

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№ 1

2015

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	3
Астраханцева И.В., Кувшинов М.В., Краснов В.В., Уланова Т.И., Обрядина А.П., Волова Л.Ю. Изучение профилей специфического иммунного ответа у детей при инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр.	3
Дьяррассуба А., Лопатухина М.А., Потемкин И.А., Обрядина А.П., Уланова Т.И., Федотчева О.С. Определение avidности антител IgG к вирусу гепатита E для диагностики инфекции, вызываемой данным вирусом.	9
РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)	13
Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний	18
– Вопросы диагностики гепатита E	18
Лабораторная диагностика неинфекционных заболеваний	45
– Маркеры пренатального скрининга	45
– Онкомаркеры	53
Вопросы качества лабораторных исследований	57
Нормативные документы	64

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор А.Н. Бурков

А.П. Обрядина, Е.Е. Шальнова, И.Ф. Голубева, Н.С. Фисенко

Художественный редактор/компьютерная верстка: Н.Б. Плаксина

Адрес редакции, издательства, типографии

РОССИЯ, 603022, Н. Новгород, ул. Барминская, 8а

Тел./факс (831) 434-86-83, 467-82-18

E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru

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

Подписано в печать 27.07.2015

Тираж 3000 экземпляров.

Распространяется бесплатно. Коммерческое использование запрещено.

"Прогресс науки определяется трудами ее ученых
и ценностью их открытий"
Луи Пастер

Уважаемые читатели!

Предлагаем вашему вниманию очередной выпуск нашего информационно-реферативного журнала "Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний".

В рубрике "Оригинальные статьи" представлены две статьи сотрудников ООО "НПО "Диагностические системы" в соавторстве с коллегами других научных и лечебных учреждений. Одна из них посвящена изучению закономерности развития иммунного ответа на инфекцию, вызываемую вирусом Эпштейна-Барр, у детей в зависимости от возраста; показано, что для достоверной оценки стадии данной инфекции необходимо комплексное определение серологического профиля. Другая статья посвящена диагностической значимости определения индекса avidности (ИА) антител класса G (IgG) к вирусу гепатита E, использованию ИА в качестве дополнительного лабораторного показателя для уточнения диагноза острого гепатита E.

Традиционно в общем разделе "Социально-эпидемиологическая и статистическая информация" приведены материалы Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора о состоянии инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь-декабрь 2014 г. (в сравнении с показателями за аналогичный период 2013 г.), в том числе показатели заболеваемости гепатитом E, регистрация которых в России официально введена с 2013 г.

Раздел, посвященный актуальным вопросам лабораторной диагностики инфекционных заболеваний, содержит статьи и рефераты статей как зарубежных, так и отечественных ученых по разным аспектам проблемы гепатита E. Представлены современные данные по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, лечению и профилактике этой инфекции. В работах нашли отражение последние достижения лабораторной диагностики (с использованием иммунологических и молекулярно-биологических методов), результаты исследований, проводившихся для изучения особенностей данной патологии у беременных женщин, реципиентов трансплантатов, распространенности маркеров ВГЕ-инфекции среди доноров крови, оценки риска для трансфузии и ряд других.

В рубрике нашего журнала "Лабораторная диагностика неинфекционных заболеваний" наиболее широко освещены два направления – "пренатальный скрининг в I и II триместрах беременности" и "маркеры опухолевых заболеваний".

Многосторонне представлена проблематика исследований, касающихся изучения биохимических скрининговых маркеров для оценки риска развития хромосомных аномалий у плода, являющихся одной из основных причин перинатальной смертности и детской инвалид-

ности, представляющих важнейшую медицинскую и социальную проблему. Опубликованы результаты алгоритмов лабораторных исследований, предложенных с целью выявления хромосомных аномалий у плода, в том числе синдрома Дауна (трисомии 21 хромосомы), как наиболее изученного и часто встречающегося. Интересны работы по изучению влияния различных факторов на уровень исследуемых биохимических маркеров (срок гестации, масса тела беременной, этническая принадлежность, статус курения, способ зачатия, количество плодов). Особое внимание уделено исследованиям по применению "двойного теста" (определению уровня РАРРА и свободной β -ХГЧ) в I триместре и "тройного" или "четверного" тестов (определению трех или четырех показателей – св. β -ХГЧ, АФП, св. эстриола и, в случае необходимости, ингибина А) во II триместре в сочетании с УЗИ-скринингом, что с высокой вероятностью позволяет формировать группы риска по возможным генетическим нарушениям плода.

Вопросы лабораторной диагностики онкологических заболеваний нашли отражение в публикациях о диагностической значимости определения онкомаркеров в сыворотке крови онкологических больных, при различной локализации опухолей, и на разных стадиях процесса.

Один из разделов нашего журнала посвящен вопросам качества лабораторных исследований. Отдавая дань памяти и уважения д.м.н., профессору В.В. Меньшикову, посвятившему большую часть своей профессиональной деятельности развитию лабораторной диагностики в России, организации внутреннего и внешнего контроля качества, мы публикуем одну из последних его статей о системе национальных стандартов для лабораторной медицины. В ней в хронологическом порядке описаны периоды государственного нормативно-правового регулирования в лабораторной практике, подробно рассмотрены цели и принципы стандартизации, правила применения национальных стандартов в РФ и меры регулирования на различных этапах процесса лабораторного исследования.

Продолжая тему стандартизации в разделе "Нормативные документы в сфере здравоохранения РФ" приводим перечень основных актуальных на текущий момент времени национальных стандартов в области лабораторной медицины, гармонизированных с международными нормативными документами.

Как всегда мы очень надеемся, что материалы, опубликованные в нашем журнале, будут полезны широкому кругу специалистов медико-биологического профиля, позволят им быть в курсе современных тенденций в клинической лабораторной диагностике.

Изучение профилей специфического иммунного ответа у детей при инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр.

¹ ООО Научно-производственное объединение "Диагностические системы", Нижний Новгород;

² ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород;

³ ГУЗ Ямало-Ненецкий окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями

И.В. Астраханцева¹,
М.В. Кувшинов¹,
В.В. Краснов²,
Т.И. Уланова¹,
А.П. Обрядина¹,
Л.Ю. Волова³

В настоящее время большую актуальность приобрели проблемы персистирующих инфекций. Одним из приоритетных направлений в этой области является изучение заболеваний, обусловленных вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), относящимся к семейству герпес-вирусов IV типа. Целью настоящей работы было изучение закономерности развития иммунного ответа на ВЭБ-инфекцию в зависимости от возраста пациента. Были исследованы образцы сывороток крови детей в возрасте от 5 дней до 17 лет (n=411), доноров (n=503) и рожениц (n=49). Определяли наличие следующих маркеров ВЭБ-инфекции: анти-VCA-IgM, анти-VCA-IgG, анти-EA-IgG, анти-NA-IgG. Сыворотки, содержащие анти-VCA-IgG, были дополнительно исследованы на определение avidности специфических антител. Результаты настоящего исследования показали, что к трем годам жизни уровень инфицированности ВЭБ достоверно не отличается от уровня у взрослых доноров и составляет более 95%. При этом около 40% детей инфицируются в течение первого года жизни. Выявлена тенденция к увеличению частоты первичного инфицирования у детей пубертатного возраста. IgG EA как маркер активной ВЭБ-инфекции наиболее характерен для групп детей 14-17, 1-2 лет. Анти-VCA-IgM не являются достоверным маркером первичной инфекции. Для достоверной диагностики стадии ВЭБ-инфекции необходимо комплексное определение серологического профиля.

К л ю ч е в ы е с л о в а: вирус Эпштейна-Барр, возраст, антитела, avidность, инфицированность

Persistent infections have now become an increasingly urgent problem. One of the priorities in this area is to study diseases caused by Epstein-Barr virus (EBV) belonging to the family of herpes viruses type IV. The purpose of this investigation was to study the mechanisms of development of an immune response to EBV infections in relation to the patient's age. Serum samples from in 411 children aged 5 days to 17 years, 503 donors, and 49 parturients were tested for the following markers of EBV infection: anti-VCA-IgM, anti-VCA-IgG, anti-EA-IgG, anti-NA-IgG. The sera containing anti-VCA-IgG were further examined for the avidity of specific antibodies. The present investigation has shown that the EBV infection rates at 3 years of life do not differ significantly from those in adult donors and it was more than 95%. At the same time, about 40% of the children become infected during the first year of life. There is a tendency for higher rates of primary infection in pubertal children. IgG-EA as a marker of active EBV infection is most characteristic of infants aged 1 to 2 years and children aged 14 to 17 years. Anti-VCA-IgM is not a valid marker of primary infection. Comprehensive determination of a serological profile is required for the valid diagnosis of the stage of EBV infection.

К e y w o r d s: Epstein-Barr virus, age, antibodies, avidity, infection rates

РЕЗЮМЕ

Статья
опубликована
в журнале
"Эпидемиология
и инфекционные
болезни"
№4 - 2011,
С.40-44

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большую актуальность приобрели проблемы персистирующих инфекций. Одним из приоритетных направлений в этой области является изучение заболеваний, обусловленных вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), относящимся к семейству герпес-вирусов IV типа.

ВЭБ представляет собой В-лимфотропный вирус человека. После попадания в организм вирусная ДНК может встраиваться в геном В-лимфоцитов и реплицироваться вместе с ДНК клетки-хозяина, что является причиной латентной инфекции, которая длится пожизненно. По современным оценкам инфицированность населения ВЭБ очень высока и приближается к 99% [1, 2, 7, 8, 11].

Обычно первичное инфицирование ВЭБ происходит в возрасте до 5 лет и в большинстве случаев протекает бессимптомно либо под маской ОРВИ. При инфицировании в более старшем возрасте может развиться клиническая картина инфекционного мононуклеоза. У иммунокомпетентных лиц вирус сохраняется в организме в латентной форме, у иммунокомпрометированных возможно развитие хронического мононуклеоза, увеита, гепатита, тяжелых лимфопролиферативных заболеваний. Вследствие иммуносупрессии различного происхождения может происходить реактивация латентной инфекции.

Внутриутробное инфицирование ВЭБ приводит к развитию у новорожденных некротического гепатита, менингоэнцефалита, пневмонии, тяжелых пороков развития; при этом смертность может достигать 30%.

Особенностью гуморального иммунного ответа на ВЭБ-инфекцию является дифференцированный по времени синтез специфических иммуноглобулинов к различным вирусным белкам: вирусному капсидному антигену (VCA), раннему антигену (EA), нуклеарному (ядерному) антигену (NA). Следовательно, информативность и эффективность диагностики повышается при одновременном определении антител ко всем вирусным белкам, что позволяет не только выявить присутствие возбудителя [8, 13], но и дифференцировать стадию ВЭБ-инфекции (см. таблицу).

На ранних фазах развития инфекции в образцах сывороток крови пациента обнаруживаются анти-VCA-IgM и анти-VCA-IgG, причем синтез анти-VCA-IgG продолжается весь период существования вируса и макроорганизма (т. е. пожизненно), а анти-VCA-IgM определяются только в течение 1 - 3 мес. Специфические IgG к EA появляются позже и могут обнаруживаться у больных в сроки от нескольких месяцев до года.

Наличие этих антител слабо коррелирует с первичной инфекцией, но часто используется как маркер фазы реактивации [8].

Антитела к NA начинают детектироваться в крови инфицированных только через 3-6 мес. и сохраняются в течение всей жизни [1, 2].

Как правило, лабораторный диагноз первичной ВЭБ-инфекции не вызывает затруднений и определяется наличием в сыворотке анти-VCA-IgM и анти-VCA-IgG, а также анти-EA-IgG [6] (см. таблицу). Однако известно, что анти-VCA-IgM продуцируются не у всех пациентов с первичной инфекцией, более того, в редких случаях анти-VCA-IgM могут определяться в течение 1 года после инфицирования [5, 6, 8, 12, 14]. Кроме этого у 30% инфицированных может отсутствовать либо прекращаться (например, при иммуносупрессии) синтез маркера пастификации - антител к NA [4, 8].

Для дифференциации нетипичных случаев первичной и пастификации рекомендуется использовать определение индекса авидности специфических антител к капсидному белку вируса. Авидность антител определяется силой взаимодействия их с антигенным эпитопом вирусного белка и зависит, как правило, от давности инфекции и особенностей иммунной системы человека (скорости соматических мутаций в генах, кодирующих переменные участки IgG) [12].

Кроме этого при рассмотрении иммунного статуса новорожденных детей следует учитывать, что он в значительной мере связан с иммунным статусом матери и особенностями течения беременности [3]. У здоровых доношенных детей в крови определяются IgA, IgM, IgG.

Собственными являются антитела классов M и A. Уровень IgM в сыворотке доношенного новорожденного составляет 6-10% от уровня взрослого и к двум годам практически достигает последнего. Синтез собственных IgG в организме новорожденного выражен слабо, а циркулирующие иммуноглобулины этого класса имеют в основном материнское происхождение (трансплацентарный перенос). Сразу после родов уровень IgG у новорожденного составляет около 110% от материнского, однако вскоре вследствие естественного распада снижается, достигая нижней точки в возрасте 3-4 мес. [3].

При исследовании иммунного статуса детей в возрасте до 1 года целесообразным является деление их на две группы - до 3 мес. и от 4 мес. до 1 года.

Целью настоящей работы было изучение закономерности развития иммунного ответа на ВЭБ-инфекцию в зависимости от возраста пациента.

Интерпретация серологических данных

Показатель	Низкоавидные антитела	Анти-VCA-IgG	Анти-VCA-IgM	Анти-EA-IgG	Анти-NA-IgG
Инкубационный период или отсутствие инфицирования	-	-	-	-	-
Первичная инфекция	+	+	+/-	-	-
Острая первичная инфекция (инфекционный мононуклеоз)	+	+	+	+	-
Поздняя первичная инфекция	-	+	+/- ($\leq 0,3$)	+	+/-
Атипичная первичная инфекция	-	+	+	-	-
Хроническая инфекция	-	+	+/-	+	-
Ранняя пастификация (реконвалесценция)	-	+	-	+	+
Поздняя пастификация (латентная инфекция у клинически здоровых людей)	-	+	-	-	+
Реактивация	-	+	+/-	+	+

Были исследованы образцы сывороток крови детей в возрасте от 5 дней до 17 лет ($n=411$), доноров ($n=503$) и рожениц ($n=49$). Детский контингент разделили на возрастные группы: 0-3 мес. ($n=102$); 4 мес.-1 год ($n=36$); 1-2 года ($n=60$); 3-4 года ($n=51$); 5-9 лет ($n=68$); 10-13 лет ($n=38$); 14-17 лет ($n=56$).

Определяли наличие следующих маркеров ВЭБ инфекции: анти-VCA-IgM, анти-VCA-IgG, анти-EA-IgG, анти-NA-IgG. Сыворотки, содержащие анти-VCA-IgG, были дополнительно исследованы на определение авидности специфиче-

ских антител. Расчет индекса авидности (ИА) и интерпретация результатов проводились согласно инструкции к тест-системе. В исследовании использованы коммерческие иммуноферментные тест-системы производства ООО «НПО "Диагностические системы"» (Нижний Новгород).

Статистическая обработка данных проведена с помощью ППП статистической обработки данных Statistica 6.0. Для поиска различий показателей использовали критерий Фишера, поиск взаимосвязей проводили с помощью непараметрического критерия корреляции Спирмена.

Оценили инфицированность различных групп населения ВЭБ, для чего определяли антитела к капсидному и нуклеарному антигенам, поскольку эти маркеры характеризуются пожизненной персистенцией в организме.

Максимальная доля лиц, положительных на анти-VCA-IgG, выявлена среди доноров, а также подростков старше 14 лет (рис. 1), что является подтверждением известного факта тотального инфицирования ВЭБ взрослого населения [8]. В то же время максимум положительных результатов на анти-NA-IgG отмечен среди детей в возрасте от 1 года до 4 лет. Следовательно, можно сделать вывод, что уже к 3-х летнему возрасту около 98% детей имеют собственные антитела к

ВЭБ, т. е. инфицированы этим вирусом.

У детей в возрасте до 3 мес. уровень распространенности обоих маркеров практически не различается ($p>0,05$) и является отражением материнского иммунитета. Группа детей в возрасте до 9 лет включительно характеризуется преобладанием антител к ядерному антигену, причем максимальная разница отмечена в возрастной группе 4 мес.-1 год, что, по-видимому, связано с более медленной элиминацией материнских анти-NA-IgG из организма ребенка.

Причина отсутствия IgG к VCA при наличии IgG к NA описана в литературе [4, 9] и может быть связана с особенностями используемых диагностикомов.

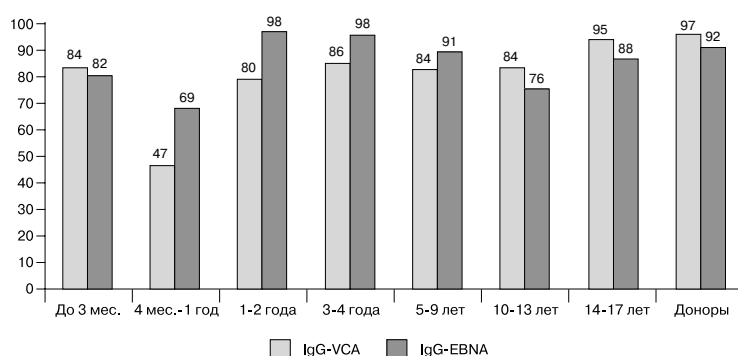


Рис. 1. Сравнение частоты встречаемости IgG-VCA и IgG-NA.

По оси абсцисс: возрастные группы обследуемых и доноры.

МАТЕРИАЛЫ
И МЕТОДЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ И
ОБСУЖДЕНИЕ

Первое поколение тест-систем по определению антител к VCA разработано на основе белка р23 (компонент VCA-комплекса). Эти диагностические способны выявлять самые ранние стадии инфекции, но часто IgG к данному белку, так же как IgG к NA, могут не вырабатываться при иммуносупрессивных состояниях либо вторично утрачиваются при хронической латентной инфекции, что затрудняет диагностику ВЭБ-инфекции.

Второе поколение тест-систем (в том числе производства ООО «НПО "Диагностические системы"») использует в качестве антигена рекомбинантный белок р18 (другой белок VCA-комплекса). Несмотря на то, что в некоторых случаях IgG к р18 при ранней первичной инфекции могут отсутствовать (особенно у детей), его использование позволяет дифференцировать случаи хронической латентной инфекции с вторично утраченными антителами к NA и острой первичной инфекции [4].

У детей старше 10 лет более преобладали антитела к капсидному антигену. Аналогичное соотношение выявлено среди доноров, что можно объяснить отсутствием анти-NA-IgG при хронизации процесса либо при иммуносупрессивных состояниях пациента [8].

Особого внимания заслуживает проблема параллельного изучения иммунного статуса новорожденных и рожениц.

При сравнении антительного профиля детей в возрасте до 3 мес. и рожениц получены следующие

результаты: анти-VCA-IgG, анти-EA-IgG, анти-NA-IgG детектируются у детей достоверно реже (84,3, 2,9, 82,3%), чем у рожениц (95,9, 6,9, 91,8%; $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно), а частота встречаемости низкоавидных анти-VCA-IgG у детей достоверно выше (17,6% против 3,9%; $p < 0,05$) (рис. 2). Снижение частоты встречаемости уровня IgG свидетельствует о постепенной элиминации материнских антител из организма ребенка. Однако наличие у многих детей низкоавидных антител, являющихся маркером первичной инфекции, причем достоверно чаще, чем у рожениц, позволяет предположить, что в некоторых случаях IgG могут вырабатываться с рождения ребенка в ответ на инфицирование ВЭБ.

