онкологии, трансплантологии. Профилактическое использование фторхинолонов у пациентов с нейтропенией на фоне химиотерапии и кондиционирования при ТГСК снижает риск доминирования Протеобактерий в кишечнике у пациентов, что является фактором снижения частоты грамотрицательных инфекций кровотока.

**Тараскин А. С., Ложков А. А., Лебедев К. И., Клотченко С. А.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородиной» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург*

## **РАЗРАБОТКА БЕЛКОВОГО БИОЧИПА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В СЫВОРТКЕ КРОВИ**

**Введение.** Биологические микрочипы (биочипы) представляют собой твёрдую подложку (как правило, стеклянный слайд площадью от 0,1 до 20 см<sup>2</sup>), на которой в матричном порядке в виде индивидуальных микроочек (спотов) диаметром от 10 до 500 мкм локализованы зонды для выявления мишеней в биологическом материале. Технология белковых микрочипов является универсальной мультиплексной платформой для проведения высокопроизводительного анализа межмолекулярных взаимодействий.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая гриппозные инфекции, вызывают подавляющую часть всех зарегистрированных инфекционных заболеваний. На данный момент методы молекулярной диагностики группы респираторных заболеваний во многом ограничены. В связи с этим, данный проект направлен на разработку нового мультиплексного метода персонализированной диагностики гриппоподобных заболеваний (ГПЗ) и тяжёлых острых респираторных инфекций (ТОРИ), который позволит определить соответствующие этиологические агенты, а также прогностические маркеры системной воспалительной реакции.

**Цель.** Разработка многопараметрического диагностического комплекса, включающего набор реагентов на основе белкового микрочипа, осуществляющего диагностику возбудителей тяжёлых острых респираторных инфекций с одновременным анализом молекулярных маркеров, характеризующих процесс протекания заболевания.

**Материалы и методы.** Принцип действия биочипа состоит в следующем. На химически модифицированную поверхность предметного стекла роботом для печати наносятся первые захватывающие антитела и производится их ковалентное связывание. Далее биочипы инкубируют с исследуемым биологическим образцом (мазком из носоглотки и/или сывороткой крови) пациента для определения в анализе уровня искомым биомаркеров. Захва-

ченные белки затем детектируются вторыми выявляющими антителами, мечеными биоотином. В конечном итоге производится детекция связавшихся вторых антител посредством стрептавидина, меченного флуорофором (Cu5 или Cu3), с помощью флуоресцентного сканера. По уровню интенсивности флуоресценции от аналита в сравнении со стандартом судят о концентрации биомаркеров в исследуемом образце.

В качестве патогенов, одновременно определяемых с помощью биочипа, были выбраны вирусы гриппа типа А и В, вирусы парагриппа II и III типа, аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус, поскольку они имеют наибольшую эпидемиологическую значимость среди респираторных вирусов, вызывающих острые, тяжёлые и хронические заболевания. В качестве основных маркеров воспаления были выбраны: С-реактивный белок (CRP), липополисахарид-связывающий белок (LBP), интерлейкин IL-6, интерлейкин IL-8, интерлейкин IL-18. Поскольку повышение содержания уровня этих белков в клинических материалах может служить следствием осложнённого течения респираторных вирусных и бактериальных инфекций, то эти белки можно использовать в качестве прогностических биомаркеров начала воспалительного процесса.

**Результаты.** В ходе проведённых исследований был создан прототип универсального белкового микрочипа для определения целого спектра возбудителей респираторных инфекций человека, а также белковых маркеров воспаления для повышения прогностической значимости разрабатываемой тест-системы. В дальнейшем этот прототип будет апробирован на клинических образцах пациентов с ОРЗ (назофарингеальные мазки и образцы сыворотки крови) с подтверждением диагноза сертифицированными ОТ-ПЦР наборами для определения гриппа и ОРВИ. Выборка пациентов составит 100 человек.

**Выводы.** Разработанная тест-система может найти применение как в клинико-диагностических лабораториях медицинских учреждений,

так и в поликлинических центрах для быстрого подтверждения или опровержения диагноза заболевания, вызванного респираторными инфекциями на ранних и более поздних стадиях развития болезни.

Проект осуществляется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Соглашение № 14.604.21.0180, уникальный идентификационный номер проекта RFMEFI60417X0180.

Тихомиров Д. С.<sup>1</sup>, Чернова Н. Г.<sup>1</sup>, Синицына М. Н.<sup>1</sup>, Сидорова Ю. В.<sup>1</sup>, Ярославцева Н. Г.<sup>1</sup>, Куликов С. М.<sup>1</sup>, Звонков Е. Е.<sup>1</sup>, Филатов Ф. П.<sup>2</sup>, Туполева Т. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»

### ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ДЕБЮТЕ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

**Введение.** Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) — редкое лимфопрлиферативное заболевание, которое, согласно многим авторам, часто ассоциировано с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Несмотря на общепризнанную ассоциацию/корреляцию АИТЛ и ВЭБ, в литературе практически отсутствуют данные о частоте выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций в дебюте АИТЛ.

**Цель.** Изучить частоту выявления серологических и молекулярных маркеров герпесвирусных инфекций у первичных больных АИТЛ.

**Материал и методы.** Проведен анализ основных клинико-лабораторных показателей и данных вирусологических исследований у 40 первичных больных АИТЛ. Соотношение м/ж — 22/18. Медиана возраста составила 61,5 (29–81) лет. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных определяли IgM к вирусному капсидному антигену ВЭБ (IgM VCA ВЭБ), IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1,2), а также определяли анамнестические IgG к ВЭБ, ЦМВ и ВПГ 1,2. Методом полимеразной цепной реакции в периферической крови, аспиратах костного мозга, биоптатах лимфоузлов (ЛУ) и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) определяли наличие и концентрацию ДНК ЦМВ, ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6). В ЛУ и БАЛЖ также определяли наличие ДНК ВПГ 1,2. Наличие у пациента в дебюте АИТЛ вирусоспецифических IgM или ДНК при отсутствии анамнестических противовирусных антител IgG констатировалось как первичная

герпетическая инфекция. На гистологических препаратах лимфатического узла проводили определение экспрессии малых не кодирующих РНК ВЭБ (ЕВЕР) методом гибридизация in situ с последующим сравнением с результатами вирусологических исследований.

**Результаты.** Лабораторные маркеры активных герпесвирусных инфекций обнаружены у 29 (72,0 %) из 40 больных. Первичная инфекция констатирована у 8 больных: у 6 — ВЭБ, у 1 — ЦМВ, у 1 — ВЭБ и ЦМВ одновременно. У 15 (37,5 %) больных АИТЛ обнаружены IgM к ВПГ 1,2. Сопоставление результатов определения ЕВЕР в биоптатах лимфатических узлов и маркеров ВЭБ показало достоверно значимую корреляцию ( $p < 0,001$ ). В 24 (88,9 %) из 27 ЕВЕР-положительных случаев выявлены маркеры активной ВЭБ-инфекции, из них в 7 (25,9 %) — маркеры первичной инфекции, в 17 (63,0 %) — маркеры реактивации, в остальных 3 (11,1 %) — профиль маркеров соответствовал латентной инфекции. Ни в одном из 11 ЕВЕР-отрицательных случаев не были выявлены маркеры активной ВЭБ-инфекции.

**Заключение.** У первичных больных АИТЛ с высокой частотой выявляются маркеры герпетических инфекций, самой частой из которых, как и ожидалось, является ВЭБ-инфекция. Характерной особенностью данной категории пациентов является высокий процент обнаружения IgM ВПГ 1,2 в дебюте АИТЛ. Показана необходимость проведения лабораторной диагностики на маркеры активных герпесвирусных инфекций, особенно в случае обнаружения ЕВЕР в ткани лимфатического узла.