Сравнили частоту встречаемости низкоавидных IgG в разных возрастных группах детей, а также среди взрослых доноров (рис. 3). От взрослых доноров по частоте встречаемости низкоавидных анти-VCA-IgG (7%) достоверно отличаются дети в возрасте до 3 мес. (17,6%), от 4 мес. до 1 года (25%) и дети в возрасте от 3 до 4 лет (17,6%) ($p < 0,01$). Большинство детей Нижнего Новгорода инфицируются ВЭБ в течение первых 4 лет жизни, при этом риск заразиться у детей в возрасте от 1 года до 2 лет относительно ниже, что, возможно, связано с более развитой системой иммунитета, чем у детей до 1 года. Кроме того, по сравнению с более старшими возрастными группами дети 1-2 лет меньше контактиру-

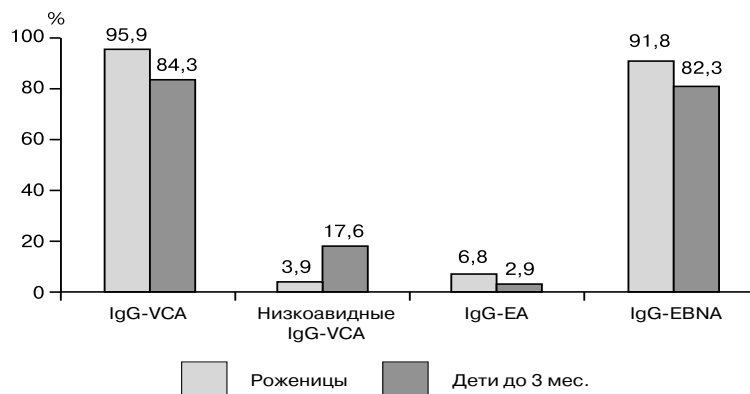


Рис.2. Сравнение уровня маркеров между роженицами и новорожденными детьми в возрасте до 3 мес.

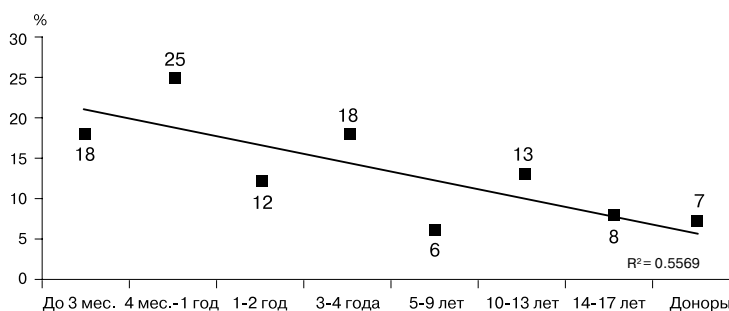


Рис.3. Распространенность низкоавидных IgG-VCA в разных группах.

По оси ординат – частота встречаемости маркера.

ют с посторонними людьми, что снижает вероятность инфицирования. Эти результаты согласуются с данными других авторов о том, что серонегативные дети чаще воспитываются дома, чем серопозитивные, а в трехлетнем возрасте большинство детей начинают посещать дошкольные учреждения [7, 10].

Также можно выделить еще один пик первичной ВЭБ-инфекции у детей пубертатного возраста. Отмечено более чем 2-кратное увеличение частоты встречаемости низкоавидных антител у подростков в возрасте 10-13 лет по сравнению с предыдущей возрастной группой (5-9 лет) и донорами - 13,2, 5,9 и 7%, соответственно. Однако следует признать, что в обоих случаях разница показателей статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Учитывая, что наличие низкоавидных анти-VCA-IgG является маркером первичной ВЭБ-инфекции, можно сделать вывод о снижении ее частоты с возрастом, что подтверждается данными других авторов [10, 14].

Не было выявлено значимой связи между частотой встречаемости анти-VCA-IgM и частотой первичного инфицирования ВЭБ во всех возрастных группах, т. е. подтверждены данные, что анти-VCA-IgM не являются достоверным маркером первичной инфекции [8, 12].

В группе детей в возрасте до 3 мес. достоверно чаще по сравнению с другими группами ($p < 0,05$), а также с группой рожениц ($p < 0,01$) встречались неинтерпретируемые значения ИА, так называемая серая зона. У детей с первых дней жизни может идти образование собственных IgG, и достоверно более высокий уровень "промежуточной авидности" объясняется одновременным присутствием в организме младенца высокоавидных материнских анти-VCA-IgG и низкоавидных собственных. Следовательно, при диагностике ВЭБ-инфекции у новорожденных необходимо знать серологический статус матери, а также наблюдать за изменением серологического статуса ребенка в динамике.

Наличие анти-EA-IgG может являться маркером хронической инфекции, ранней пастификации (реконвалесценции) либо реактивации

вируса [8]. При этом учитывая, что у некоторых пациентов анти-VCA-IgM не вырабатываются, реконвалесценция и реактивация будут иметь одинаковый серологический профиль (см. таблицу). Это позволяет утверждать, что присутствие в организме анти-EA-IgG является маркером активной ВЭБ-инфекции.

Выявлено, что у подростков в возрасте 14-17 лет анти-EA-IgG встречается достоверно чаще (рис. 4), чем у детей в возрасте до 1 года ($p < 0,01$), и у детей в возрасте 5-13 лет ($p < 0,05$). У детей от 1 года до 2 лет частота встречаемости анти-EA-IgG также достоверно выше, чем у детей в возрасте до 1 года ($p < 0,01$) и 5-9 лет ($p < 0,05$), у детей от 3 до 4 лет - достоверно чаще, чем у детей до 1 года ($p < 0,05$).

Результаты показывают, что первый "пик" уровня анти-EA-IgG наблюдается у детей в возрасте от 1 года до 2 лет. Учитывая динамику образования антител при ВЭБ-инфекции, можно предположить, что "пик" анти-EA-IgG в возрасте от 1 года до 2 лет может быть связан с первичным инфицированием в течение первого года жизни. Следующий "пик" встречаемости анти-EA-IgG приходится на 14-17 лет. В этом случае он может быть связан как с первичным инфицированием, так и с реактивацией латентной инфекции, характерными для пубертатного периода, поскольку в этом возрасте происходят гормональные изменения в организме, которые могут сопровождаться снижением функции иммунной системы и как следствие реактивацией возбудителей латентных инфекций, в том числе ВЭБ.

Изучали частоту встречаемости антител к ядерному антигену ВЭБ в разных тестируемых группах (см. рис. 1). Хотя по данным некоторых авторов [7] частота встречаемости этого маркера увеличивается с возрастом, в настоящем исследовании такой зависимости не выявлено. Значения данного показателя варьировали от 69% в группе детей от 4 мес. до 1 года до 98,3% в возрастной группе 1-2 года. Следующие периоды жизни характеризуются незначительными колебаниями частоты встречаемости анализируемого маркера.

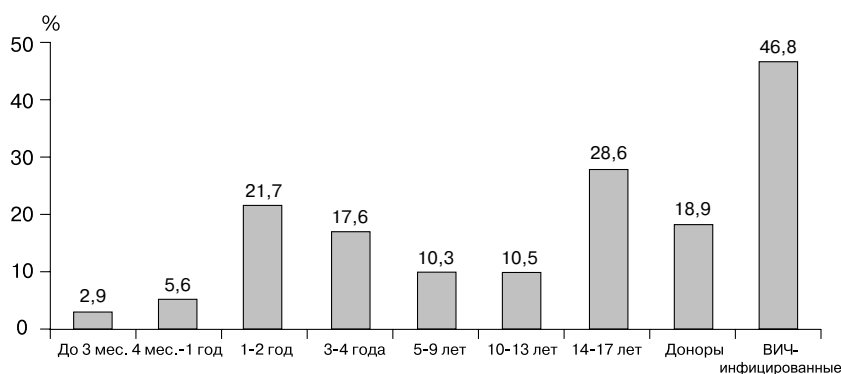


Рис. 4. Частота встречаемости IgG-EA в разных группах.

ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования показали, что к трем годам жизни уровень инфицированности ВЭБ достоверно не отличается от уровня взрослых доноров и составляет более 95%. При этом около 40% детей инфицируется в течение первого года жизни. Также имеет место тенденция к увеличению частоты первичного инфицирования у детей пубертатного возраста.

IgG-EA, как маркер активной ВЭБ-инфекции либо ее реактивации, наиболее характерен для детей 14-17, 1-2 лет. Анти-VCA-IgM не являются достоверным маркером первичной инфекции.

Для достоверной диагностики стадии ВЭБ-инфекции недостаточно определение какого-либо одного маркера, необходимо комплексное определение серологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирус Эпштейна-Барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний // Информ. бюл. "Новости Вектор-Бест".—2000.—№ 4 (18).—С. 1–5.
2. Заболоцкая С. Г., Шевченко Н. М., Ольховский И. А. Лабораторная диагностика инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Бюл. лаб. службы.—2002.—№ 10.—С. 10–15.
3. Матвиенко Н. А. Внутриутробная инфекция и иммунитет. <http://www.gabr.org/article/article30.htm>
4. Bauer G. Simplicity through complexity: immunoblot with recombinant antigen as the new gold standard in Epstein-Barr virus serology // Clin. Lab.—2001.—Vol. 5–6.—P. 223–230.
5. Chan K. H., Luo R. X., Cen H. L. et al. Development and evaluation of an Epstein-Barr virus (EBV) immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay based on the 18-Kilodalton matrix protein for diagnosis of primary EBV infection // J. Clin. Microbiol.—1998.—Vol. 36, N 11.—P. 3359–3361.
6. Chan K. H., Ng M. N., Seto W. H., Peiris J. S. Epstein-Barr virus (EBV) DNA in sera of patient with primary EBV infection // J. Clin. Microbiol.—2001.—Vol. 39, N 11.—P. 4152–4254.
7. Figueira-Sitva C. M., Pereira F. E. L. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescent in Vitoria, state of Espirito Santo, Brazil // Rev. Soc. Brasileira Med. Trop.—2004.—Vol. 37, N 5.—P. 409–412.
8. Hess D. R. Routine Epstein-Barr diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years // J. Clin. Microbiol.—2004.—Vol. 42, N 8.—P. 3381–3387.
9. Myrhr K. M., Riise T., Barret-Connor E. et al. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population-based case-control study from western Norway // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.—1998.—Vol. 64.—P. 539–542.
10. Pancharoen C., Mekmullica J., Chinratapisit S. et al. Seroprevalence of Epstein-Barr virus antibody among children in various age groups in Bangkok, Thailand // Asian Pac. J. Allergy Immunol.—2001.—Vol. 19, N 2.—P. 135–137.
11. Pariente M., Bartolome J., Lorente S. Age distribution of serological profiles of Epstein-Barr virus infection: review of results from a diagnostic laboratory // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. 2007.—Vol. 25, N 2.—P. 108–110.
12. Robertson P., Beynon S., Whybin R. et al. Measurement of EBV- IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection.—2003.—Vol. 70, N 4.—P. 617–623.
13. Schaade L., Kleines M., Hausler M. Application of virus-specific immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgA antibody detection with a polyantigenic enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Epstein-Barr virus infections in childhood // J. Clin. Microbiol.—2001.—Vol. 39, N 11.—P. 3902–3905.
14. Votava M., Bartosova D., Krchnakova A. et al. Diagnostic importance of heterophile antibodies and immunoglobulins IgA, IgE, IgM and low-avidity IgG against Epstein-Barr virus capsid antigen in children // Acta Virol.—1996.—Vol. 40.—P. 99–101.

Определение avidности антител IgG к вирусу гепатита E для диагностики инфекции, вызываемой данным вирусом.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение "Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова" Российской академии медицинских наук, Москва;

² Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение "Диагностические системы", Нижний Новгород

**А. Дьяррассуба,
М.А. Лопатухина¹,
И.А. Потемкин¹,
А.П. Обрядина²,
Т.Н. Уланова²,
О.С. Федотчева²**

Цель исследования состояла в оценке диагностической значимости определения avidности антител к вирусу гепатита E класса иммуноглобулинов G (анти-ВГЕ IgG) при тестировании образцов сыворотки крови от пациентов с разными стадиями ВГЕ-инфекции.

Было показано, что измерение avidности анти-ВГЕ IgG может быть использовано для диагностики ГЕ в качестве дополнительного этапа до постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) и позволит получить дополнительную информацию для уточнения диагноза острого ГЕ.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гепатит E, анти-ВГЕ, avidность.

РЕЗЮМЕ

Вирус гепатита E (ВГЕ) является членом рода *Hepivirus* семейства *Heperviridae*. В гиперэндемичных регионах, где данная инфекция проявляется в виде вспышек и спорадических случаев острого гепатита, циркулируют 1 и 2 генотипы вируса, распространяющиеся преимущественно при реализации фекально-орального механизма передачи [1]. На неэндемичных территориях, к которым относятся страны умеренного климата, в том числе Россия, циркулируют 3 и 4 генотипы. Данные генотипы вируса способны инфицировать, помимо человека, некоторые виды животных – свиней, оленей, кроликов. Исследования последних лет показали, что возможна зоонозная передача ВГЕ 3 и 4 генотипов при употреблении в пищу мяса этих животных (не прошедшего достаточную термическую обработку) или при контакте с животными, их мясом или отходами жизнедеятельности. Наличие резервуаров ВГЕ-инфекции животного происхождения и регулярная регистрация спорадических завозных случаев ГЕ на неэндемичных территориях привели к включению ГЕ в систему дифференциальной лабораторной диагностики. С 2013 г. в России введена регистрация ГЕ в системе учета инфекционных заболеваний Роспотребнадзора.

Рутинная лабораторная диагностика ВГЕ-инфекции основана на выявлении специфических антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) класса иммуноглобулинов M (IgM) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Анти-ВГЕ IgM обычно обнаруживаются на момент развития симптомов или нарушения функции печени. Поэтому определение анти-ВГЕ IgM часто используется при

идентификации острых случаев. Однако данный иммуноглобулин не всегда выявляется, и период циркуляции IgM может значительно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей иммунного ответа организма, при этом возможно получение ложноположительных результатов [2]. Диагноз ВГЕ-инфекции подтверждается при выявлении РНК вируса в сыворотке крови или фекалиях методом полимеразной цепной реакции, совмещенной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [3].

Вирус-специфичные IgM появляются на ранней стадии заболевания, но не всегда могут быть использованы для точного определения стадии инфекции, поскольку эти антитела, направленные против специфических вирусных антигенов, могут вырабатываться вследствие неспецифической поликлональной активации клеток памяти после перенесенной ранее инфекции [4-7].

Одним из подходов при диагностике вирусных инфекций является измерение avidности вирус-специфичных антител иммуноглобулинов класса G (IgG) для дифференциации IgM, появляющихся при первичной инфекции, от антител, вырабатывающихся вследствие поликлональной стимуляции клеток иммунной системы. Avidность – характеристика прочности связи компонентов реакции антиген-антитело, которая зависит от количества образующихся связей и сродства антител к антигену. В ходе развития иммунного ответа после инфицирования (это могут быть недели или месяцы) IgG эволюционируют, постепенно увеличивается их стериическое соответствие антигенным структурам

ВВЕДЕНИЕ

Статья опубликована в журнале "В мире вирусных гепатитов" №2–2014, С. 27-32

возбудителя, повышается эффективность их связывания - наблюдается существенный рост avidности антител. В комплексе серологических исследований тест на avidность IgG применяют для оценки вероятности недавнего первичного инфицирования. В основе теста на avidность антител класса IgG лежит метод дифференциации высоко и низкоавидных антител с помощью обработки комплексов антиген-антитело раствором мочевины, вызывающим денатурацию белка. После такого воздействия связь низкоавидных антител с антигеном нарушается, а высокоавидных - сохраняется. Avidность IgG-антител в пробе оценивают с помощью расчетного показателя - индекса avidности, который представляет собой отношение результата определения концентрации IgG-антител, включающего стадию обработки диссоциирующим раствором, к результату измерения концентрации IgG-антител без такой обработки.

Измерение avidности антител IgG является стандартным тестом для определения первичного инфицирования на TORCH-комплекс. Существует группа репродуктивно значимых инфекций, обозначаемых как TORCH-комплекс (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes). Первичное инфицирование данными возбудителями, либо обострение уже имеющейся хронической инфекции во время беременности является потенциально опасным для плода, поскольку связано с риском вертикальной передачи инфекции и развития патологии плода. По возможности, обследование на TORCH целесообразно проходить за 5-6 месяцев до планируемой беременности, чтобы иметь представление о состоянии иммунитета по отношению к ним, при

необходимости провести лечение, либо обеспечить профилактику и контроль. Обследование на TORCH-комплекс входит в план обследования женщин в период беременности. Использование avidности IgG в качестве индикатора срока первичного инфицирования в настоящее время введено в практику серологических исследований на TORCH-инфекции. [8-11].

Тест на avidность также может применяться при диагностике гепатита А (ГА) и гепатита С. S.J. Shepherd с соавторами показали состоятельность этого метода для определения стадии инфекции гепатита С [12]. А.М. Roque-Afonso с коллегами при изучении случаев позитивности по антителам к вирусу ГА (анти-ВГА) IgM у лиц без клинических проявлений заболевания продемонстрировали, что определение avidности анти-ВГА IgG позволяет дифференцировать случаи текущей и перенесенной ВГА-инфекции с той же степенью достоверности, что и выявление РНК ВГА [13].

Диагностика ГЕ у беременных имеет особое значение, поскольку инфицирование 1 или 2 генотипом ВГЕ в третьем триместре беременности связано с высокой смертностью (до 25%) матери и плода [14]. Стоит отметить, что данные о повышенной морбидности или смертности среди беременных при инфекции ВГЕ 3 или 4 генотипа отсутствуют. С. Bigaillon с соавторами продемонстрировали возможность использования avidности для диагностики острого ГЕ [15]. Целью данного исследования являлась оценка диагностической значимости определения avidности анти-ВГЕ IgG при тестировании образцов сыворотки крови от пациентов с разными стадиями ВГЕ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы сывороток крови, использованные в этом исследовании, были собраны в 2009-2014 гг. на территории Российской Федерации. В исследование были отобраны образцы, полученные от "условно" здоровых лиц, а также пациентов с лабораторно подтвержденным ГЕ из Белгородской, Владимирской, Свердловской и Московской областей, а также Хабаровского края.

Образцы хранились замороженными при температуре (-) 60-80°C. Вначале все образцы были проанализированы методом ИФА на наличие анти-ВГЕ классов IgM и IgG с наборами "ДС-ИФА-АНТИ-ВГЕ-IgG" и "ДС-ИФА-АНТИ-ВГЕ-IgM" (НПО "Диагностические системы"), соответственно, в соответствии с инструкцией производителя.

Для измерения индекса avidности анти-ВГЕ IgG, образцы сыворотки крови были разделены на две группы: (1) образцы, позитивные по

анти-ВГЕ IgG, и отрицательные по анти-ВГЕ IgM (n=51); и (2) и образцы, положительные по анти-ВГЕ IgG и IgM (n=46).

Для измерения avidности IgG использовали новый тест "ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G-Авидность" (НПО "Диагностические системы", Нижний Новгород). Постановки теста были проведены в соответствии с инструкцией производителя. Индекс avidности (AI, IA) рассчитывали формуле:

$$IA = \frac{ОП \text{ образца (разведенного диссоциирующим раствором)}}{ОП \text{ образца (разведенного чистым раствором)}} \times 100 (\%),$$

где ОП - оптическая плотность образца.

Низкий индекс avidности образца (<20%) позволяет предположить острую инфекцию или повторную встречу с ВГЕ. Высокий индекс avidности образца (>20%) позволяет предположить, что встреча с вирусным агентом была давно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было проанализировано 97 образцов сывороток крови пациентов для измерения avidности антител IgG к ВГЕ. В первую группу, включавшую 51 образец сывороток крови, содержащих анти-ВГЕ IgG, но не содержащих

анти-ВГЕ IgM, были отобраны сыворотки крови от жителей Свердловской области, проходивших в начале 1980-х годов срочную воинскую службу в Афганистане (гиперэндемичном по ГЕ регионе) и имевших риск встречи с ВГЕ более

30 лет назад ($n=16$). Также в эту группу были включены сыворотки крови от "условно" здорового населения Московской области ($n=34$) и Хабаровского края ($n=1$), в которых при проведении популяционных сероэпидемиологических исследований были выявлены анти-ВГЕ.

Во вторую группу, включавшую 46 образцов сывороток крови, положительных по анти-ВГЕ IgG и IgM были отобраны 8 образцов от пациентов с ГЕ, заболевших в 2009 г. во Владимирской области при вспышке данной инфекции, а также 1 образец от пациента с ГЕ из Белгородской области. Также в эту панель образцов были включены 27 сывороток от лиц с серологическими маркерами ГЕ, выявленными на территории Белгородской области. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в данном регионе, продемонстрировали широкую циркуляцию ВГЕ на этой территории, что позволило рассматривать Белгородскую область как территорию, эндемичную по ВГЕ-инфекции [16]. Дополнительно в панель образцов были включены сыворотки крови от лиц, у которых при проведении сероэпидемиологических исследований были выявлены анти-ВГЕ IgG и IgM (4 образца из Московской области, 2 образца из Свердловской области, 5 образцов из Хабаровского края). В первой панели образцов (анти-ВГЕ IgG+/ IgM-) были выявлены 4 (7,8%) образца с индексом avidности ниже

20%, что может указывать на недавнее инфицирование ВГЕ. Авидность была выше 40% в 43 (84,3%) образцах данной панели, что свидетельствует о давности инфицирования ВГЕ. В 4 (7,8%) случаях avidность IgG была промежуточной (между 20% и 40%).

Инструкцией производителя используемой нами тест-системы при интерпретации результатов не предусмотрено наличие такого промежуточного значения, и все случаи с индексом avidности выше 20% рекомендовано рассматривать как давно перенесенную инфекцию.

Однако С. Bigaillon с соавторами при оценке степени avidности анти-ВГЕ выделяли подобную, промежуточную группу с индексом avidности 20-40% [15]. Среднее значение avidности в первой группе составило 65,6% с диапазоном значений от 10% до 100% (рис. 1а).

Во второй группе сывороток крови (анти-ВГЕ IgG+/IgM+) из 46 образцов в 6 (13%) показатели avidности составили менее 20%. У одного пациента avidность антител IgG к ВГЕ составляла 1%, этот образец был также положительным по РНК ВГЕ. Уровень avidности выше 40% был в 34 (73,9%) образцах, в 6 (13%) образцах avidность составила 20-40%. Среднее значение avidности во второй группе составило 53,4%. Распределение показателей индекса avidности для образцов второй группы приведено на рисунке 1б.

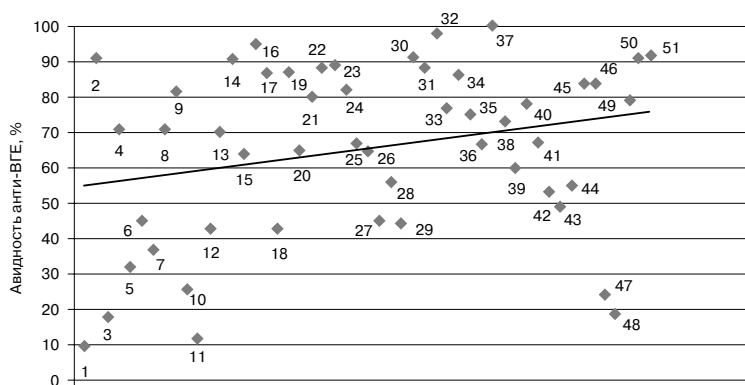


Рис. 1а. Распределение значений индекса avidности анти-ВГЕ в 1 группе.

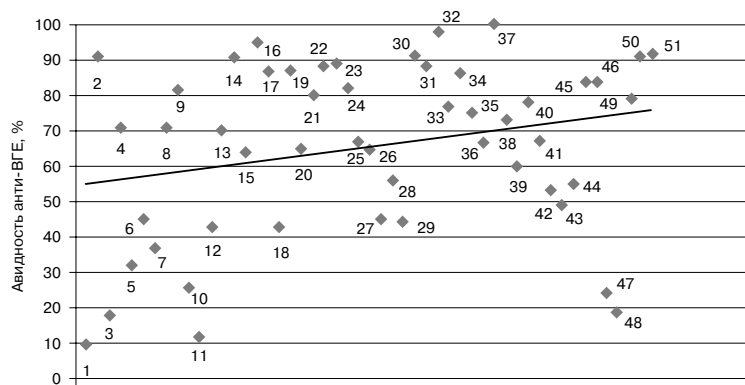


Рис. 1б. Распределение значений индекса avidности анти-ВГЕ во 2 группе.

В группе 2 среднее значение индекса avidности было ниже, чем в группе 1 на 12,2%. Образцы с индексом avidности до 20% и 20-40% в группе 2, т.е. среди лиц с предположительно недавно перенесенной ВГЕ-инфекцией, встречались почти в 2 раза чаще по сравнению с группой 1, т.е. у лиц с давно перенесенной ВГЕ-инфекцией (13% против 7,8%).

В исследовании, проведенном С. Bigaillon с соавторами в 2010 г., степень avidности анти-ВГЕ IgG определяли в 132 образцах сывороток крови, в том числе от 39 пациентов с острым ГЕ. Индекс активности был высоким (>60%) у пациентов с перенесенной инфекцией ($n=16$) или поликлональной активацией ($n=3$), но был низким (<40%) у 20 из 39 пациентов с острой инфекцией (51,3%). Из 93 образцов сывороток крови, положительных по анти-ВГЕ IgM, но отрицательных

по РНК ВГЕ, индекс avidности <40% был выявлен в 77 (82,8%) [15]. Если принять 40% в качестве отсекающей для низкого уровня avidности, то в нашем исследовании низкий индекс avidности был выявлен в 26,1% образцов, положительных по анти-ВГЕ IgM, и в 15,7% образцов, отрицательных по анти-ВГЕ IgM.

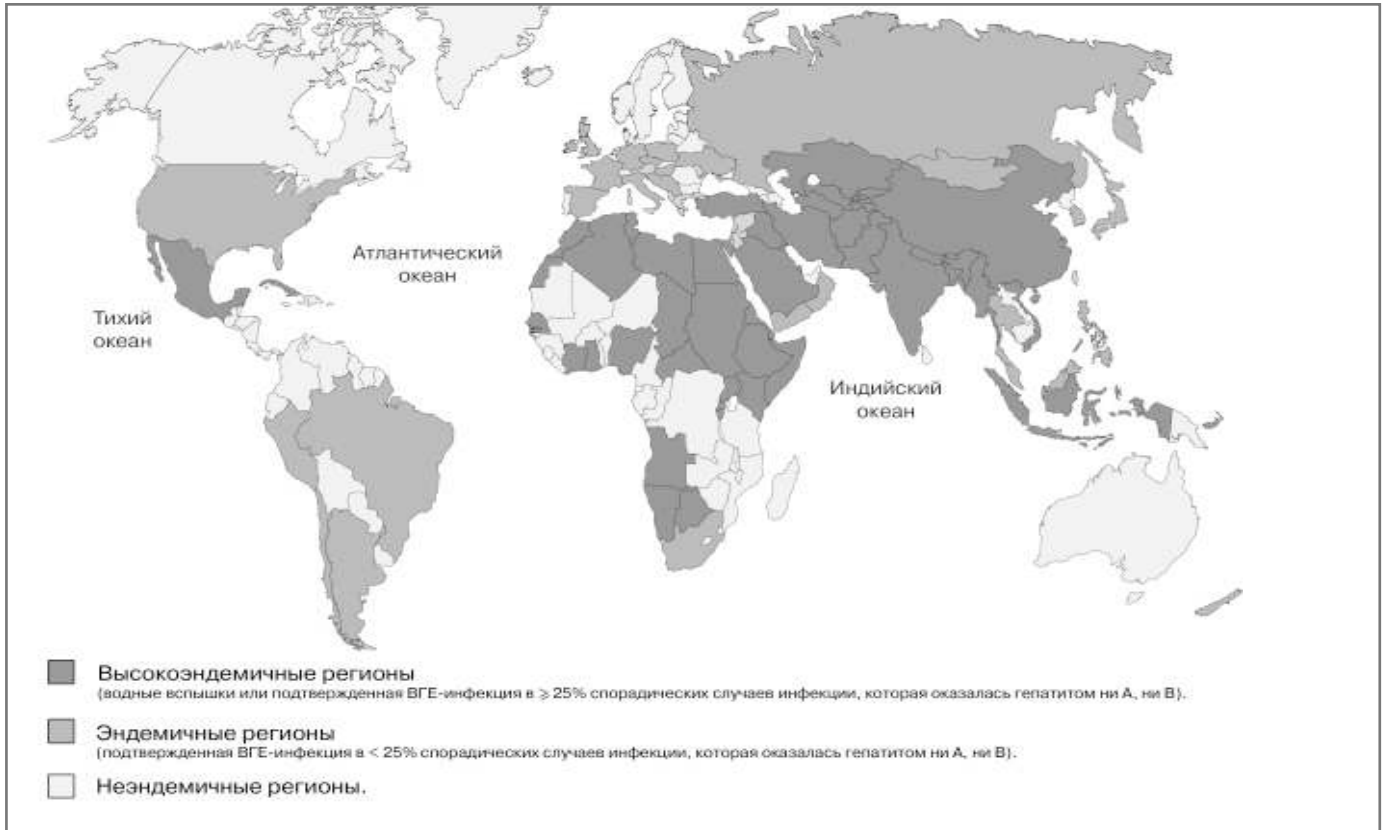
Полученные результаты свидетельствуют, что измерение avidности анти-ВГЕ IgG может быть использовано для диагностики ГЕ как дополнительный этап до постановки ПЦР. Учитывая, что виремия и выделение РНК ВГЕ с фекалиями наблюдается не у всех пациентов с острым ГЕ, а результаты определения анти-ВГЕ IgM могут быть ложноположительными, определение индекса avidности анти-ВГЕ IgG позволит получить дополнительную информацию для уточнения диагноза острого ГЕ.

ЛИТЕРАТУРА

1. El-Sayed Z.M., El-Deen Zaghoul M.H., El-Sayed O. Acute sporadic hepatitis E in children: diagnostic relevance of specific immunoglobulin M and immunoglobulin G compared with nested reverse transcriptase PCR // FEMS Immunol. Med. Microbiol.–2006.–Vol. 48.–P. 16–20.
2. Lin C.C., Wu J.C., Chang T.T., Chang W.Y., Yu M.L., Jam A.W., Wang S.C., Huang Y.H., Chang F.Y., Lee S.D. Diagnostic value of immunoglobulin G (IgG) and IgM anti-hepatitis E virus (HEV) tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic // J. Clin. Microbiol.–2000.–Vol. 38.–P. 3915–3918.
3. Jothikumar N., Cromeans T.L., Robertson B.H., Meng X.J., Hill V.R. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus // J. Virol. Methods.–2006.–Vol. 131.–P. 65–71.
4. Aalto S.M., Linnavuori K., Peltola H., Vuori E., Weissbrich B., Schubert J., Hedman L., Hedman K. Immunoreactivation of Epstein-Barrvirus due to cytomegalovirus primary infection // J. Med. Virol.–1998.–Vol. 56.–P. 186–191.
5. Castaneda-Ibarra F., Ruiz-Maya L., Campos-Rodriguez R., Garcia Latorre E. Polyclonal activation of B lymphocytes in patients with amoebic hepatic abscess // Arch. Investig. Med.–1991.–Vol. 22.–P. 13–17.
6. Morgan-Capner P., Tedder R.S., Mace J.E. Reactivity for rubella-specific IgM in sera from patients with infectious mononucleosis // J. Hyg. Camb.–1983.–V. 90.–P. 407–413.
7. Nobutoki, T., Hori H., Higashigawa M., Azuma E., Sakurai M., Yoshi-zumi T., Nunoue T. A case of prolonged human parvovirus B19DNAemia associated with polyclonal B-cell activation // Acta Paediatr. Jpn.–1996.–Vol. 38.–P. 348–351.
8. Chargelegue D., Colvin B.T., O'Toole C.M. A 7-year analysis of anti-Gag (p17 and p24) antibodies in HIV-1-seropositive patients with haemophilia: immunoglobulin G titre and avidity are early predictors of clinical course // AIDS.–1993.–Vol. 7.–P. 87–90.
9. Grangeot-Keros L., Mayaux M.J., Lebon P., Freymuth F., Eugene G., Strieker R., Dussaix E. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women // J. Infect. Dis.–1997.–Vol. 175.–P. 944–946.
10. Hedman K., Rousseau S.A. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella // J. Med. Virol.–1989.–Vol. 27.–P. 288–292.
11. Thomas H.I., Wilson S., O'Toole C.M., Lister C. M., Saeed A. M., Watkins R.P., Morgan-Capner P. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 // Clin. Exp. Immunol.–1996.–Vol. 103.–P. 185–191.
12. Shepherd S.J., Kean J., Hutchinson S.J., Cameron S.O., Goldberg D.J., Carman W.F., Gunson R.N., Aitken C. A hepatitis C avidity test for determining recent and past infections in both plasma and dried blood spots // J. Clin. Virol.–2013.–Vol. 57.–P. 29–35.
13. Roque-Afonso A.M., Mackiewicz V., Dussaix E. Detection of immunoglobulin M antibody to hepatitis A virus in patients without acute hepatitis A: the usefulness of specific immunoglobulin G avidity // Clin. Infect. Dis.–2006.–Vol. 42.–P. 887–888.
14. Labrique A., Kuniholm M.H., Nelson K. The global impact of hepatitis E: new horizons for an emerging virus / In Scheld W.M., Grayson M.L., Hughes J.M. (ed), Emerging infections, 9th ed. ASM Press, Washington, DC, 2010.–P. 53–93.
15. Bigaillon C., Tesse S., Lagathu G., Nicand E. Use of hepatitis E IgG avidity for diagnosis of hepatitis E infection // J. Virological Methods.–2010.–Vol. 164.–P. 127–130.
16. Потемкин И.А., Малинникова Е.Ю., Дьяррасуба А., Мохаммед А.М.Е., Щибрик Е.В., Поляков А.Д. Обнаружение антител к вирусу гепатита Е среди жителей Белгородской области // Современные проблемы науки и образования.–2014.–№ 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12499>

Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

УРОВНИ ЭНДЕМИЧНОСТИ ГЕПАТИТА E *



ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ E В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ РФ ЗА 2013-2014 гг **

"Название округа"	январь—декабрь 2014						январь—декабрь 2013						рост, снижение		
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	110	0,08	6	0,02	5	0,02	92	0,06	4	0,02	4	0,02			
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	77	0,20	3	0,05	3	0,06	70	0,18	3	0,05	3	0,06	7 сл.	–	–
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	5	0,04	0	0,00	0	0,00	6	0,04	0	0,00	0	0,00	-1 сл.	–	–
ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	2	0,01	0	0,00	0	0,00	2	0,01	1	0,04	1	0,05	–	-1 сл.	-1 сл.
СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	–	–	–
ПРИВОЛЖСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	8	0,03	0	0,00	0	0,00	3	0,01	0	0,00	0	0,00	5 сл.	–	–
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	10	0,08	2	0,08	2	0,10	4	0,03	0	0,00	0	0,00	6 сл.	2 сл.	2 сл.
СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	8	0,04	1	0,03	0	0,00	7	0,04	0	0,00	0	0,00	1 сл.	1 сл.	–
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	–	–	–

* Данные CDC (Centers for Disease Control), США <http://www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq.htm>

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

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь—декабрь 2014 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2014						январь—декабрь 2013						рост, снижение		
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
Брюшной тиф	12	0,01	1	0,00	0	0,00	69	0,05	4	0,02	3	0,01			
Другие сальмонеллезные инфекции	41646	29,08	19965	74,73	19014	84,46	48101	33,65	22788	86,37	21766	98,99	-13.6 %	-13.5 %	-14.7 %
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	10744	7,50	6456	24,17	6115	27,16	11897	8,32	6920	26,23	6540	29,74	-9.8 %	-7.9 %	-8.7 %
Другие острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	223316	155,9	183837	688,1	180557	802,0	219722	153,7	179340	679,7	176126	801,0	1.5 %	1.2 %	0.1 %
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	517163	361,1	325083	1216,8	309893	1376,6	510626	357,2	319752	1211,9	305733	1390,4	1.1 %	0.4 %	-1.0 %
Острый паралитический полиомиелит	5	0,00	5	0,02	5	0,02	6	0,00	6	0,02	6	0,03	-1 сл.	-1 сл.	-1 сл.
Острые вялые параличи	273	0,19	273	1,02	272	1,21	330	0,23	329	1,25	327	1,49	-17.4 %	-18.1 %	-18.8 %
Энтеровирусные инфекции	9211	6,43	8300	31,07	8024	35,64	16101	11,26	14561	55,19	13829	62,89	-42.9 %	-43.7 %	-43.3 %
из них энтеровирусный менингит	3212	2,24	2797	10,47	2630	11,68	7176	5,02	6279	23,80	5825	26,49	-2.2 раз	-2.3 раз	-2.3 раз
Острые вирусные гепатиты всего	15000	10,47	3392	12,70	2847	12,65	12745	8,92	3502	13,27	2915	13,26	17.5 %	-4.3 %	-4.6 %
из них: острый гепатит А	10415	7,27	3219	12,05	2729	12,12	8261	5,78	3341	12,66	2794	12,71	25.9 %	-4.8 %	-4.6 %
острый гепатит В	1822	1,27	25	0,09	15	0,07	1904	1,33	22	0,08	18	0,08	-4.5 %	3 сл.	-3 сл.
острый гепатит С	2216	1,55	81	0,30	54	0,24	2097	1,47	83	0,31	59	0,27	5.5 %	-2 сл.	-5 сл.
острый гепатит Е	110	0,08	6	0,02	5	0,02	92	0,06	4	0,02	4	0,02	19.4 %	2 сл.	1 сл.
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) всего	74004	51,68	812	3,04	535	2,38	73570	51,46	761	2,88	477	2,17	0.4 %	5.4 %	9.5 %
из них: хронический вирусный гепатит В	16123	11,26	148	0,55	60	0,27	16738	11,71	192	0,73	85	0,39	-3.8 %	-23.9 %	-31.1 %
хронический вирусный гепатит С	57197	39,94	644	2,41	460	2,04	56123	39,26	555	2,10	384	1,75	1.7 %	14.6 %	17.0 %
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	22889	15,98	279	1,04	157	0,70	25880	18,10	310	1,17	173	0,79	-11.7 %	-11.1 %	-11.4 %
Дифтерия	2	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,00	1	0,00	0	0,00	-	-1 сл.	-
Коклюш	4678	3,27	4500	16,84	4369	19,41	4521	3,16	4365	16,54	4231	19,24	3.3 %	1.8 %	0.9 %
Корь	4690	3,28	2269	8,49	2060	9,15	2323	1,62	1032	3,91	938	4,27	2.0 раз	2.2 раз	2.1 раз
Краснуха	54	0,04	14	0,05	12	0,05	172	0,12	21	0,08	13	0,06	-3.2 раз	-7 сл.	-1 сл.
Паротит эпидемический	254	0,18	111	0,42	103	0,46	283	0,20	139	0,53	114	0,52	-10.4 %	-21.1 %	-11.8 %
Менингококковая инфекция	991	0,69	692	2,59	654	2,91	1284	0,90	856	3,24	817	3,72	-22.9 %	-20.2 %	-21.8 %
из нее генерализованные формы	866	0,60	622	2,33	593	2,63	1130	0,79	795	3,01	760	3,46	-23.5 %	-22.7 %	-23.8 %
Ветряная оспа	925097	646,0	869950	3256,3	843178	3745,4	798752	556,7	750968	2846,2	726275	3303,0	15.6 %	14.4 %	13.4 %
Туляремия	96	0,07	17	0,06	15	0,07	1063	0,74	171	0,65	150	0,68	-11.1 раз	-10.2 раз	-10.2 раз
Сибирская язва	7	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,00	0	0,00	0	0,00	5 сл.	-	-
Бруцеллез, впервые выявленный	368	0,26	27	0,10	19	0,08	341	0,24	20	0,08	12	0,05	7.7 %	7 сл.	7 сл.