**Туполева Т. А., Тихомиров Д. С., Гуляева А. А., Овчинникова Е. Н., Гапонова Т. В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

## **ГЕМОТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДОНОРОВ КРОВИ**

**Введение.** Данные по частоте выявления инфекционных маркеров у доноров крови и ее компонентов отражают уровень инфицированности здорового населения в целом. По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в РФ наблюдается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости как хроническими, так и острыми формами парентеральных вирусных гепатитов, вызванных вирусами гепатита В и С (ВГВ и ВГС). В то же время заболеваемость инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), увеличивается. У доноров крови также отмечено наличие разнонаправленных тенденций в частоте обнаружения инфекционных маркеров гемотрансмиссивных вирусных инфекций: снижение для ВГВ- и ВГС-инфекции, но увеличение для ВИЧ-инфекции. Однако нет данных по динамике выявления у доноров крови и ее компонентов в последние годы таких инфекционных маркеров, как антитела к ядерному антигену ВГВ (анти-НВс).

**Цель.** Показать динамику выявления инфекционных маркеров у доноров крови и ее компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии».

**Материалы и методы.** В исследование были включены 113867 образцов крови доноров, пришедших на донацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 1 января 2010 г. по 17 октября 2018 г. Серологические маркеры выявляли в образцах крови доноров методом иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА). Использовали наборы реагентов производства фирмы «Bio-Rad»; ЗАО «Вектор-Бест»; «Abbott»; «Орто-Кайрон»; ЗАО «Эколаб»; ООО НПО «Диагностические системы». ИФА-диагностику осуществляли в автоматическом (на приборе Evolis, «Bio-Rad») и ручном (с помощью спектрофотометров и от-

мывающих устройств фирм «Bio-Rad» и «Tescan») режимах. ИХЛА проводили на приборе Architect. ПЦР-исследование образцов плазмы доноров проводили в пулах из 6 проб с помощью автоматических анализаторов Cobas Ampliprep и Cobas Taqman (Roche, Швейцария) с использованием мультиплексного дискриминационного теста Cobas TaqScreen MPX Test, version 2.0.

**Результаты.** За исследуемый период отмечена тенденция к уменьшению частоты выявления инфекционных маркеров в образцах крови доноров крови и ее компонентов, причем для некоторых инфекций отмечено снижение более чем на порядок. Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, ежегодное число донаций за исследуемый период существенно не менялось. Маркеры ВИЧ-инфекции выявлялись менее, чем в 1 % случаев, а с 2013 г. отмечено значительное (в 10 раз) снижение частоты выявления анти-ВИЧ. Маркеры ВГВ и ВГС (НВsAg и анти-ВГС) в 2010 г. были причиной брака 0,6 % и 1,4 % компонентов крови, а в 2018 г. — только 0,06 % и 0,12 % соответственно. Антитела к возбудителю сифилиса были выявлены в 2010 г. в 0,9 % случаев, в 2013–2014 гг. — в 0,3 %, а в 2018 г. только в 0,04 %. Дополнительно с марта 2014 г. определялись анти-НВс. Данный маркер встречался в образцах крови доноров в 2014 г. в 4,2 % случаев. Затем вследствие отстранения от донорства серопозитивных лиц, выявляемость анти-НВс снизилась до 1,92 % в 2015 г., 0,76 % в 2016 г., 0,55 % в 2017 и 2018 гг. С 2015 г. по 2018 г. наблюдалось увеличение числа донаций повторных доноров. Так, в 2015 г. число донаций повторных доноров превышало число донаций первичных доноров в 2,4 раза, в 2016 г. — в 5,2 раза, в 2017 г. — в 6,6 раз, а в 2018 г. — почти в 8 раз.

Таблица 1.

**Число и доля забракованных по инфекционным маркерам донаций крови и ее компонентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России**

Годы	Число донаций	Анти-ВИЧ + п/ %	HBsAg + п/ %	Анти-НВс + п/ %	Анти-ВГС + п/ %	Антитела к возбудителю сифилиса +, п/ %
2010	13274	42/0,3 %	87/0,6 %	—	187/1,4 %	114/0,9 %
2011	13000	53/0,4 %	95/0,7 %	—	121/0,9 %	57/0,4 %
2012	14328	33/0,2 %	43/0,3 %	—	119/0,8 %	60/0,4 %
2013	11433	76/0,66 %	17/0,14 %	—	76/0,66 %	33/0,3 %
2014	12167	41/0,3 %	26/0,2 %	394*/4,2 %	67/0,5 %	40/0,3 %
2015	12573	13/0,10 %	10/0,08 %	242/1,92 %	37/0,29 %	27/0,21 %
2016	13317	9/0,06 %	9/0,06 %	101/0,76 %	29/0,21 %	14/0,10 %
2017	13624	6/0,04 %	10/0,07 %	75/0,55 %	19/0,14 %	10/0,07 %
2018**	10151	6/0,06 %	6/0,06 %	56/0,55 %	12/0,12 %	4/0,04 %

\* Исследовано на наличие анти-НВс осуществлялось с 21 марта 2014 года, было проанализировано 9273 донации.

\*\* Данные с 01.01.2018 по 17.10.2018/

При этом среднее число донаций на одного повторного донора в год за исследуемый период времени не изменилось и составляло 3,5.

**Заключение.** Таким образом, за последние 9 лет в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдается устойчивая тенденция к снижению частоты обнаружения маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови и ее компонентов. Это является результатом воз-

действия ряда факторов, таких как: снижение заболеваемости вирусными гепатитами В и С в РФ, вакцинопрофилактика против вирусного гепатита В, реализация стратегии развития безвозмездного донорства, введение расширенного лабораторного скрининга с отстранением от донорства серопозитивных лиц. Существенный вклад принадлежит преимущественной заготовке компонентов крови от повторных доноров.

**Тураев Р. Г.<sup>1</sup>, Еремеева Ж. Г.<sup>2,3</sup>, Хасанова Г. Р.<sup>2</sup>, Ильина Н. В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский центр крови Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

<sup>3</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Казань

**ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОТРАНСФУЗИОННЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЦЕНТРЕ КРОВИ**

**Введение.** Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови с целью предупреждения передачи гемотрансфузионных инфекций (ГТИ), таких как вирусные гепатиты В (ВГВ) и С (ВГС), ВИЧ-инфекция и сифилис, является одним из важнейших направлений в трансфузиологии. В связи с этим в центре крови проводится тщательное обследование крови доноров перед донацией крови и спустя шесть месяцев после нее.

**Цель.** Оценка частоты выявления ГТИ среди доноров в г. Казани до и после карантинизации

свежезамороженной плазмы (СЗП) в течение 6 месяцев.

**Материалы и методы.** Диагностика у доноров сифилиса, ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекции проводилась с использованием тест-систем для выявления антител к бледной трепонеме, HbsAg, антител к белкам ВГС, антител к ВИЧ 1 и 2 типа и антигенов р24 ВИЧ 1 типа. Был проведен сравнительный анализ брака крови до и после карантинизации в период с 2015 по 2017 гг.

**Результаты.** В 2015 г. было забраковано 2,6 % порций донорской СЗП по причине вы-

явления маркеров ГТИ в сумме: до и после карантинизации. В 2017 г. доля общей инфицированности ГТИ среди доноров СЗП увеличилась вдвое (5,2 %). При анализе структуры ГТИ в «браке» СЗП было установлено, что в 2017 году на сифилис приходилось 18,6 % случаев брака с основного выпуска и 33,1 % с карантина (2016 г. — 12,8 % и 11,6 %; 2015 г. — 9,7 % и 8,3 % соответственно).

ВГВ в 2017 г. диагностировался в 66 % случаев от общего объема брака СЗП доноров с основного выпуска (в 2016 г. — в 68,6 %, в 2015 г. — в 50,1 %), в то время как после карантинизации показатели составили 30,6 %, 44 %, 30,3 % соответственно. В 2017 г. ВГС был выявлен у 27,3 % доноров с ГТИ на момент донации крови, — в 2015 году — в 17,5 % образцов забракованной

СЗП. После карантинизации доля ВГС в «браке» составила 17,8 % в 2017 году и 25 % в 2015 году.

В структуре ГТИ до карантинизации СЗП в 2017 г. обнаружение ВИЧ составило 4 % от брака крови с основного выпуска, в 2016 г. — 4,7 %, в 2015 г. — 6,8 % (после карантинизации СЗП: 18,5 %; 12 %; 36,4 % соответственно).