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2014						январь—декабрь 2013						рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими и вирусные геморрагические лихорадки	11619	8,11	403	1,51	217	0,96	4781	3,34	135	0,51	67	0,30				2.4 раз	2.9 раз
из них: лихорадка Западного Нила	27	0,02	6	0,02	5	0,02	209	0,15	16	0,06	14	0,06	-7.8 раз	-2.7 раз	-9 сл.		
Крымская геморрагическая лихорадка	91	0,06	3	0,01	1	0,00	80	0,06	2	0,01	2	0,01	13.6 %	1 сл.	-1 сл.		
геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	11395	7,96	391	1,46	209	0,93	4320	3,02	110	0,42	47	0,21	2.6 раз	3.5 раз	4.3 раз		
Клещевой вирусный энцефалит	1984	1,39	259	0,97	217	0,96	2255	1,58	266	1,01	222	1,01	-12.2 %	-7 сл.	-5 сл.		
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	6375	4,45	688	2,58	619	2,75	5715	4,00	602	2,28	546	2,48	11.4 %	12.9 %	10.7 %		
Псевдотуберкулез	1339	0,94	899	3,37	840	3,73	1132	0,79	758	2,87	705	3,21	18.1 %	17.1 %	16.4 %		
Лептоспироз	257	0,18	12	0,04	9	0,04	255	0,18	13	0,05	5	0,02	2 сл.	-1 сл.	4 сл.		
Бешенство	3	0,00	1	0,00	1	0,00	6	0,00	0	0,00	0	0,00	-3 сл.	1 сл.	1 сл.		
Укусы, ослюнения, оцарапывания животными	366030	255,6	108436	405,9	95716	425,2	379885	265,7	110400	418,4	97583	443,8	-3.8 %	-3.0 %	-4.2 %		
Укусы клещами	429800	300,1	103400	387,0	93941	417,3	395359	276,6	100356	380,4	89598	407,5	8.5 %	1.8 %	2.4 %		
Риккетсиозы	2296	1,60	556	2,08	523	2,32	2338	1,64	557	2,11	518	2,36	-2.0 %	-1 сл.	5 сл.		
из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-	-		
болезнь Брилла	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,00	0	0,00	0	0,00	-2 сл.	-	-		
лихорадка Ку	34	0,02	6	0,02	5	0,02	171	0,12	35	0,13	30	0,14	-5.0 раз	-5.9 раз	-6.1 раз		
сибирский клещевой тиф	1653	1,15	445	1,67	422	1,87	1567	1,10	408	1,55	379	1,72	75.3 %	7.7 %	8.8 %		
астраханская пятнистая лихорадка	295	0,21	50	0,19	47	0,21	397	0,28	86	0,33	82	0,37	-25.8 %	-42.6 %	-44.0 %		
гранулоцитарный анаплазмоз человека	258	0,18	47	0,18	42	0,19	169	0,12	22	0,08	21	0,10	1.5 раз	2.1 раз	2.0 раз		
моноцитарный эрлихиоз человека	54	0,04	8	0,03	7	0,03	22	0,02	4	0,02	4	0,02	2.5 раз	4 сл.	3 сл.		
Педикулез	275740	192,6	54308	203,3	51036	226,7	257707	180,3	52911	200,5	49583	225,5	6.8 %	1.4 %	0.5 %		
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	78125	54,56	4114	15,40	3012	13,38	83545	58,44	4509	17,09	3251	14,79	-6.6 %	-9.9 %	-9.5 %		
из него туберкулез органов дыхания	75262	52,56	3827	14,32	2769	12,30	80632	56,40	4161	15,77	2958	13,45	-6.8 %	-9.2 %	-8.6 %		
из него бациллярные формы	32338	22,58	317	1,19	115	0,51	33866	23,69	386	1,46	137	0,62	-4.7 %	-18.9 %	-18.0 %		
Сифилис (впервые выявленный) все формы	35615	24,87	780	2,92	240	1,07	40532	28,35	1046	3,96	316	1,44	-12.3 %	-26.4 %	-25.8 %		
Гонококковая инфекция	33499	23,39	989	3,70	181	0,80	42282	29,58	1169	4,43	151	0,69	-20.9 %	-16.4 %	17.1 %		
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	76230	53,23	1141	4,27	846	3,76	67366	47,12	961	3,64	743	3,38	13.0 %	17.3 %	11.2 %		
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	28156985	19662,5	20794646	77836,3	19299096	85727,4	30416912	21276,4	21792739	82596,5	20108654	91452,1	-7.6 %	-5.8 %	-6.3 %		
Грипп	12836	8,96	5925	22,18	5405	24,01	100642	70,40	38416	145,6	34099	155,1	-7.9 раз	-6.6 раз	-6.5 раз		
Пневмония (внебольничная)	507031	354,1	181313	678,7	171604	762,3	557379	389,9	190711	722,8	176093	800,9	-9.2 %	-6.1 %	-4.8 %		
Малярия впервые выявленная	94	0,07	3	0,01	3	0,01	95	0,07	3	0,01	2	0,01	-1 сл.	-	1 сл.		
Трихинеллез	94	0,07	28	0,10	13	0,06	32	0,02	5	0,02	3	0,01	2.9 раз	5.5 раз	4.2 раз		
Поствакцинальные осложнения	232	0,16	215	0,80	214	0,95	332	0,23	279	1,06	276	1,26	-30.2 %	-23.9 %	-24.3 %		

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

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях*
(за январь—март 2015 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь—март 2015						январь—март 2014						рост, снижение		
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
Брюшной тиф	8	0,01	–	0,00	–	0,00	3	0,00	–	0,00	–	0,00	5 сл.	–	–
Другие сальмонеллезные инфекции	6539	4,48	3483	12,64	3333	14,21	8003	5,59	4166	15,59	3985	17,70	-19,8 %	-19,0 %	-19,7 %
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	1720	1,18	971	3,52	919	3,92	2016	1,41	1135	4,25	1061	4,71	-16,2 %	-17,1 %	-16,9 %
Другие острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	74387	51,00	64078	232,52	63183	269,35	68513	47,84	58493	218,94	57621	255,95	6,6 %	6,2 %	5,2 %
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	125743	86,21	83127	301,64	79693	339,73	134875	94,19	89273	334,16	85477	379,69	-8,5 %	-9,7 %	-10,5 %
Острый паралитический полиомиелит	–	0,00	–	0,00	–	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	-1 сл.	-1 сл.	-1 сл.
Острые вялые параличи	21	0,01	21	0,08	21	0,09	23	0,02	23	0,09	23	0,10	-2 сл.	-2 сл.	-2 сл.
Энтеровирусные инфекции	205	0,14	174	0,63	172	0,73	465	0,32	402	1,50	386	1,71	-2,3 раз	-2,4 раз	-2,3 раз
из них энтеровирусный менингит	42	0,03	30	0,11	29	0,12	201	0,14	165	0,62	155	0,69	-4,9 раз	-5,7 раз	-5,6 раз
Острые вирусные гепатиты всего	2889	1,98	686	2,49	583	2,49	4490	3,14	974	3,65	807	3,58	-36,8 %	-31,7 %	-30,7 %
из них: острый гепатит А	1788	1,23	653	2,37	560	2,39	3306	2,31	923	3,45	777	3,45	-46,9 %	-31,4 %	-30,8 %
острый гепатит В	435	0,30	1	0,00	1	0,00	453	0,32	8	0,03	5	0,02	-5,7 %	-7 сл.	-4 сл.
острый гепатит С	532	0,36	16	0,06	10	0,04	589	0,41	27	0,10	16	0,07	-11,3 %	-42,6 %	-6 сл.
острый гепатит Е	24	0,02	–	0,00	–	0,00	32	0,02	–	0,00	–	0,00	-8 сл.	–	–
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) всего	18977	13,01	198	0,72	115	0,49	20473	14,30	252	0,94	160	0,71	-9,0 %	-23,8 %	-31,0 %
из них: хронический вирусный гепатит В	4034	2,77	46	0,17	15	0,06	4454	3,11	50	0,19	19	0,08	-11,1 %	-4 сл.	-4 сл.
хронический вирусный гепатит С	14796	10,14	147	0,53	95	0,40	15802	11,03	196	0,73	135	0,60	-8,1 %	-27,3 %	-32,5 %
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	5321	3,65	66	0,24	32	0,14	5998	4,19	73	0,27	44	0,20	-12,9 %	-7 сл.	-30,2 %
Дифтерия	2	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	–	0,00	–	0,00	1 сл.	1 сл.	1 сл.
Коклюш	1305	0,89	1259	4,57	1215	5,18	1399	0,98	1351	5,06	1301	5,78	-8,4 %	-9,7 %	-10,4 %
Корь	347	0,24	163	0,59	151	0,64	2590	1,81	1180	4,42	1063	4,72	-7,6 раз	-7,5 раз	-7,3 раз
Краснуха	10	0,01	1	0,00	1	0,00	23	0,02	3	0,01	2	0,01	-2,3 раз	-2 сл.	-1 сл.
Паротит эпидемический	55	0,04	27	0,10	23	0,10	62	0,04	37	0,14	31	0,14	-7 сл.	-29,3 %	-8 сл.
Менингококковая инфекция	319	0,22	214	0,78	207	0,88	282	0,20	195	0,73	192	0,85	11,1 %	6,4 %	3,5 %
из нее генерализованные формы	279	0,19	195	0,71	189	0,81	252	0,18	182	0,68	179	0,80	8,7 %	3,9 %	1,3 %
Ветряная оспа	290025	198,84	272944	990,41	263713	1124,21	374672	261,64	352834	1320,69	341394	1516,49	-24,0 %	-25,0 %	-25,9 %
Туляремия	4	0,00	–	0,00	–	0,00	10	0,01	3	0,01	2	0,01	-6 сл.	-3 сл.	-2 сл.
Сибирская язва	–	0,00	–	0,00	–	0,00	–	0,00	–	0,00	–	0,00	–	–	–
Бруцеллез, впервые выявленный	66	0,05	2	0,01	1	0,00	51	0,04	2	0,01	1	0,00	27,1 %	-3,1 %	-4,0 %

Наименование заболеваний	январь—март 2015						январь—март 2014						рост, снижение				
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.		
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.						
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.					
Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими и вирусные геморрагические лихорадки	2383	1,63	83	0,30	55	0,23	1032	0,72	24	0,09	12	0,05				2,3 раз	3,4 раз
из них: лихорадка Западного Нила	2	0,00	-	0,00	-	0,00	1	0,00	-	0,00	-	0,00	1 сл.	-	-		
Крымская геморрагическая лихорадка	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	-	-		
геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	2348	1,61	80	0,29	53	0,23	1008	0,70	22	0,08	11	0,05	2,3 раз	3,5 раз	4,6 раз		
Клещевой вирусный энцефалит	-	0,00	-	0,00	-	0,00	2	0,00	-	0,00	-	0,00	-2 сл.	-	-		
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	107	0,07	5	0,02	4	0,02	99	0,07	5	0,02	4	0,02	8 сл.	-3,1 %	-4,0 %		
Псевдотуберкулез	321	0,22	235	0,85	224	0,95	419	0,29	322	1,21	305	1,35	-24,8 %	-29,3 %	-29,5 %		
Лептоспироз	10	0,01	-	0,00	-	0,00	36	0,03	2	0,01	2	0,01	-3,7 раз	-2 сл.	-2 сл.		
Бешенство	-	0,00	-	0,00	-	0,00	2	0,00	1	0,00	1	0,00	-2 сл.	-1 сл.	-1 сл.		
Укусы, ослюнения, оцарапывания животными	74549	51,11	17283	62,71	14244	60,72	70228	49,04	16572	62,03	13555	60,21	4,2 %	1,1 %	0,8 %		
Укусы клещами	576	0,39	246	0,89	230	0,98	676	0,47	277	1,04	249	1,11	-16,3 %	-13,9 %	-11,4 %		
Риккетсиозы	3	0,00	-	0,00	-	0,00	8	0,01	1	0,00	-	0,00	-5 сл.	-1 сл.	-		
из них: эпидемический сыпной тиф	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	-	-		
болезнь Брилля	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	-	-		
лихорадка Ку	-	0,00	-	0,00	-	0,00	6	0,00	1	0,00	-	0,00	-6 сл.	-1 сл.	-		
сибирский клещевой тиф	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	-	-		
астраханская пятнистая лихорадка	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	-	-		
гранулоцитарный анаплазмоз человека	1	0,00	-	0,00	-	0,00	1	0,00	-	0,00	-	0,00	-1,8 %	-	-		
моноцитарный эрлихиоз человека	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	-	-		
Педикулез	57245	39,25	16881	61,25	15982	68,13	62778	43,84	15550	58,21	14638	65,02	-10,5 %	5,2 %	4,8 %		
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	18809	12,90	997	3,62	708	3,02	19036	13,29	1040	3,89	738	3,28	-3,0 %	-7,1 %	-7,9 %		
из него туберкулез органов дыхания	18186	12,47	929	3,37	651	2,78	18391	12,84	966	3,62	676	3,00	-2,9 %	-6,8 %	-7,6 %		
из него бациллярные формы	7259	4,98	74	0,27	20	0,09	7085	4,95	79	0,30	24	0,11	0,6 %	-5 сл.	-4 сл.		
Сифилис (впервые выявленный) все формы	8746	6,00	140	0,51	39	0,17	9385	6,55	245	0,92	65	0,29	-8,5 %	-44,6 %	-42,4 %		
Гонококковая инфекция	7233	4,96	208	0,75	22	0,09	9181	6,41	253	0,95	31	0,14	-22,7 %	-20,3 %	-9 сл.		
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	20432	14,01	270	0,98	204	0,87	17109	11,95	268	1,00	204	0,91	17,2 %	2 сл.	-4,0 %		
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	11239248	7705,69	7919927	28738,46	7254235	30924,72	892564	6237,75	6523035	24416,32	5986597	26592,71	23,5 %	17,7 %	16,3 %		
Грипп	45719	31,35	22327	81,02	19472	83,01	7451	5,20	3329	12,46	3026	13,44	6,0 раз	6,5 раз	6,2 раз		
Пневмония (внебольничная)	157808	108,19	51635	187,36	48998	208,88	159040	111,06	63505	237,71	59726	265,31	-2,6 %	-21,2 %	-21,3 %		
Малярия впервые выявленная	12	0,01	-	0,00	-	0,00	16	0,01	-	0,00	-	0,00	-4 сл.	-	-		
Трихинеллез	8	0,01	2	0,01	2	0,01	21	0,01	5	0,02	4	0,02	-2,7 раз	-3 сл.	-2 сл.		
Поствакцинальные осложнения	36	0,02	35	0,13	34	0,14	46	0,03	41	0,15	40	0,18	-23,2 %	-6 сл.	-6 сл.		

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

Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний

Вопросы диагностики гепатита E

1/575 Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей полного генома вируса гепатита E: генетическое разнообразие, субтипы и зоонозы.

Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis.

Lu L., Li C., Hagedorn C.H.

Rev Med Virol. 2006 Jan-Feb; 16 (1):5-36.

PMID: 16175650

Проанализированы нуклеотидные последовательности 421 изолята вируса гепатита E (ВГЕ), информация о которых была получена из базы данных Genbank. Филогенетическое исследование классифицировало существование четырех основных генотипов ВГЕ. Генотип 1 является наиболее консервативным, было выявлено пять относящихся к нему субтипов. Число нуклеотидных последовательностей генотипа 2 ограничено, их можно классифицировать на два субтипа. Генотипы 3 и 4 характеризовались значительным разнообразием, и было установлено, что им принадлежат десять и семь субтипов, соответственно. Географически, генотип 1, был выделен в тропических и нескольких субтропических странах Азии и Африки, а генотип 2 - в странах Мексики, Нигерии и Чада; в то время как генотип 3 был идентифицирован почти во всем мире, включая Азию, Европу, Океанию, Северную и Южную Америку. В отличие от этого, генотип 4 был выделен только в Азии. Было сделано предположение, что генотип 3 возник в западном полушарии и был завезен в некоторые азиатские страны, такие как Япония, Корея и Тайвань, а генотип 4 является автохтонным (местным, коренным) и, вероятно всего, ареал его географического распространения ограничивается Азией. Генотипы 3 и 4 были выявлены не только у свиней, но и у диких животных, таких как кабаны и олени. Кроме того, в большинстве регионов, где были зарегистрированы генотипы 3 и 4, имеющие антропонозное и зоонозное происхождение, нуклеотидные последовательности ВГЕ были высококонсервативными, что указывает на одни и те же источники инфекции. На основании различий в нуклеотидных последовательностях от пяти филогений, было предложено пять, два, десять и семь субтипов для генотипов 1, 2, 3 и 4 ВГЕ обозначать буквами в алфавитном порядке. Соответственно, в общей сложности были определены 24 субтипа (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3G, 3H, 3i, 3j, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f и 4g).

2/576 Молекулярная биология вируса гепатита E и патогенез инфекции.

Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. Chandra V., Taneja S., Kalia M., Jameel S.J. Biosci., Nov., 2008, 33:451-464.

PMID: 19208971

Вирус гепатита E (HEV, ВГЕ) представляет собой не-

большой РНК-содержащий вирус, являющийся этиологическим агентом, вызывающим гепатит E, протекающий преимущественно в острой форме. Механизм передачи инфекции - фекально-оральный, передается человеку в результате загрязнения окружающей среды, главным образом через питьевую воду. Последние исследования по выделению ВГЕ из образцов лабораторного материала от разных видов животных свидетельствуют также о зоонозном пути передачи инфекции. Отсутствие экспериментальных моделей инфекции на мелких лабораторных животных и эффективных технологий для получения культуры клеток препятствует вирусологическим исследованиям для понимания механизма репликации вируса и патогенеза болезни. Вакцина против ВГЕ-инфекции успешно прошла клинические испытания, а диагностические тесты являются доступными в настоящее время. В данном обзоре описывается эпидемиология, клиника, патогенез, молекулярно-вирусологические особенности и ответ организма на ВГЕ-инфекцию. Обобщены современные литературные данные, опубликованные в последнее десятилетие.

3/577 Профиль маркеров острой инфекции при спорадическом гепатите E.

Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. Huang S., Zhang X., Jiang H., Yan Q., Ai X., Wang Y., Cai J., Jiang L., Wu T., Wang Z., Guan L., Shih J. W., Ng M.H., Zhu F., Zhang J., Xia N.

PLoS One. 2010; 5(10): e13560.

PMID: 21042408

PMCID: PMC 2958841

Лабораторная диагностика острой инфекции, вызванной вирусом гепатита E (ВГЕ, HEV), обычно основана на обнаружении РНК ВГЕ, выявлении IgM и/или увеличении титра IgG в парных сыворотках. Однако профиль серологических маркеров инфицирования, определяемый у пациентов в момент обращения, изучен недостаточно хорошо. Для уточнения причин ошибочной диагностики спорадического гепатита E при проведении первичной лабораторной диагностики, исследовали 271 образец сыворотки крови, полученных от больных острым спорадическим гепатитом E; определяли маркеры и анализировали динамику каждого маркера острой инфекции на протяжении всего периода болезни. В 91 случае диагноз гепатита E был подтвержден на основании результатов обнаружения РНК ВГЕ, IgM или IgG с увеличением титра антител в парных сыворотках в 4 и более раз. В 21 (23,1%) случае результаты исследований на гепатит E были ложнонегативными по уровню вирусной РНК и в 40 (44,0%) случаях - по повышению титра IgG, в связи с тем, что появление этих маркеров ограничено острой фазой инфекции - вирусная нагрузка уже снизилась до неопределяемого уровня, а уровень антител достиг максимума на момент обследо-

дования пациентов. IgM были обнаружены в 82 случаях (90,1%). Антитела класса IgM являются наиболее распространенными среди трех маркеров, потому что эти антитела сохраняются до периода выздоровления. В девяти случаях при исследовании IgM-отрицательных образцов сывороток крови были обнаружены IgG, и в одном случае одновременно с IgG была обнаружена вирусная РНК; во всех девяти случаях выявлены высокоавидные IgG в остром периоде, что свидетельствовало о повторном заражении (реинфекции). Таким образом, оказалось практически невозможным определить истинный серологический профиль маркеров спорадического гепатита Е. Тем не менее, для его диагностики было предложено определение комбинации всех трех маркеров острого гепатита Е.

4/578 Клиническая характеристика гепатита Е в "неэндемичной" популяции

Clinical characteristics of hepatitis E in a "Non-Endemic" population.

Turner J., Godkin A., Neville P., Kingham J., Ch'ng C.L. J Med Virol. 2010, Nov; 82(11):1899-1902. PMID: 20872716

ВГЕ является РНК-содержащим вирусом с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи. Традиционно в странах Западной Европы ВГЕ-инфекция ассоциируется с поездками в эндемичные регионы, однако в Англии регистрируется все больше завозных случаев инфекции. Авторы проводили мониторинг пациентов с завозной острой ВГЕ-инфекцией, выявленных в Южном Уэльсе в 25-ти месячный период, с целью характеристики клинической картины и эпидемиологии заболевания в данной группе пациентов. Были выявлены и проспективно наблюдались 24 пациента с автохтонной ВГЕ-инфекцией. Соотношение мужчин/женщин составило 3:1, средний возраст пациентов - 65,5 лет. У пациентов наблюдали выраженный желтушный гепатит (средний пик билирубина 139 мкмоль/л, АСТ-1,973 МЕ/л и АЛТ-2,021 МЕ/л), нормализация функции печени происходила в среднем через 7 недель. У всех пациентов, позитивных по РНК ВГЕ, был определен 3 генотип вируса. 46% пациентов были госпитализированы в зимние месяцы. Смертность составила 4,2%, что сходно с показателями в эндемичных странах.

Заключение. ВГЕ приводит к развитию тяжелого и иногда смертельного заболевания. В настоящее время тестирование на ВГЕ рекомендовано для всех пациентов с острым гепатитом неясной этиологии.

5/579 Гепатит Е у беременных. Современное состояние проблемы.

Солонин С.А., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И.

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии - 2010. - N 3. - С.33-37.

Анализ результатов базы MEDLINE за 1980-2009 гг. показал, что патогенез заболевания недостаточно изучен, до конца не выяснены причины высокой летальности среди беременных на поздних сроках беременности. Однако в ряде исследований, проведенных по системе "случай-контроль", показано, что смертность от ВГЕ-инфекции может не зависеть ни от сроков беременности, ни от причины, ее вызвавших.

Гепатит Е (ГЕ), по данным ВОЗ, является наиболее ча-

сто встречающимся острым вирусным гепатитом среди взрослого населения в гиперэндемичных регионах тропического и субтропического пояса.

Вирус ГЕ (ВГЕ) выделен в этиологически самостоятельный тип возбудителя лишь в 1980-х годах. Важным этапом в выделении ГЕ в качестве самостоятельной нозологической единицы явился пересмотр этиологии широко известной водной эпидемии вирусного гепатита в Нью-Дели (Индия) в 1955-1956 гг. [Viswanathan R., 1957].

Данную эпидемию, охватившую более 29 000 человек, расценили как вспышку гепатита А (ГА). Позднее D.C. Wong и соавт. [Wong D. et al., 1980] доказали, что возникновение этой вспышки не было связано с ВГА. Однако уже тогда обратили внимание на несвойственную вирусу ГА (ВГА) клинико-эпидемиологическую характеристику заболевания - преимущественное вовлечение взрослого населения, имевшего антитела к ВГА IgG, незначительную очаговость в семьях больных, а также избирательную тяжесть течения инфекции у беременных.

Клиническая картина гепатита Е

Клиническая картина тяжелых форм ГЕ у беременных проявляется симптомами печеночной недостаточности разной степени выраженности. Достаточно часто заболевание протекает по фульминантному типу с быстрым развитием массивного некроза печени и гепатоцеребральной недостаточности.

Особенностью фульминантного варианта ГЕ считают более частое диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), характеризующееся желудочно-кишечными, легочными, носовыми кровотечениями разной интенсивности.

Гепатоцеребральная недостаточность манифестирует быстрым нарастанием интоксикации, появлением признаков прекомы, переходящей в кому. Реальна угроза послеродового маточного кровотечения.

Для тяжелого течения ГЕ у беременных характерен усиленный гемолиз, сопровождающийся рано возникающей гемоглобинурией, которая приводит к повреждению почечных канальцев с развитием прогрессирующей острой почечной недостаточности и энцефалопатии [Khuroo M., Rustgi V., Dawson G. et al., 1994].

При фульминантной форме ВГЕ в ткани печени обнаруживаются РНК ВГЕ и антиген ВГЕ [Lau J., Sallie R., Fang J. et al., 1995].

Общей особенностью всех вирусных гепатитов, протекающих на фоне беременности, является повышенная частота и выраженность холестатических проявлений: зуд кожи, более интенсивная желтуха, повышенный уровень активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гиперхолестеринемия, гиперлиппротеинемия.

Выраженность холестаза определяется сочетанием функциональных изменений желчевыводящей функции печени во время беременности с аутологическим повреждением гепатоцитов в процессе инфекции.

Патоморфологическая картина ГЕ не имеет специфических черт. При ГЕ, протекающем с печеночной недостаточностью, обнаруживаются сливные некрозы с полным нарушением структуры ткани печени.

Течение гепатита Е у беременных

Избирательная тяжесть течения болезни с угрозой летального исхода у беременных в третьем триместре беременности - одна из основных особенностей ГЕ, отличающая его от всех других вирусных гепатитов.

Во время эпидемии в Нью-Дели высокая летальность регистрировалась исключительно среди беременных и составляла 10,5% [Wong D., Purcell R., Sreenivasan M. et al., 1980]. Аналогичные данные были получены и при вспышках ГЕ в других регионах. Летальность среди беременных достигала 13-21% [Aggarwall R., 2007; De Cock K. et al., 1987; Kane M., et al., 1984], составляя в некоторых случаях 80% [Mamun-Al-Mahtab, 2009]. Летальность среди других групп заболевших не превышала 3-4% [Favorov M., 1996; Mushahwar I., 2008; Turner J., Green J., 2008]. Исследования, проведенные Н. Devarbhavi и соавт. [Devarbhavi N. et al., 2008] при изучении течения заболевания у 41 беременной с диагнозом ГЕ, напротив, установили низкую смертность среди беременных (7,5%).

Известно, что ГЕ опасен в поздние сроки беременности. Отмечено, что с каждым триместром тяжесть течения болезни нарастает [Шехтман М.М., 2004]. Опасность неблагоприятного исхода ВГЕ сохраняется и в раннем послеродовом периоде, особенно в первые три дня после родов [Фарбер Н.А. и соавт., 1990].

При развитии ГЕ у беременных регистрируется повышенная, по сравнению с другими гепатитами, частота тяжелых и фульминантных форм заболевания. S.P. Jaiswal и соавт. [Jaiswal S.P. et al., 2001], а также V. Bhatia и соавт. [Bhatia V. et al., 2008], при исследовании 127 и 249 беременных показали, что смертность среди беременных и среди групп сравнения была одинаковой и не зависела ни от триместра заболевания, ни от причины, ее вызвавшей.

При тяжелом течении ГЕ часто происходит самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш или преждевременные роды), как правило, сопровождающееся резким ухудшением состояния женщины. Установлена прямая корреляция частоты выкидышей и появления признаков фульминантного течения гепатита. ГЕ и беременность оказывают взаимоотягощающее влияние. У беременных с тяжелым течением гепатита вероятность выживания плода и рождения полноценного ребенка в значительной мере снижена.

Даже при доношенной беременности часть детей погибают в пре- и интранатальный период. Из детей, родившихся живыми, примерно половина умирают в течение первого месяца жизни [Khuroo M. et al., 2009].

Тяжесть течения вирусного гепатита обычно нарастает с увеличением срока беременности. Исходы заболеваний у этой категории больных почти не отличаются от исходов гепатитов, регистрируемых у небеременных. При остром гепатите у беременных часто спонтанно прерывается беременность. Причем в большинстве случаев выкидыш или преждевременные роды наступают в разгар болезни и связаны с интоксикацией. Прерывание беременности приводит к резкому утяжелению болезни, поэтому искусственное прерывание беременности в острый период инфекции противопоказано.

Младенческая смертность зависит от степени доношенности ребенка. Установлено, что недоношенные дети,

родившиеся от матерей, больных острым гепатитом В, погибают в два раза чаще, чем доношенные.

У детей, родившихся от матерей, больных вирусными гепатитами, чаще регистрируются сопутствующие гнойно-воспалительные заболевания [Балаян М.С., Михайлов М.И., 1999].

Летальность среди беременных при гепатите Е и ее причины.

В настоящее время причины высокой летальности при инфицировании ВГЕ в третьем триместре беременности окончательно не выяснены. Существует ряд гипотез, позволяющих это объяснить. Одна из них построена на следующих рассуждениях.

Вследствие инфицирования ВГЕ синусоидальные клетки, в частности клетки Купфера, не способны защищать гепатоциты от действия эндотоксинов, выделяемых грамотрицательной флорой кишечника. Повреждение гепатоцитов, по-видимому, обусловлено иммунопатологическими реакциями [Purcell R., Ticehurst J.R., 1997].

Согласно второй гипотезе причиной высокой смертности у беременных является развитие эклампсии в результате повреждения почечной ткани при размножении ВГЕ. L.V.S. Asher и соавт. [Asher L., et al., 1997], проведя исследования, описали острый тубулярный некроз с фокальными геморрагиями в почечной ткани *Macaça fascicularis* (супнос). Так как макаки рода *супнос* являются адекватной экспериментальной моделью для изучения ГЕ, авторы предположили, что аналогичные изменения происходят и в почечной ткани у беременных [Asher L., et al., 1997].

Сегодня известно, что важнейшим фактором защиты плода является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода отцовского происхождения, обусловленная различными механизмами. Эта толерантность вызвана рядом факторов. Большую роль играют гормоны и специфические белки плаценты. Выраженными иммунодепрессивными свойствами обладают хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген.

Наряду с этими гормонами известную роль иммуносупрессии выполняют также глюкокортикоиды, прогестерон и эстрогены, которые в возрастающем количестве вырабатываются плацентой на протяжении беременности.

Прогестерон и кортизол способны подавлять клеточный иммунитет. Доказано, что эстрогены и прогестерон обладают свойствами физиологических иммуносупрессоров, причем прогестерон поддерживает локальную иммуносупрессию в плаценте, избирательно блокируя Т-лимфоциты [Савельева Г.М. и соавт., 2000].

Стероидные гормоны влияют на репликацию ВГЕ и усиливают ее [Tibbets T. et al., 1999]. Кроме гормонов, подавлению реакций иммунитета материнского организма способствуют альфа-фетопротеин (белок, продуцируемый эмбриональными клетками печени), а также некоторые белки плаценты - альфа-2-гликопротеин и трофобластический гликопротеин.

Эти белки при взаимодействии с хорионическим гонадотропином и плацентарным лактогеном создают зону биологической защиты фетоплацентарного комплекса от действия клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери.

При физиологическом развитии беременности гумо-

ральное звено иммунитета, оцениваемое на основании уровня в крови иммуноглобулинов классов А, М и G (IgA, IgM, IgG), существенно не изменяется, за исключением концентрации IgG, которая в конце беременности несколько снижается в результате перехода IgG через плаценту к плоду.

Не претерпевает значительных изменений во время беременности и система комплемента. Во время беременности соотношение Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров существенно не меняется, хотя абсолютное количество этих клеток подвержено определенным колебаниям [Jilani N. et al., 2007].

Исследования, проведенные N. Jilani и соавт. [Jilani N. et al., 2007], а также R. Pal и соавт. [Pal R. et al., 2005] при оценке интерферонового статуса больных, выявили достоверное нарушение субпопуляционного соотношения Т-лимфоцитов - Th-1 и Th-2 типа - в пользу преобладания Th2, что отражает наличие персистирующего воспалительного ответа и является патогенетическим признаком неадекватности функционирования иммунной системы.

Большинство ученых сходятся во мнении, что именно иммунологические изменения в организме беременной женщины и действие ВГЕ являются причиной развития печеночной недостаточности.

Изучение роли транскрипционных факторов NF- κ B p65 и NF- κ B p50, определяемых в биоптатах печени беременных, умерших от фульминантного ГЕ, которые были проведены В.К. Prusty и соавт., 2007 [Prusty V. et al., 2007], выявили высокий уровень экспрессии NF- κ B p50, а также минимальную экспрессию или полное отсутствие фактора NF- κ B p65. Предполагают тем самым, что нарушениями в регуляции NF- κ B вызываются изменения в функционировании иммунной системы, тяжелые повреждения в печени, приводящие к гибели больной. Однако являются ли снижение клеточно-опосредованного иммунитета и влияние транскрипционных факторов NF- κ B причиной повышенной смертности среди беременных с ГЕ, до сих пор остается неизвестным.

По мнению ряда авторов, немаловажное значение на тяжесть течения заболевания влияет генотип, а также субтип ВГЕ. В настоящее время по предложению Y. Wang и соавт. [Wang Y. et al., 1999] выделяют четыре генотипа ВГЕ (1, 2, 3, 4) и 24 субтипа вируса (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f и 4g) [Lu L., Hagedorn C., 2006].

Установлено, что на эндемичных по заболеваемости ГЕ территориях течение заболевания, его исход зависят от генотипа и субтипа ВГЕ. Так, исследования, проведенные в Южной Индии [Rasheeda S., Navaneethan U., 2008] и Египте [Stoszek S. et al., 2006], выявили низкую смертность среди беременных от ГЕ I генотипа субтипа 1A (3,4%).

Аналогичные исследования в Северной Индии [Beniwal M. et al., 2003; Singh S. et al., 2003] установили уровень смертности от генотипа I ВГЕ в 63,6% и 39,1%, соответственно. Это еще раз подчеркивает важность изучения генотипов и субтипов ВГЕ для определения прогноза тяжести и исхода заболевания [Arankalle V., Paranjape S., 1999].

В дополнение к вышеперечисленным факторам M.S. Khuroo и соавт. [Khuroo M., et al., 2004] высказали предположение, согласно которому плод влияет на тяжесть течения ВГЕ-инфекции. Но, несмотря на достижения послед-

них лет в области изучения различных аспектов этой инфекции, патогенез ВГЕ до конца не изучен.

Существующие гипотезы, которые объясняют высокую летальность у женщин в третьем триместре беременности, нуждаются в уточнении. При экспериментальном моделировании ГЕ на лабораторных животных для получения более точной информации о патогенезе ГЕ были отмечены некоторые различия в клиническом течении заболевания.

Так, инфицирование беременных самок обезьян и домашних свиней не приводило к тяжелому гепатиту и гибели плода. При экспериментальной ВГЕ-инфекции наблюдались отсутствие желтухи и умеренное повышение активности сывороточных трансаминаз.

Морфологическая картина патологических изменений в печени соответствовала минимальному воспалению и характеризовалась скоплениями лимфоидно-клеточных элементов и единичными некрозами гепатоцитов [Arankalle V. et al., 1993; Kasorndorkbua C. et al., 2003; Tsarev S.A. et al., 1995].

Дифференциальный диагноз

ГЕ у беременных следует дифференцировать с другими заболеваниями невирусной природы, вызывающими острую печеночную недостаточность в третьем триместре беременности, а именно с острой жировой печенью беременных (ОЖПБ) и внутрипеченочным холестазом беременных (ВХБ).

Острая жировая печень (синдром Шихана) у беременных характеризуется крайне тяжелым течением [Шехтман М.М., 2004]. Смертность при данном заболевании составляет от 70 до 90%. Часто за 3-4 дня до летального исхода наступают спонтанные роды мертвым ребенком [Подымова С.Д., 1998].

Однако ранняя диагностика заболевания и немедленное начало лечения позволяют снизить смертность до 20% [Шехтман М.М., 2004]. ОЖПБ относится к группе митохондриальных цитопатий. Патогенез заболевания обусловлен относительным белковым голоданием у беременных, вызванным преимущественным поступлением энергетических субстратов к развивающемуся плоду. Для данного заболевания характерно острое начало: появляются тошнота, повторная рвота и боли в животе с последующей желтухой. При биохимическом исследовании отмечаются повышенная концентрация аммиака и активности аминокислот и щелочной фосфатазы, лактацидоз, гипербилирубинемия без признаков гемолиза.

Гематологические изменения связаны с тромбоцитопенией, снижением концентрации фибриногена и увеличением протромбинового и тромбопластинового времени. Заболевание часто осложняется тяжелыми кровотечениями, хотя синдром ДВС встречается лишь в 10% случаев. ВХБ развивается в третьем триместре беременности.

Он проявляется лишь мучительным кожным зудом и умеренно выраженной желтухой. Интенсивная желтуха встречается редко. Общее состояние больных удовлетворительное, жалоб на боль нет. Заболевание связывают с повышением секреции прогестерона и других плацентарных гормонов, что тормозит выработку гонадотропных гормонов гипофиза и приводит к повышенному синтезу холестерина в печени.

В основе патогенеза ВБХ лежат нарушения желчеобразования и желчевыделения. Лечение связано с назначением антигистаминных препаратов, клофибрата, холестирамина [Подымова С.Д., 1998]. Дифференциальный диагноз фульминантного ГЕ с синдромом Шихана и внутривенным холестаазом необходим в связи с разной акушерской тактикой.