**Выводы:** 1. В течение периода 2015–2017 гг. в г. Казани отмечен двукратный рост частоты выявления маркеров ГТИ у доноров крови.

2. В структуре ГТИ в течение исследованного периода продолжает доминировать вирусный гепатит В, возросла также доля сифилиса (как до, так и после карантинизации).

3. Карантинизация СЗП позволяет минимизировать риск заражения гемоконтактными инфекциями при переливаниях крови.

**Фиалкина С. В., Белый Ю. Ф.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

## **РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТОКСИНОВ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

**Введение.** *Clostridium difficile* — грамположительный микроорганизм и частый возбудитель колитов, связанных с применением антибиотиков широкого спектра действия у людей. Развивающийся дисбаланс представителей нормальной флоры толстой кишки способствует размножению патогена и сопровождается продукцией им белковых токсинов — одноцепочечных мультидоменных токсинов TcdA и TcdB и бинарного токсина CDT. После проникновения TcdA, TcdB и CDT в эукариотические клетки путем рецептор-опосредованного эндоцитоза, ферментативные домены TcdA и TcdB модифицируют регуляторные низкомолекулярные ГТФазы семейств Rho/Ras путем моноглюкозилирования, тогда как А-субъединица токсина CDT АДФ-рибозилирует молекулы мономерного актина. Модификация белков-мишеней приводит к их инактивации и развитию широкого спектра клеточных нарушений с признаками воспалительного поражения слизистой оболочки толстой кишки. Использование токсинов *C. difficile* в инструментарию научного поиска позволяет получать фундаментальные данные о механизмах физиологических и патологических процессов в эукариотических клетках. С другой стороны,

в силу особо важной роли токсинов в патогенезе диффициле-инфекции, данные факторы патогенности рассматриваются в мировой медицинской литературе в качестве основных компонентов разрабатываемых лечебно-профилактических препаратов. В нашей лаборатории проводятся исследования по созданию подобных лечебно-профилактических препаратов на основе нетоксичных производных TcdA и TcdB, специфических однодоменных антител к ним животного происхождения, а также противовоспалительных цитокинов. При этом фрагменты токсинов А и В необходимы для стимуляции антитоксического иммунитета с выработкой организмом собственных нейтрализующих антител к данным белкам (активный иммунитет), однодоменные антитела, экзогенно поступающие в просвет кишечника, способны ингибировать токсическое действие клостридий на клетки эпителия (пассивный иммунитет), а противовоспалительные цитокины необходимы для снижения общей воспалительной реакции тканей кишечника, являющейся важнейшим звеном патогенеза заболевания.

**Цель.** Разработка комплексного подхода для профилактики и иммунотерапии диффици-

циле-колитов с использованием панели генно-модифицированных пробиотических микроорганизмов.

**Материалы и методы.** С применением молекулярно-генетических методов созданы генетические конструкции, кодирующие токсины TcdA и TcdB, однодоменные антитела к ним, а также модельные белки (зеленый флуоресцирующий белок GFP и люцифераза), содержащие сигнальные пептиды для специфической локализации продуктов (внутриклеточная, мембранная, внеклеточная) и под контролем конститутивных и индуцибельных промоторов. Штаммы безвредных для человека микроорганизмов *Saccharomyces cerevisiae*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus ramnosus*, *L. plantarum*, *Bacillus subtilis* и *B. megaterium* (GRAS, "generally regarded as safe") были трансформированы нуклеотидными последовательностями, кодирующими перечисленные белки. Продукция белков исследовалась в опытах *in vitro* с использованием

флуоресцентной микроскопии, Вестерн-блоттинга и измерения уровня хемилюминесценции.

**Результаты.** Проведенные эксперименты показали существенный уровень выработки фрагментов токсинов и антител к ним полученными штаммами-продуцентами *in vitro*. В зависимости от типа сигнального пептида, исследуемые белки накапливались в цитоплазме, локализовались на поверхности клетки или секретируются во внеклеточную среду.