Если состояние беременной ухудшается при синдроме Шихана и ВХБ, показано прерывание беременности путем кесарева сечения или стимуляции родов. При ГЕ основной акушерской задачей является сохранение беременности и предупреждение самопроизвольного выкидыша, а также преждевременных родов.

Главный принцип тактики ведения беременности и родов в острой стадии вирусного гепатита любой этиологии - предупреждение прерывания беременности [Шехтман М.М., 2004].

Профилактика гепатита Е

В настоящее время отсутствует специфическая профилактика против ГЕ. Использование специфического иммуноглобулина (γ-глобулин), полученного из сыворотки крови переболевших ГЕ людей, не нашло широкого применения.

Вакцина против ГЕ проходит широкомасштабное испытание на здоровых людях. М. Zhang и соавт. [Zhang M. et al., 2002], а также R.H. Purcell и соавт. [Purcell R., Emerson S., 2008] опубликовали результаты экспериментальных исследований на обезьянах, свидетельствующие о безопасности и эффективности разработанной ими вакцины.

До настоящего времени отсутствуют коммерческие вакцинные препараты против ГЕ для практического применения. Многочисленные варианты вакцины находятся на различных этапах изготовления и испытания.

Профилактика ГЕ в настоящее время сводится к мероприятиям общегигиенического и санитарного характера, а именно к защите источников водоснабжения от загрязнений, постоянному обезвреживанию питьевой воды, санитарному контролю в учреждениях общественного питания, санитарному просвещению населения и т. п.

6/580 Серологическая диагностика инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е.

Serological diagnostics of hepatitis E virus infection.

Khudyakov Y., Kamili S.

Virus Res. 2011 Oct, 161(1): 84-92.

PMID: 21704091

Разработка точных диагностических тестов для выявления серологических маркеров инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е (HEV, ВГЕ) остается сложной. В течение почти 20 лет после открытия ВГЕ, был достигнут значительный прогресс в изучении антигенных характеристик белков ВГЕ, создании высокоиммунореактивных диагностических антигенов и разработке эффективных серологических тестов. Несмотря на это, есть еще много нерешенных вопросов, связанных с чувствительностью и специфичностью этих тестов при проведении клинических и эпидемиологических исследований, которые еще предстоит решать. Сложная антигенная структура, генетическая гетерогенность вируса и различные эпидемиологические закономерности гепатита Е в разных регионах

мира создают определенные трудности для совершенствования серологических методов диагностики ВГЕ-инфекции. Разработка (конструирование) рекомбинантных антигенов, особенно для использования в качестве специфических серологических маркеров для диагностики острой фазы инфекции и определения анти-ВГЕ IgG в фазе реконвалесценции, в значительной степени облегчит постановку диагноза ВГЕ-инфекции на стадиях острой, недавней и паст-инфекции.

7/581 Распространенность серологических маркеров гепатита Е среди взрослого населения Германии.

Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. Faber M.S., Wenzel J.J., Jilg W., Thamm M., Hohle M., Stark K.

Emerg Infect Dis., 2012 Oct; 18 (10):1654-1657.

PMID: 23018055

PMCID: PMC3471611

Авторы определяли распространенность антител к вирусу гепатита Е (ВГЕ) среди взрослого населения Германии. Общая частота выявления IgG к ВГЕ составила 16,8% (95% ДИ 15,6%-17,9%) и увеличивалась с возрастом, достигая максимума в возрастной группе старше 60 лет.

Заключение. Германия является эндемичной по ВГЕ страной, где риск встречи с вирусом на протяжении жизни является высоким.

8/582 Хроническая ВГЕ-инфекция у пациента с лейкемией и повышенными уровнями активности трансаминаз: описание случая.

Chronic hepatitis E virus infection in a patient with leukemia and elevated transaminases: a case report.

Gauss A., Wenzel J.J., Flechtenmacher C., Heidary Navid M., Eisenbach C., Jilg W., Stremmel W., Schnitzler P.

J Med Case Rep. 2012 Oct 2; 6(1):334.

PMID:23031738

PMCID: PMC3485110

Острая инфекция, вызываемая вирусом гепатита Е (ВГЕ), может вызывать умеренный саморазрешающийся гепатит, протекающий как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев. Последние регулярно регистрируются в развитых странах. Хроническая форма ВГЕ-инфекции не характерна и описана ранее у пациентов с иммуносупрессией, а также у ВИЧ-инфицированных лиц и у больных с гематологической онкологией. Авторы статьи приводят описание клинического наблюдения хронической ВГЕ-инфекции у мужчины 46 лет, европеоидной расы, госпитализированного в гастроэнтерологическое отделение с повышенным уровнем трансаминаз, постоянным утомлением и периодическими болями в правом подреберье в течение 6 месяцев. Несколько лет назад была диагностирована В-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкемия, пациент получал ритуксимаб, пентостатин и циклофосфамид. Диагностическое обследование позволило исключить аутоиммунное и метаболическое заболевания печени, гепатиты А-С и герпетическую инфекцию. При физикальном обследовании выявлены увеличенные подмышечные лимфатические узлы. Ультразвуковое обследование брюшной полости отклонений не выявило. ВГЕ-инфекция была диагностирована на основании выявления анти-ВГЕ, а также РНК ВГЕ с

высокой вирусной нагрузкой на протяжении как минимум 8 месяцев, что указывает на редкий случай хронической ВГЕ-инфекции. Анализ нуклеотидной последовательности выделенного изолята ВГЕ продемонстрировал его принадлежность к субгенотипу 3с и сходство с другими изолятами ВГЕ, полученными от людей и свиней, что указывает на автохтонный характер инфекции.

Заключение. Обычно ВГЕ вызывает острую инфекцию; хронический характер инфекции в описанном случае, вероятно, вызван терапией В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкемии. Дифференциальная лабораторная диагностика гепатита неясной этиологии должна включать в себя диагностику ВГЕ-инфекции.

9/583 Вирусный гепатит Е.

Аликеева Г. К., Максимов С. Л., Сафиуллина Н. Х., Сундуков А. В., Кожевникова Г. М. Максимова Р. Ф., Ющук Н. Д.

Лечащий врач, №10, 2012, С.48.

Вирусный гепатит Е - острая вирусная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется преимущественно водным путем передачи, острым циклическим течением и частым развитием острой печеночной энцефалопатии у беременных [Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2007]. Код болезни по МКБ-10: В17.2.

Этиология. Вирус гепатита Е (HEV) имеет сферическую форму, диаметр около 32 нм, геном представлен однонитевой РНК, по своим свойствам близок к калицивирусам (семейство *Caliciviridae*). Хлорсодержащие дезинфицирующие средства разрушают вирус. Вирус гепатита Е в окружающей среде менее устойчив, чем вирус гепатита А [Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2009, 2007].

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные с любой формой гепатита, как стертой, так и безжелтушной. Вирус в крови больного выявляют через 2 недели после заражения, а в фекалиях - за неделю до начала болезни и первую неделю болезни. Вирусемия продолжается около 2 недель.

Основной путь передачи заболевания - водный, чаще болеют лица мужского пола в возрасте 15-40 лет, у детей заболевание регистрируется реже. Эпидемические вспышки, чаще водные, регистрируются в странах Центральной Азии, Африки и Латинской Америки. Эндемичные страны - Боливия, Мексика, Китай, Тайвань, Индия, Туркменистан, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан. Доля гепатита Е (ГЕ) в структуре острых вирусных гепатитов (ОВГ) во время вспышек колеблется от 64,7% до 80%, в условиях спорадической заболеваемости - от 10% до 18,8%. Показатель заболеваемости ГЕ варьирует в пределах 50,9-357,0 на 100 000 населения в Индии и от 0,8% до 25% в республиках Средней Азии [Балаян М. С., 1995; Ибрагим Е-М, 2004; Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., 2007; Михайлов М. И. и соавт., 2007; Михайлов М. И. и соавт., 2005; Рахимов С.Г., 2005]. Частота обнаружения антител к вирусу ГЕ среди жителей этих регионов составляет 23,8-28,7%, а в странах с умеренным и холодным климатом частота обнаружения антител - 5,2% [Малинникова Е. Ю., Кюрегян К.К., 2010]. Доля ГЕ в структуре ОВГ составляет от 0,5% в странах Европы и до 12,6% на отдельных территориях России. Но в последние годы среди населения, проживающего не в эндемичных регионах, увеличилось

количество случаев автохтонного ГЕ (от греч. autochthon - местный), регистрируемых у коренного населения. В научной литературе представлены случаи автохтонного ГЕ в Германии, Дании, Франции, Нидерландах, Японии [Малинникова Е. Ю., Кюрегян К.К., 2010].

Исследования, проведенные в шести регионах России (Московская и Свердловская области, г. Ростов-на-Дону, Республики Тыва и Якутия, Хабаровский край) в различных возрастных группах (по 1000 и более обследованных в каждом регионе), выявили наличие антител к вирусу ГЕ (2,1-7,5%). В старших возрастных группах частота обнаружения антител к вирусу гепатита Е (анти-HEV) в некоторых регионах составляет 25-28%. Все эти данные свидетельствуют о скрытой циркуляции вируса на территории России, так как официальная регистрация ГЕ в России не проводится. Вспышка ГЕ была зарегистрирована в г. Ковров Владимирской области у 12 больных (5 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 31 до 81 года. При выяснении эпидемического анамнеза было установлено, что никто из заболевших не выезжал за пределы Владимирской области и не был в контакте с лицами, прибывшими из южных регионов, но все они употребляли некипяченую воду, в т. ч. из-под крана. Диагноз ГЕ был подтвержден также на основании клинических и лабораторных данных. У всех заболевших отсутствовали маркеры вирусных гепатитов А, В и С и инфицирование вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом, но были выявлены антитела класса IgM и IgG к вирусу гепатита Е, а также РНК вируса ГЕ. В Нижнем Новгороде показатель заболеваемости ГЕ составил 6,9 на 100 000 взрослого населения [Быстрова Т. Н. и соавт., 2010]. Вирус ГЕ обнаружен у животных (кабанов, свиней, птиц, диких крыс и т. д.), и доказана роль гепатита Е животных в возникновении острого гепатита Е у человека. Животные поддерживают циркуляцию вируса гепатита Е в природе, т. е. гепатит Е является зооантропонозной инфекцией [Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009].

К группам повышенного риска инфицирования ГЕ относятся работники животноводческих хозяйств, осуществляющие уход за свиньями, сотрудники предприятий мясоперерабатывающей промышленности, которые заняты первичной обработкой туш и работающие в убойных цехах [Быстрова Т. Н. и соавт., 2010; Михайлов М.И. и соавт., 2007; Михайлов М.И. и соавт., 2005; Солонин С. А. и соавт., 2009; Хоронжевская-Муляр И. С и соавт., 2006]. У животных (свиней, крупного рогатого скота и других) и птиц с бессимптомным течением вирусного ГЕ маркеры вируса выявляются от 0,5% до 70% [Балаян М. С., 2000; Быстрова Т. Н. и соавт., 2010; Михайлов М.И. и соавт., 2007; Солонин С. А. и соавт., 2009]. Контактным путем от человека к человеку гепатит Е передается редко, так как основной путь передачи водный, чаще болеют лица 15-29 лет, дети заболевают реже. Есть данные о передаче гепатита Е при переливании крови от бессимптомного донора с вирусемией, что может способствовать передаче инфекции парентеральным путем в эндемичных регионах. Вирус гепатита Е может передаваться от беременной плоду в III триместре беременности. Данных о передаче вируса половым путем нет. Выявлена сезонность заболеваемости гепатитом Е: подъем заболеваемости обусловлен началом или окончанием сезона дождей в Юго-Восточной Азии, а в странах Центральной Азии пик инфекции приходится на осень.

Подъемы заболеваемости в эндемичных регионах ре-

гистрируются каждые 7-8 лет. Описаны повторные случаи заболевания гепатитом E, что, возможно, связано с антигенной неоднородностью вируса гепатита E [Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009, 2007].

История и распространение. Вспышка гепатита E, документально подтвержденная, зарегистрирована в 1955 году в Индии в Нью-Дели, когда заболели около 29 тыс. человек, которые употребляли воду, загрязненную неочищенными сточными водами, несмотря на хлорирование воды. Такие же вспышки гепатита были зарегистрированы в Ахмадабаде (Индия) в 1975, 1976 гг. Все эти вспышки рассматривались как эпидемии гепатита A, однако при ретроспективном анализе сывороток переболевших пациентов (Wong D. et al., 1980) не были выявлены антитела класса IgM к вирусу гепатита A (анти-HAV-IgM) [Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009]. Учитывая эпидемиологические и клинические особенности вспышки, исключение этиологической роли вируса ГА, предположили о наличии неизвестного ранее возбудителя вирусного гепатита. Многие исследователи, занимавшиеся изучением гепатитов, не смогли обнаружить новый вирус под микроскопом. Это удалось сделать академику М. С. Балаяну из НИИ вирусологии в 1983 году, который совершил поступок самозаражения. Принимая участие в ликвидации вспышки вирусного гепатита в Туркмении, он выпил материал от больного вирусным гепатитом, на 37-й день заражения у него появилась боль в животе, тошнота, рвота, повысилась температура. На 43-й день заражения появилась желтуха. Желтушный период длился 25 дней. После появления симптомов гепатита он стал собирать материал от себя для исследования. Таким образом, был выделен новый вирус, который вызывал гепатит у лабораторных животных, был виден в электронном микроскопе и позднее был назван вирусом гепатита E.

До недавнего времени хроническое носительство вируса гепатита E исключалось, но появились данные о прогрессировании острого GE в хроническое течение и цирроз печени у больных, получавших иммунодепрессанты.

Патогенез. Патогенез изучен недостаточно. По-видимому, вирус GE обладает прямым цитопатическим действием и повреждает инфицированные гепатоциты. Особенностью GE является тяжелое течение болезни у беременных в III триместре, однако причины этого феномена не ясны. Для тяжелых форм заболевания характерен массивный некроз гепатоцитов с развитием гемолиза и острой печеночной недостаточности. Причиной смерти в этих случаях является развитие печеночной или почечной недостаточности [Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009, 2007].

Клиническая картина. Инкубационный период болезни варьирует от 15 до 45 дней, но в большинстве случаев заболевания длится около 1 месяца. В период эпидемических вспышек чаще регистрируются безжелтушные и стертые формы болезни. Желтушные формы чаще протекают в легкой форме, и для них характерна цикличность развития заболевания [Балаян М. С., 2000; Быстрова Т. Н. и соавт., 2010; Михайлов М.И., 2007; Emerson S. U. et al., 2005]. Начало болезни может быть острым и постепенным. Преджелтушный период, продолжительность которого составляет 3-5 дней, протекает по диспепсическому синдрому - тошнота, рвота, снижение аппетита, тяжесть или боль в правом подреберье различной интенсивности.

Появляется и прогрессирует слабость. Лихорадка (чаще субфебрильная) регистрируется у 10-20% больных. У 20% больных болезнь начинается с изменения цвета мочи и кала, появления желтухи. Желтушный период длится от нескольких дней до 1 месяца (в среднем 2 недели), возможно развитие холестатической формы с длительной желтухой, кожным зудом. В отличие от гепатита A с появлением желтухи состояние больных не улучшается, сохраняются диспепсические симптомы, интоксикация, боль в правом подреберье, значительное увеличение печени, увеличение селезенки. Общая продолжительность клинических проявлений заболевания около 2-3 недель. У большинства больных, при отсутствии отягощенного преморбидного фона (хронические заболевания печени), заболевание заканчивается выздоровлением. После перенесенного заболевания формируется длительно сохраняющийся постинфекционный иммунитет.

В 2011 и 2012 гг. в гепатитном отделении инфекционной клинической больницы № 2 (ИКБ № 2) г. Москва на стационарном лечении находились больные с вирусным гепатитом E. Представляем собственное наблюдение больного с вирусным гепатитом E.

Больной Р., 55 лет, поступил в стационар 21.02.2012 г. с направительным диагнозом вирусный гепатит. Заболел 12.02.12 г., когда появилась тошнота, слабость, снизился аппетит. 13.02.12 г. присоединился озноб, сохранялись тошнота, слабость, плохой аппетит. С 14.02.12 г. заметил изменение цвета мочи и кала (моча темная, кал ахоличный). 15.02.12 г. повысилась температура тела до 38,5 °С, нарушился сон (бессонница ночью и сонливость днем). 18.02.12 г. появилась желтушность кожи и склер. Направлен на госпитализацию в ИКБ № 2.

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что больной живет в отдельной квартире, контакт с инфекционными больными отрицает. За пределы г. Москва не выезжал. Воду пьет некипяченую, из-под крана.

Состояние при поступлении средней тяжести. Желтушность кожи и склер яркая. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 84 удара в 1 минуту, АД 120/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Общий анализ крови при поступлении в стационар от 22.02.12 г.: лейкоциты—8,6 x 10⁹ г/л, эритроциты—4,88 x 10¹² г/л, гемоглобин—148 г/л, палочкоядерные—1%, сегментоядерные—64%, эозинофилы—3%, лимфоциты—25%, моноциты—7%, СОЭ—5 мм/ч. Общий анализ мочи от 22.02.12 г.: удельный вес—1015, реакция рН—7,5, билирубин ++, лейкоциты—0-1 в поле зрения, эритроциты 0-1 в поле зрения. Биохимический анализ крови от 22.02.12 г.: общий белок 70 г/л, мочевины—3,8 ммоль/л, креатинин—90 мкмоль/л, билирубин—152/82 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ)—1094 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ)—204 ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ)—279 ммоль/л, холестерин—4,7 ммоль/л, глюкоза—7,8 ммоль/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)—269 ед/л. Протромбиновый индекс от 22.02.12 г.—100%. ИФА от 24.02.12 г.: HBsAg—отрицательно, Anti-HBcor-IgM—отрицательно, Anti-HAV-IgM—отрицательно, Anti-HCV—отрицательно; РНК HCV, РНК HGV от 3.03.12 г.—не обнаружено, Anti-HEV-IgM - обнаружено. УЗИ от 24.02.12 г. Умеренное увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени

и селезенки. Эхо-признаки гемангиомы правой доли печени. Эхо-признаки хронического калькулезного холецистита. Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы.

На основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных поставлен диагноз: острый вирусный гепатит E, желтушная форма, средней тяжести.

Сопутствующий диагноз: сахарный диабет инсулинозависимый, хронический калькулезный холецистит.

Больному проводилась дезинтоксикационная терапия (внутривенно солевые растворы - Хлосоль), спазмолитики, ферменты, Гептор 800 мг внутривенно, инсулин-изофан 25 ед утром и вечером подкожно, НовоРапид 10 ед утром, в обед и вечером подкожно.

Состояние больного улучшилось. Жалоб нет. Сохраняется субиктеричность кожи и склер. Печень пальпируется ниже реберной дуги на 0,5 см. Стул окрашен. Моча светлая.

Биохимический анализ крови от 9.03.12 г.: общий белок –64 г/л, мочевины–3,4 ммоль/л, креатинин–82 мкмоль/л, билирубин–72/39 мкмоль/л, АЛТ–236 ед/л, АСТ–125 ед/л, ЩФ–183 ммоль/л, глюкоза–4,5 ммоль/л, ГГТ–60 ед/л.

Больной выписан под наблюдение врача инфекционного кабинета 12.03.12 г.