**Выводы.** Использование непатогенных штаммов микроорганизмов в качестве векторов, способных доставлять в просвет толстой кишки иммунотерапевтические препараты и протективные антигены, является реальным и перспективным подходом для разработки новых препаратов на основе токсинов *C. difficile* для лечения диффициле-колитов. Подобный подход может быть использован для терапии и иных заболеваний, связанных с развитием воспалительных процессов кишечника.

**Хамитова И. В., Лаврентьева И. Н., Аверьянова М. Ю.,  
Зубаровская Л. С., Чухловин А. Б., Афанасьев Б. В.**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург  
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. Горбачевой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

## ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА И ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ПАРВОВИРУСА В19 ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Введение.** Парвовирус В19 (ПВ В19) является хорошо известным ДНК-вирусом, который поражает клетки гемопоэза, в особенности эритроидного ряда. Латентная инфекция ПВ В19 может активироваться у лиц с ослабленным иммунитетом. До сих пор не выяснено, влияет ли активация ПВ В19 на скорость обновления лейкоцитов и тромбоцитов. Эти эффекты можно исследовать при трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК), когда выполняется интенсивная кондиционирующая терапия с последующей миелосупрессией и восстановлением кроветворения.

**Цель.** Оценка уровней ПВ В19 до ТГСК и в ранние сроки после нее, наряду с показателями антительного ответа и динамикой посттрансплантационного восстановления отдельных ростков гемопоэза у пациентов.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 54 пациента в возрасте от 1 до 19 лет, в основном — онкогематологического профиля, которым выполнялась аллогенная ТГСК. 51 больной из 54 наблюдались до 60 сут. после ТГСК. У 94 % пациентов использовали немиелоаблативный режим кондиционирования. Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» применяли антилимфоцитарный иммуноглобулин и/или циклофосфамид. Выявление ДНК ПВ В19, а также герпес- и полиомавирусов проводили до начала терапии, а также в дни +30 и +60 после ТГСК. Количественное определение ПВ В19 осуществляли посредством ПЦР в реальном времени тест-системой «Амплиценс». Антитела классов IgG и IgM к ПВ В19 определяли в количественном формате методом ИФА.

**Результаты.** До проведения ТГСК у 32 % пациентов были обнаружены невысокие уров-

ни ДНК ПВ В19 в плазме крови, при значимых уровнях антител IgG к данному вирусу у 68 % больных, что свидетельствует о высокой частоте адаптивного гуморального ответа, очевидно, при предыдущих контактах с ПВ В19. Интересно, что средние уровни парвовируса В19 по группе, как и содержание антител к нему, не изменялись на протяжении 30 и 60 сут. Однако при корреляционном анализе по всей группе выявлена достоверная связь между вирусной нагрузкой и уровнями специфических IgG-антител ( $r = 0.351$ ;  $p < 0.0001$ ). Кроме того, обнаружение ДНК ПВ В19 в плазме на день +30 после алло-ТГСК во всех случаях (14/14) ассоциировалось с синдромом фебрильной нейтропении у этих пациентов, что допускает непосредственное участие парвовирусной ин-

фекции в генезе подобных осложнений ТГСК. Достоверные корреляции показаны также между наличием ДНК парвовируса до ТГСК и задержкой восстановления числа эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови (соответственно,  $r = -0,281$ ;  $p = 0.02$ , и  $r = -0,303$ ,  $p = 0.01$ ). Кроме того, отмечена корреляция между повышенными титрами антител IgG к PV В19 на день +60 после ТГСК и относительно низким содержанием нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови в этот срок.

**Выводы.** Полученные результаты дают основание предположить патогенетические связи между активацией ПВ В19 (по данным ПЦР и антительному ответу) и замедленным обновлением системы гемопоэза после аллогенной ТГСК.

**АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ**

Аверьянова М. Ю.....	52
Алексеева Л. А.....	39
Афанасьев Б. В.....	52
Афиногенова А. Г.....	20
Афиногенов Г. Е.....	20
Белый Ю. Ф.....	51
Бельгесов Н. В.....	21
Бессмельцев С. С.....	36, 39
Борисова О. Ю.....	32
Бурбелло А. Т.....	32
Бурсикова Д. В.....	38
Быстрова К. С.....	22
Вильниц А. А.....	39
Вильянинов В. Н.....	21
Виноградова Т. А.....	22
Волошин С. В.....	44
Воробей Л. Г.....	24
Гапонова Т. В.....	49
Голованова И. С.....	33
Гончар Н. В.....	34
Григорьян М. Ш.....	24
Гришина Г. В.....	35
Гуляева А. А.....	49
Гусев Д. А.....	25
Гущина Л. М.....	23
Данильченко В. В.....	24
Дворак С. И.....	25
Евстегнеева В. А.....	37
Егорова С. А.....	10
Еремеева Ж. Г.....	26, 50
Еремин В. Ф.....	26
Железова Л. И.....	34
Звонков Е. Е.....	48
Злыгостева С. Ю.....	28
Зубаровская Л. С.....	52
Ильина Н. В.....	26, 50
Исаков В. А.....	14
Исаков Д. В.....	14
Искова И. П.....	29
Искров И. А.....	4
Калеко С. П.....	21
Караваева А. В.....	43
Каральник Б. В.....	30, 31
Каргальцева Н. М.....	32
Карпенко Ф. Н.....	26
Карпов И. А.....	4, 46
Касьянов А. Д.....	33, 35
Качан Г. Л.....	23

Кветная А. С. ....	34
Кирсанова Н. П. ....	23
Киселева Е. А. ....	35
Киселева Е. Е. ....	36
Клотченко С. А. ....	47
Кочеровец В. И. ....	32
Кривокорытова Т. В. ....	43
Кудра Н. В. ....	23
Кудряшова О. Б. ....	37
Куликов С. М. ....	48
Лаврентьева И. Н. ....	52
Лебедев К. И. ....	47
Лендина И. Ю. ....	4
Ложков А. А. ....	47
Лялюхина А. А. ....	38
Макеев А. Б. ....	33
Мартенс Э. А. ....	36
Матвиенко О. Ю. ....	39
Минаковская Н. В. ....	23
Моор Ю. В. ....	40
Овчинникова Е. Н. ....	49
Орлова Е. С. ....	10
Останкова Ю. В. ....	41, 45
Папаян Л. П. ....	39
Плоцкий Р. А. ....	24
Попкова К. С. ....	26
Попцов А. Л. ....	43
Поспелова Т. И. ....	40
Романенко Н. А. ....	44
Романенко С. М. ....	21
Свирский А. О. ....	23
Свистунов С. А. ....	10
Семенов А. В. ....	41
Семенов А. В. ....	45
Сидорова Ю. В. ....	48
Синицына М. Н. ....	48
Скрипай А. А. ....	21
Скрипай Л. А. ....	21
Смирнова О. А. ....	39
Соловьева А. Е. ....	38
Спиридонова А. А. ....	20
Стома И. О. ....	4
Стома И. О. ....	46
Суборова Т. Н. ....	10, 25
Тараскин А. С. ....	47
Тихомиров Д. С. ....	48, 49
Ткачева В. С. ....	26
Туполева Т. А. ....	48, 49
Тураев Р. Г. ....	26, 50
Усс А. Л. ....	4, 46

Фазылов В. Х.....	26
Фиалкина С. В. ....	51
Филатов Ф. П.....	48
Хакимова Р. И.....	26
Хальзов К. В.....	40
Хамитова И. В.....	52
Хасанова Г. Р. ....	50
Чеботкевич В. Н.....	36, 44
Чернова Н. Г.....	48
Чечеткин А. В. ....	24, 33, 35
Чухловин А. Б.....	52
Шерстнев Ф. С. ....	43
Шмидт А. В.....	44
Ярославцева Н. Г.....	48
Egorova S. A. ....	10
Isakov D. V. ....	14
Isakov V. A.....	14
Iskrov I. A.....	4
Karpov I. A.....	4
Lendina I. Yu.....	4
Orlova E. C. ....	10
Stoma I. O.....	4
Suborova T. N. ....	10
Svistunov S. A.....	10
Uss A. L.....	4