У 1% больных желтушными формами вирусного ГЕ развивается фульминантный гепатит. Особенность гепатита E –тяжелое течение болезни у беременных, особенно в III триместре, а также в течение первой недели после родов. Уже в преджелтушном периоде у них выражены симптомы интоксикации, диспепсический синдром, лихорадка, боль в правом подреберье. После появления желтухи быстро нарастают симптомы печеночной энцефалопатии вплоть до развития комы. Характерными особенностями являются гемолиз, гемоглинурия, олигоанурия, а также выраженный геморрагический синдром, который обусловлен снижением активности (до 2-7% нормы) факторов гемостаза, входящих в протромбиновый комплекс (II, VII, X). Возникают массивные носовые, желудочно-кишечные, маточные и другие кровотечения, которые нередко являются непосредственной причиной смерти. Беременность чаще заканчивается внутриутробной смертью плода, выкидышем, преждевременными родами. Из родившихся живыми половина детей погибает в течение месяца. Летальность у беременных регистрируется у 10%, а в III триместре беременности–20-40%, в некоторых случаях 70% [Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009, 2007].

Диагностика. Диагноз ГЕ устанавливают на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Основанием для предположения о ГЕ являются:

- пребывание в пределах инкубационного периода в неблагополучных по ГЕ регионах;
- сведения о потенциально возможной контаминации источников водоснабжения;
- несоблюдение правил личной гигиены;
- указания о подобных случаях заболевания среди окружающих больного;
- преимущественно болеют не дети, а взрослые молодого возраста (15-40 лет);
- преобладание безжелтушных форм заболевания;
- симптомы заболевания, подобные гепатиту А;
- отсутствие улучшения состояния больного при появлении желтухи;
- выявление тяжелых форм заболевания с симптомами

печеночной энцефалопатии, чаще у беременных во второй половине беременности, раннем послеродовом периоде или у кормящих матерей;

- клинические симптомы заболевания, подобные вирусному гепатиту А;
- исключение вирусных гепатитов иной этиологии по данным отрицательных результатов исследования сыворотки крови больных на наличие маркеров острой фазы гепатитов;
- гиперферментемия (АЛТ, АСТ);
- гипербилирубинемия (преимущественно за счет связанной фракции);
- обнаружение анти-HEV-IgM методом ИФА в сыворотке крови, которые появляются в крови через 3-4 недели после заражения и исчезают через несколько месяцев;
- обнаружение методом ПЦР РНК вируса ГЕ.

Интерпретация результатов: при выявлении антител класса IgM к вирусу ГЕ методом ИФА в сыворотке крови или РНК вируса ГЕ методом ПЦР в фекалиях или сыворотке крови заболевание считается этиологически подтвержденным и подлежит обязательному учету и регистрации как острый вирусный гепатит уточненной этиологии [МР НИИЭМ, 2011]. Выявление анти-HEV-IgG рассматривается как ранее перенесенный гепатит E и является показателем иммунитета [Михайлов М.И. и соавт., 2007]. Серологическое обследование на наличие антител класса IgM к вирусу ГЕ с диагностической целью проводят по клиническим показаниям и всем лицам, поступившим в инфекционные стационары с предварительным диагнозом "вирусный гепатит".

Лечение. Необходима обязательная госпитализация в стационар беременных, родильниц в раннем послеродовом периоде и больных с тяжелым течением гепатита. Некоторые эксперты не рекомендуют госпитализацию в стационар больных с легкой и среднетяжелой формой заболевания. При вирусном ГЕ используется такой же комплекс лечебных мероприятий, как при других острых вирусных гепатитах легкой и средней степени тяжести течения. Этиотропная терапия не разработана. Больным с легкой формой заболевания назначают базисную терапию, которая включает соответствующую диету (стол № 5) и щадящий режим. Больным не рекомендуются жареные, копченые, маринованные блюда, свинина, баранина. Запрещается алкоголь. Пища должна содержать достаточное количество углеводов (каши, белый хлеб, картофель, мед, варенье, фрукты сладкие, спелые), полноценный животный белок (творог, нежирные сорта мяса, рыбы) и легкоусвояемые жиры (сливочное и растительные масла, нежирная сметана). Рекомендуется обильное питье (до 2-3 литров в сутки) некрепко заваренного чая с молоком, медом, вареньем, а также отвары шиповника, свежеприготовленных фруктовых и ягодных соков, компотов, щелочных минеральных вод.

Больным среднетяжелой формой ГЕ с целью дезинтоксикации назначают энтеросорбенты (Энтеросгель, Лактофилтрум, Энтеродез и др.), а при тошноте, рвоте - внутривенно капельно 5% раствор глюкозы, полиионные растворы и др. Пациентам с хронической алкогольной интоксикацией назначают Гептрал в первые две недели внутривенно по 800 мг ежедневно, затем по 2-4 таблетки в день. В случаях с выраженным холестатическим синдромом рекомендуются препараты урсодезоксихолиевой ки-

слоты (Урсосан, Урсофальк, Урсодекс), энтеросорбенты, жирорастворимые витамины А и Е. При тяжелом течении гепатита лечение проводится в отделениях (палатах) интенсивной терапии с использованием всех средств и методов, направленных на профилактику и лечение печеночной энцефалопатии, тромбгеморрагического синдрома; применяют ингибиторы протеаз, оксигенотерапию, экстракорпоральные методы детоксикации, вводят криоплазму. При развитии гепатита Е у беременных искусственное прерывание беременности не рекомендуется. В родах следует стремиться к их укорочению и обезболиванию. Выписку из стационара производят после нормализации клинических и биохимических показателей с последующим диспансерным наблюдением через 1, 3 месяца после выписки.

Реконвалесценты ГЕ должны находиться на диспансерном учете в течение 1-3 месяцев в зависимости от их состояния, динамики результатов биохимических показателей крови. При отсутствии клинических и лабораторных отклонений от нормальных показателей они могут быть сняты с учета. В течение 6 месяцев противопоказаны профилактические прививки, кроме противостолбнячного анатоксина и антирабической вакцины. Нежелательно проведение плановых операций, назначение гепатотоксических препаратов в течение 6 месяцев после перенесенного заболевания. Реконвалесцентам со стойко умеренным повышением активности АЛТ и АСТ целесообразно назначение одного из гепатопротекторов: Фосфоглива по 2 капсулы 3 раза в сутки, Силимара по 1 капсуле 3 раза в день, препаратов урсодезоксихолиевой кислоты по 15 мг/кг в сутки. Прогноз при гепатите Е благоприятный.

Профилактика. Основными мероприятиями при гепатите Е являются санитарно-гигиенические и ветеринарно-санитарные мероприятия, направленные на разрыв фекально-орального механизма передачи возбудителя. В целях профилактики гепатита Е большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения, которая направлена на разъяснение опасности использования воды из открытых водоемов (каналов, рек) для питья, мытья овощей, фруктов. Лицам, выезжающим в эндемичные страны, рекомендуется не употреблять воду из случайных источников, не есть продукты, не прошедшие термическую обработку и т. д. Необходимо соблюдение ветеринарно-санитарных мероприятий: проведение профилактической дезинфекции на свиноводческих фермах перед переводом молодняка в помещения для постоянного пребывания, соблюдения точности технологического процесса на предприятиях мясоперерабатывающей промышленности, особенно в убойных цехах и цехах первичной обработки туш. Вакцина проходит клинические испытания.

10/584 Молекулярная характеристика вируса гепатита Е у пациентов с острым гепатитом в Венесуэле.

Molecular characterization of hepatitis E virus in patients with acute hepatitis in Venezuela.
Garcia C.G., Sanchez D., Villalba M.C., Pujol F.H., de Los Angeles Rodriguez Lay L., Pinto B., Chacon E.P., Guzman M.G. J. Med. Virol., 2012; 84 (7):1025-1029.
PMID: 22585718

Гепатит Е (ГЕ) - частая инфекция в развивающихся странах. Заболевание возникает в виде вспышек, спорадических клинических случаев и больших эпидемий в эндемичных районах.

Авторы работы опубликовали результаты исследования, целью которого было выявление гепатита Е у лиц с подозрением на гепатит А, направленных в Национальный институт гигиены им. Рафаэля Ранджела (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel) в Венесуэле. Антитела класса IgM к вирусам гепатита А (HAV, ВГА) и Е (HEV, ВГЕ) выявили в 74 образцах сывороток крови. РНК ВГЕ амплифицировали из сыворотки, содержащей анти-ВГЕ-IgM методом гнездовой полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой против ORF1 (РНК-зависимый участок РНК-полимеразы) и секвенировали ампликоны для филогенетического анализа. В исследуемых образцах частота обнаружения IgM к ВГЕ составила 22/74 (30%). Одновременное инфицирование вирусами гепатитов А и Е выявлено у 12/39 (31%) лиц с наличием IgM к ВГА. Вирусемия отмечена у 3/22 (14%) пациентов с наличием IgM к ВГЕ. Два штамма ВГЕ принадлежали к генотипу 1, один - к генотипу 3, имеющим близкое родство со штаммом Yam67 (Северная Индия) и изолятами US1 из США.

По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что ВГЕ - частая причина развития острого гепатита Е в Венесуэле, проявляющегося как в виде моноинфекции, так и в форме смешанной ВГЕ/ВГА-инфекции, с высоким уровнем заболеваемости среди детей и молодежи, что указывает на его высокую эндемичность в стране.

11/585 Желтушная форма острого гепатита Е без образования антител класса IgM к вирусу гепатита Е.

Icteric acute hepatitis E with no response of immunoglobulin M class anti-hepatitis E virus antibody.
Takikawa Y., Miyamoto Y., Onodera M., Kuroda H., Kasai K., Miyasaka A., Takahashi M., Okamoto H., Suzuki K. Hepatol Res. - 2012; 42(11):1146-1149.
PMID: 23094855

Авторы из Японии опубликовали результаты очередного обследования японца 68 лет, оперированного по поводу раннего рака желудка, которому был установлен диагноз желтушной формы острого гепатита. Стандартные серологические маркеры гепатитов А, В и С были отрицательными. Несмотря на самопроизвольную нормализацию уровня печеночных ферментов, без какого-либо лечения, холестаза сохранялся довольно долго и успешно купировался после введения преднизолона. При определении РНК вируса гепатита Е (ВГЕ) в сыворотке крови установлено транзитное инфицирование и выявлены IgA и IgG к ВГЕ (хотя за 3 нед до начала заболевания антител в сыворотке не было). Титр сывороточных антител класса IgA соответствовал клинической картине гепатита. Антитела класса IgM, напротив, не определялись в течение всей болезни.

Авторы сделали вывод о том, что для диагностики острого гепатита Е не достаточно проведения анализа на выявление только антител класса IgM.

12/586 Вирус гепатита E: недиагностированная причина хронического гепатита у реципиентов почечного трансплантата.

Hepatitis E virus: an underdiagnosed cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients.
Halleux D., Kanaan N., Kabamba B., Thomas I, Hassoun Z. *Transpl Infect Dis.*, 2012, 14 (1):99-102.
PMID: 22093456

У людей с иммунодефицитом вирус гепатита E может вызывать хронический гепатит с развитием быстро прогрессирующего цирроза печени. Необходимо проведение своевременной диагностики, поскольку снижение иммуносупрессивной терапии способствует элиминации вируса. Авторы из Бельгии опубликовали статью с описанием клинического случая хронического гепатита E у реципиента почечного трансплантата, который не был диагностирован в течение многих лет. В статье авторы обсуждают возможности лечения и представляют обзор современных данных литературы.

13/587 Влияет ли вирусная нагрузка вируса гепатита E на тяжесть и прогноз острой печеночной недостаточности при беременности?

Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy?
Borkakoti J., Hazam R.K., Mohammad A., Kumar A., Kar P. *J Med Virol.* 2013 Apr; 85(4):620-626.
PMID: 23280991

Частота развития острой печеночной недостаточности и ассоциированной с ней смертности у беременных при инфекции, вызванной вирусом гепатита E (ВГЕ), высока. Сведения о вирусной нагрузке ВГЕ во время беременности ограничены. Авторы анализировали вирусную нагрузку ВГЕ и ее связь с тяжестью заболевания у пациентов с острой печеночной недостаточностью. Всего обследовано 163 пациента с ВГЕ-ассоциированной острой печеночной недостаточностью; из них: 105 беременных, 46 небеременных женщин, 12 мужчин, а также 730 пациентов с острым гепатитом E (ОГЕ). Из них: 220 беременных; 282 небеременных женщин и 228 мужчин. Вирусную нагрузку определяли методом ПЦР в реальном времени. РНК ВГЕ выявляли у 265 пациентов с ОГЕ (142 беременных; 75 небеременных и 48 мужчин) и у 104 пациентов с острой печеночной недостаточностью (64 беременных, 34 небеременных и 6 мужчин). Вирусная нагрузка ВГЕ у беременных женщин с острой печеночной недостаточностью и ОГЕ ($129984,0 \pm 103104,17$ копий/мл и $768,92 \pm 1105,40$ копий/мл, соответственно) была достоверно выше по сравнению с данным показателем у небеременных женщин ($189,2 \pm 225$ копий/мл и $12,73 \pm 7,8$ копий/мл соответственно; $p < 0,0001$).

Заключение: вирусная нагрузка ВГЕ была достоверно выше у беременных женщин с острой печеночной недостаточностью по сравнению с беременными с ОГЕ и мужчинами ($p < 0,0001$). Высокая вирусная ВГЕ при беременности может являться одним из факторов, ответственных за тяжелое течение инфекции у беременных.

14/588 Лабораторный надзор за инфекцией, вызываемой вирусом гепатита E, США, 2005-2012 гг.

Laboratory-based surveillance for hepatitis E virus infection, United States, 2005-2012.
Drobeniuc J., Greene-Montfort T., Le N.T., Mixson-Hayden T.R., Ganova-Raeva L., Dong C., Novak R.T., Sharapov U.M., Tohme R.A., Teshale E., Kamili S., Teo C.G. *Emerg Infect Dis.*, 2013 Feb; 19(2):218-222.
PMID: 23347695
PMCID: PMC3563276

Для изучения особенностей вирусного гепатита E (ГЕ) в Соединенных Штатах Америки (США), авторы данной работы провели исследование образцов клинического материала (сывороток крови), полученных от лиц, серонегативных к вирусам гепатитов A и B. Исследование образцов сывороток крови на наличие вируса гепатита E (ВГЕ) проводили в Центре по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в период с июня 2005 г. по март 2012 г. В ходе проведенных исследований из 154 обследованных у 26 человек (17%) был выявлен ГЕ. Из них, 15 человек не выезжали за границу в последнее (недавнее) время ("непутешественники"), а 11 человек – выезжали ("путешественники"). "Непутешественники" по сравнению с "путешественниками" были старше (средний возраст составил 61 год против 32 лет), и у них чаще регистрировалась аникетричная (безжелтушная) форма гепатита (53% против 8%); также в группе "непутешественников" зарегистрировано меньше лиц южноазиатского происхождения (7% против 73%), и больше – реципиентов с трансплантированными солидными органами (47% против 0). Генотип 3 ВГЕ выявлен у восьмерых "непутешественников", а генотипы 1 или 4 ВГЕ – у четверых "путешественников". При постановке диагноза вирусного ГЕ клиницисты должны проводить дифференциальный диагноз с другими гепатитами, независимо от сведений о недавних поездках и путешествиях пациентов.

В странах Африки, Южной и Средней Азии и Центральной Америки ГЕ регистрируется в виде отдельных вспышек или спорадических случаев с развитием желтухи. Путь передачи ВГЕ преимущественно водный, инфекция имеет тенденцию к спонтанному разрешению, хотя может развиться и фульминантный гепатит [Labrique A., Kuniholm M.H., Nelson K.B., 2010]. В восточной Азии и Европе регистрируются спорадические случаи ГЕ – либо завозные (после возвращения из заграничного путешествия в эндемичные регионы), либо автохтонного (местного) происхождения; предполагают, что при автохтонной форме основной путь передачи инфекции – пищевой [Teo C.G., 2010]. Несмотря на то, что при ГЕ возможно самоизлечение и наступает выздоровление, в странах Европы регистрируются случаи хронического ГЕ, который может привести к циррозу печени; чаще всего это встречается у реципиентов с трансплантированными солидными органами (PTCO) [Legrand-Abravanel F. et al., 2010].

Возбудителем заболевания является ВГЕ; в настоящее время выявляют четыре генотипа вируса, которые вызывают ВГЕ-инфекцию у людей. Генотипы 1 и 2 циркулируют в тех регионах, где распространен водный путь передачи; генотип 3 распространен в восточной и западной Азии, и генотип 4 – в восточной Азии. ВГЕ генотипов 1 и 2 инфицирует только людей, а ВГЕ генотипов 3 и 4 – как людей, так и животных, преимущественно свиней [Dong C., Meng J.

Dai X., et al., 2011]. В США регистрируются завозные случаи ВГЕ-инфекции после путешествий в эндемичные по данной инфекции регионы, где ведущим является водный путь передачи инфекции [Ooi W.W. et al., 1999; Eick A. et al., 2010]. В недавних исследованиях NHANES III (Третьего национального исследования здоровья и питания - Third National Health and Nutrition Examination Survey) у 21% обследованных обнаружены IgG к ВГЕ [Kuniholm M.H. et al., 2009]. Этот неожиданно высокий уровень распространенности был связан не только с завозными случаями ВГЕ-инфекции. В действительности, в США регистрируются случаи ГЕ, не связанного с поездками за границу, предполагают, что эта инфекция может быть вызвана "местными" штаммами ВГЕ [Kwo P.Y., 1997; Erker J.C., 1999; Tsang T.H., 2000; Amon J., 2006; Curry J.A., 2009; Curry J.A., 2009]. Кроме того, появление большого числа отчетов из Европы о диагностировании ГЕ среди РТСО [Legrand-Abravanel F. et al., 2010; Pas S.D. et al., 2012] дает возможность предположить, что в США РТСО также являются восприимчивыми к инфекции. Авторы настоящего исследования на основании информации, полученной из базы данных различных пациентов, изучали демографические, клинические, эпидемиологические (в том числе сведения о недавних поездках за границу) и вирусологические особенности ГЕ. Важным дополнением стало применение утвержденного алгоритма серологического исследования - выявление IgM к ВГЕ [Drobeniuc J. et al., 2010] - маркера острой ВГЕ-инфекции - при помощи ИФА, а также использование высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR) для детекции РНК ВГЕ [Baylis S.A. et al., 2011], которая является маркером наличия ВГЕ и его активной репликации. Одновременное обнаружение обоих маркеров позволяет выявить больных ГЕ.

МЕТОДЫ.

Образцы и пациенты.

Специалисты Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) проводили исследование образцов сывороток крови и кала на наличие ВГЕ, доставляемых сотрудниками различных медицинских учреждений и диагностических лабораторий США (CDC, 2012). При проведении анкетирования необходимо было заполнить стандартный опросный лист и предоставить сведения о демографических характеристиках пациентов, особенностях клинических и лабораторных исследований, о рисках развития заболевания, включая недавнее пребывание за границей с указанием местонахождения; заполненные анкеты доставлялись вместе с исследуемыми образцами (CDC, 2012). В исследование были включены лица, образцы крови которых были получены в период с июня 2005 г. по март 2012 г. и являлись негативными по IgM к вирусу гепатита А (ВГА) и кор-антигену вируса гепатита В (ВГВ), независимо от результатов анализа на IgG к вирусу гепатита С (ВГС).

ИССЛЕДОВАНИЕ.

Ранее, при проведении пан-генотипической оценки с использованием 6 серологических диагностикумов для определения IgM к ВГЕ специалисты CDC отдали предпочтение тест-системе производства компании "Diagnostic Systems" (Саронно, Италия) с лучшими техническими характеристиками [Drobeniuc J. et al., 2010]. Диагностическая

чувствительность и специфичность теста составили 98 и 95,2%, соответственно, а аналитическая чувствительность - 9 Уолтер Рид Ед/мл. В настоящей работе тестирование исследуемых образцов с целью детекции IgM и IgG к ВГЕ проводили при помощи теста указанного производителя. РНК ВГЕ в образцах сывороток крови и фекалий определяли при помощи ПЦР в реальном времени (RT-PCR), способной выявлять четыре генотипа ВГЕ [Labrique A., 2010; Teo C.G., 2010; Legrand-Abravanel F., 2010; Dong C., 2011] при чувствительности 4 геном-эквивалента/мл и амплифицировать 69 bp-фрагмент генома ВГЕ в открытой рамке считывания (ORF) 3 [Jothikumar N. et al., 2006]. Недавно проведенная международная экспертная оценка исследований 20 лабораторий показала, что применение данного метода исследования позволило усовершенствовать метод детекции РНК ВГЕ [Baylis S.A. et al., 2011]. Образцы, позитивные по РНК ВГЕ, были протестированы при помощи другой методики ПЦР в реальном времени, позволяющей произвести идентификацию с использованием анализа 258 bp ампликонов ORF1- сегмента, в дальнейшем их подвергали секвенированию и филогенетическому анализу [Chatterjee R. et al., 1997].

Статистика

Оценку взаимоотношений (распределений) между переменными проводили при помощи непараметрического теста Краскела-Уоллиса и критерия согласия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йейтса или двустороннего точного теста Фишера. Оценку одномерных и двумерных распределений проводили при помощи программного модуля Epiinfo (www.cdc.gov/Epiinfo/html/prevVersion.htm).

Выявление случая заболевания

Диагноз ГЕ устанавливали в тех случаях, когда при исследовании сыворотки крови пациента были детектированы IgM и IgG к ВГЕ, и в образцах сыворотки или фекалий выявлена РНК ВГЕ. Из исследования исключали пациентов, в образцах сывороток крови которых были детектированы IgM (но не IgG) к ВГЕ, но не выявлена РНК ВГЕ, или при исследовании в динамике в последующих образцах сывороток крови были детектированы IgG к ВГЕ. В исследование включали пациентов, в образцах сывороток крови которых были детектированы IgG (но не IgM) к ВГЕ, если в образцах сывороток крови или кала была выявлена РНК ВГЕ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 154 человек, образцы клинического материала которых соответствовали критериям включения в исследование, 26 (17%) пациентам был поставлен диагноз ГЕ. Возраст пациентов с установленным диагнозом колебался от 14 до 67 лет (в среднем 43 года); среди них было 19 (73%) мужчин. Пятнадцать человек (58%) являлись представителями белой расы, 9 (36%) человек - южноазиатской этнической принадлежности, и 2 (8%) человека - испаноязычные американцы. Ни у одного пациента не были выявлены IgG к ВГС. У восемнадцати пациентов (69%) с установленным диагнозом отмечены желтушные проявления, 7 (27%) человек были РТСО после аллотрансплантации почки (3), печени (2), почки и поджелудочной железы (1), сердца и легких (1). Пятнадцать пациентов с диагностированным ГЕ (58%), не выезжавшие за пределы США за последние 2 месяца, были классифицированы как "непутешественники" (НП); остальные 11 человек, выезжавшие за границу - как "путешественники" (П).

"Непутешественники" по сравнению с "путешественниками" были старше (средний возраст составил 61 год против 32 лет; $p < 0,05$), и у них реже регистрировалась безжелтушная форма гепатита (8/15 [53%] против 1/11 [8%]; $p = 0,02$). В группе "непутешественников" также зарегистрировано меньше лиц южно-азиатского происхождения (1/15 [7%] против 8/11 [73%]; $p < 0,001$) и больше РТСО (7/15 [47%] против 0; $p = 0,02$). Существенных различий в распределении по полу не выявлено. У троих пациентов с установленным диагнозом (НП6, НП7 и П9; Табл.) развил-

ся фульминантный гепатит. Двоим из них проведены операции по пересадке печени: один пациент умер, а другой - выжил. РНК ВГЕ определяли у 12 пациентов с установленным гепатитом Е (46%). Процент выявления РНК ВГЕ среди РТСО был выше (5/7; 71%), чем среди не-РТСО пациентов (7/19; 37%), но это различие не было значимым. Генотипы 1 и 4 ВГЕ выявлены у четверых "путешественников": у троих человек - генотип 1 и у одного - генотип 4; генотип 3 ВГЕ выявлен у восьмерых "непутешественников" (включая 5 РТСО).

Таблица

Демографические, миграционные, клинические и вирусологические характеристики у пациентов с гепатитом Е, США, 2005-2012 гг.

Номер пациента	Возраст пол	Раса/этно. принадл.	Штат проживания	Трансплант. (орган)	Желтуха	Страна пребывания	Анти -ВГЕ		Генотип ВГЕ	РНК ВГЕ, вир.нагрузка (ген-экв/мл)
							IgM	IgG		
Не выезжавшие за рубеж - "непутешественники" (НП)										
НВ 1	61/М	Белый	FL	Нет	Да	НА-Намибия	7,5	5,7	3	Не детектир.
НВ 2	45/М	Белый	CA	Нет	Да	NA	3,7	4	-	-
НВ 3	63/М	Белый	SD	Да (почка)	Нет	NA	7,2	5,4	3	Не детектир.
НВ 4	61/М	Ю/Азиат	IL	Да (печень)	Нет	NA	1,9	5,9	3	Не детектир.
НВ 5	67/М	Белый	FL	Нет	Да	NA	6,3	1,3	-	-
НВ 6	44/Ж	Испанояз	TX	Нет	Да	NA	3,1	3,7	3	Не детектир.
НВ 7	21/Ж	Испанояз	TX	Нет	Да	NA	2,2	1,6	-	-
НВ 8	67/М	Белый	IL	Да (сердце и легкие)	Да	NA	3	3,3	-	-
НВ 9	42/М	Белый	WI	Нет	Да	NA	6	6,6	-	-
НВ 10	62/Ж	Белый	IL	Да (почка)	Нет	NA	2,9	8,9	-	-
НВ 11	26/М	Белый	PA	Да (почка)	Нет	NA	5,3	8,3	3	$7,8 \times 10^2$
НВ 12	40/М	Белый	NY	Да (почка и поджелуд. ж.)	Нет	NA	7,7	12,9	3	$1,4 \times 10^3$
НВ 13	64/М	Белый	CT	Да (печень)	Да	NA	9,2	1,3	3	$1,4 \times 10^4$
НВ 14	29/Ж	Белый	MI	Нет	Нет	NA	6,6	9,8	-	-
НВ 15	62/М	Белый	NY	Нет	Нет	NA	отр	9,6	3	$1,5 \times 10^3$
Выезжавшие за рубеж - "путешественники" (П)										
В 1	35/М	Ю/Азиат	DE	Нет	Да	Индия	2,3	4,5	1	$1,8 \times 10^2$
В 2	14/Ж	Ю/Азиат	TX	Нет	Да	Индия	7,3	5,8	-	-
В 3	32/Ж	Ю/Азиат	TX	Нет	Да	Индия	3,7	5,8	-	-
В 4	24/М	Ю/Азиат	TX	Нет	Да	Индия	2,3	2	-	-
В 5	35/М	Белый	IL	Нет	Нет	Индия или Индонезия	2,9	8,9	-	-
В 6	24/М	Белый	MD	Нет	Да	Афганистан и Дубай	6,9	9,4	-	-
В 7	63/М	Белый	AL	Нет	Да	Китай	7,9	отр	4	$2,4 \times 10^2$
В 8	23/М	Ю/Азиат	ME	Нет	Да	Бангладеш	7,6	10,8	-	-
В 9	53/М	Ю/Азиат	MD	Нет	Да	Индия	9,2	9,4	-	-
В 10	66/М	Ю/Азиат	TX	Нет	Да	Индия	5,5	11,7	-	-
В 11	22/М	Ю/Азиат	MD	Нет	Да	Индия	9,9	10,9	1	$8,3 \times 10^3$

В таблице приведены сводные данные о демографических, клинических и вирусологических особенностях для конкретных случаев.

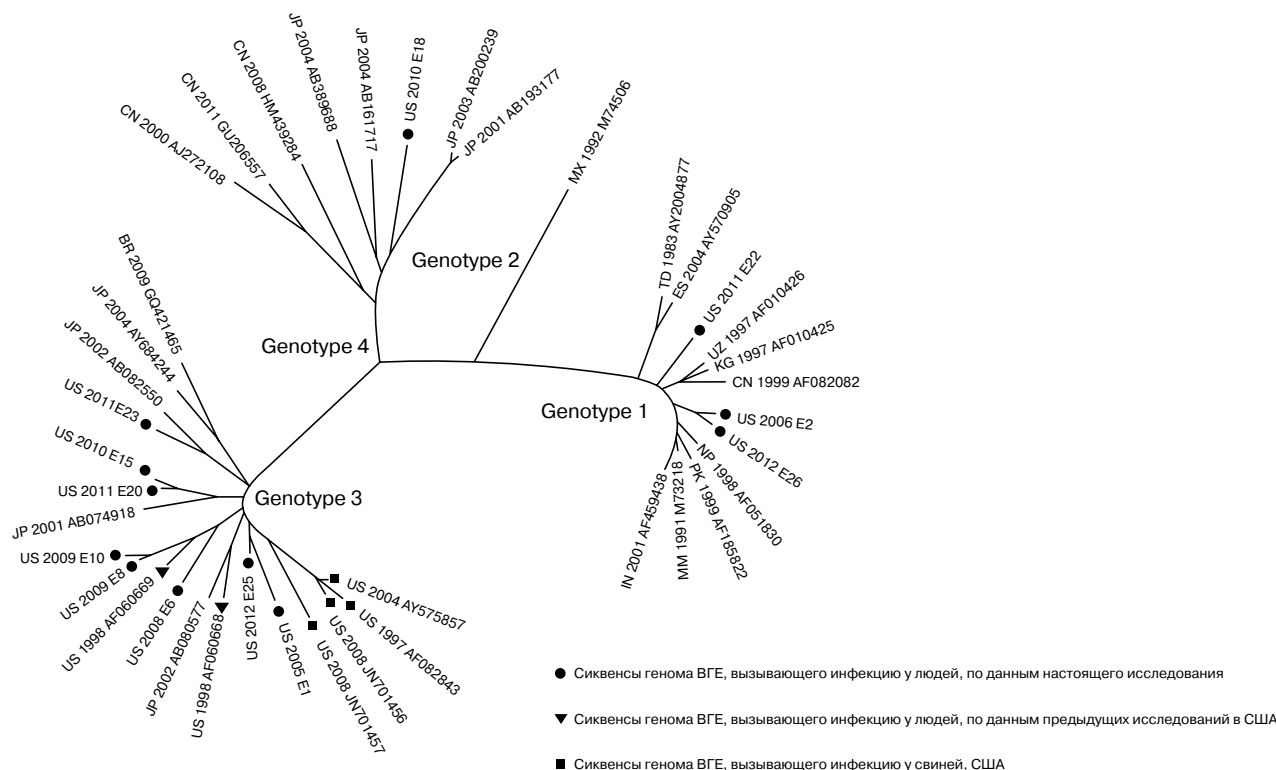


Рис. 1. Генетическое родство среди изолятов вируса гепатита E (HEV), идентифицированных при выявлении гепатита E в США.

Филогенетическое дерево было построено из сегмента генома ВГЕ первой открытой рамки считывания, сгенерированной в MEGA5 (www.megasoftware.net) при помощи метода ближайшего связывания. Обозначены страна, год регистрации и номер доступа или номер учетной записи нуклеотидной последовательности в базе данных (GenBank). Генетические дистанции указывает на ограниченную эволюцию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Авторы настоящего исследования идентифицировали 26 случаев заболевания GE в США. Каких-либо четких различий между острой и хронической стадиями GE установлено не было. Принимая во внимание тот факт, что острый гепатит у пациентов, не являющихся РТСО, был легко распознаваем (у большинства пациентов образцы клинического материала забирали в желтушный период), можно предположить, что забор образцов проводили как в острой, так и в хронической стадии, так как положительные результаты исследований на IgM ВГЕ или РНК ВГЕ могли быть получены на любой стадии инфекции [Legrand-Abravanel F. et al., 2010]. Таким образом, для того чтобы идентифицировать обе стадии заболевания, было проведено обширное исследование. Изначально предполагалось, что данное исследование не будет проспективным, поскольку достоверный анамнез заболевания GE в основном был неизвестен. Тем не менее, можно было точно прогнозировать неблагоприятные исходы у 3 пациентов, у которых развился фульминантный гепатит. Случаи GE были зарегистрированы как у лиц, не выезжавших в недавнем времени за границу, так и у тех, кто выезжал. Более высокий процент пациентов с безжелтушной формой инфекции зафиксирован в группе "непутешественников", включая всех РТСО, у которых в европейских странах регистрируются в основном бессимптомные формы инфекции [Legrand-Abravanel F. et al., 2010]. "Непутешественники" были инфицированы исключительно ВГЕ генотипа 3. Этот изолят группировался с изолятом ВГЕ, ранее выделенным в США от пациентов с острым GE [Kwo P.Y., 1997; Erker J.C., 1999; Tsang T.H., 2000; Amon J., 2006; Tohme R.A., 2009], не выезжавших в энде-

мичные регионы (рисунок); предполагают, что для "непутешественников" характерна автохтонная передача ВГЕ. Высокая степень гомологии между изолятами ВГЕ генотипа 3, выделенными от людей, проживающих в эндемичных регионах ("непутешественников") и свиней [Dong C. et al., 2011] (рисунок) предполагает возможность передачи вируса от животных человеку, однако прямых доказательств этому еще не найдено [Teo S.G., 2010]. Симптомы ВГЕ - инфекции после употребления в пищу необработанного или термически плохо обработанного мяса свиней, кабанов и оленей, описаны в исследованиях ученых Японии [Teo S.G., 2010] и Франции [Colson P. et al., 2010]. В других странах, в том числе в США, где зооноз не является распространенным, не выявлено убедительных доказательств такой взаимосвязи с GE [Wilhelm B.J. et al., 2011]. База данных, при использовании которой проводили определение случаев GE, формировалась из достаточно большого количества отчетов медицинских работников, и была, в основном, неселективной. Результаты данного исследования были взяты не из программы эпидемиологического наблюдения, включающего систематический сбор данных. Соответственно, случаи, идентифицированные здесь, не могут полностью представлять репрезентативную выборку по GE в США. Большинство случаев инфекции среди "непутешественников", вероятно, отражает число случаев среди населения США, не выезжающего за границу, и многие РТСО с установленным GE, могли быть ложно репрезентативными, по мнению врачей из-за высокой восприимчивости к ВГЕ - инфекции [Legrand-Abravanel F. et al., 2010; Pas S.D. et al., 2012] в субпопуляции РТСО. В дальнейшем изучение GE, возможно, должно проводиться среди более уязвимых кон-

тингентов населения, в таких медицинских учреждениях как: клиники гастроэнтерологии /гепатологии [Davem T.J. et al., 2011], клиники для мигрантов [Ooi W.W., et al., 1999] и для контингента вооруженных сил [Eick A. et al., 2010]. Авторами данной работы недавно были описаны результаты исследования инфекции, вызванной ВГЕ, среди пациентов с ослабленным иммунитетом, за исключением РТСО [Crum-Cianflone N., et al., 2012]. Это исследование обеспечило лучшее понимание ВГЕ - инфекции в США, как завозного, так и автохтонного происхождения. По данным исследований, автохтонный ГЕ вызывается ВГЕ 3 генотипа, чаще встречается среди РТСО и может привести к неблагоприятным исходам. Изучение уровня распространенности "местного" гепатита Е в США требует проведения дальнейших исследований, так как возрастает роль автохтонной передачи ВГЕ генотипа 3. В клинической практике при подозрении на ГЕ необходимо проводить дифференциальную диагностику, независимо от статуса миграции пациентов.

15/589 Изучение диагностической эффективности тест-систем "ДС-ИФА-АНТИ-HEV" и "Вектоген Е-IgM" для выявления антител класса М к вирусу гепатита Е.

Индикова И.Н., Карпович Л.Г., Мамонтова Т.В., Шалунова Н.В., Ермолаева Т.Н.

Тезисы X Российской научно-практической конференции с международным участием "Вирусные гепатиты - эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика, сентябрь -2013г, С. 33-34.

Заболеемость гепатитом Е (ГЕ) и его доля в структуре острых вирусных гепатитов в России изучена недостаточно. Детальное исследование распространенности ГЕ, его раннее выявление невозможно без лабораторной диагностики. Маркерами ранней стадии этого заболевания являются специфические антитела (АТ) класса М (IgM), для их определения необходимы стандартизованные диагностические тест-системы.

Целью данного исследования явилось изучение диагностической эффективности иммуноферментных тест-систем, направленных на выявление АТ IgM, "ДС-ИФА-АНТИ-HEV" (производство ООО НПО "Диагностические системы", г. Нижний Новгород) и "Вектоген Е-IgM" (производство ЗАО "Вектор-Бест, г. Новосибирск). Апробируемые препараты оценивали по трем параметрам: чувствительность, специфичность и воспроизводимость - в сравнении с аналогичными коммерческими диагностическими системами "HEV-M-ELISA" ("MP Diagnostics", Сингапур). В испытаниях было обследовано 135 образцов сывороток крови: 45 образцов - от больных гепатитом Е, 60 образцов - от больных гепатитами другой этиологии, 30 образцов - от здоровых лиц. Исследуемые диагностические системы (по три серии каждой) предварительно были аттестованы по показателям подлинности и специфической активности с использованием международного стандарта ВОЗ 95/584 (anti-hepatitis E serum, human) и СОП предприятия. Полученные в ходе исследований данные были статистически обработаны с помощью таблицы 4-х полей, результаты продемонстрировали высокие показатели диагностической эффективности испытываемых препаратов по отношению к референтной коммерческой тест-системе. Тест-системы "ДС-ИФА-АНТИ-HEV" и "Вектоген Е-IgM" обладали достаточно высокой чувствитель-

ностью - 89,3%, 89,3% и специфичностью - 92,5%, 89,7%, соответственно. Многократные исследования 5 положительных (больные ГЕ) и 3 отрицательных сывороток с использованием изучаемых тест-систем показали четкую воспроизводимость результатов анализа.

Заключение. Таким образом, была продемонстрирована высокая диагностическая эффективность тест-систем отечественного производства "ДС-ИФА-АНТИ-HEV" и "Вектоген Е-IgM", с помощью которых возможна ранняя диагностика ГЕ при определении IgM в сыворотках больных ГЕ в первые дни заболевания.

16/590 Выявление гепатита Е в биоптатах печени пациентов с острым гепатитом клинически неясной этиологии.

Hepatitis E in liver biopsies from patients with acute hepatitis of clinically unexplained origin.

Drebbler U., Odenthal M., Aberle S.W., Winkel N., Wedemeyer I., Hemberger J., Holzmann H., Dienes H.P. Front Physiol. 2013 Dec 13; 4:351.

PMID: 24379784

PMCID: PMC3861779

Вирус гепатита Е (ВГЕ) – небольшой РНК-содержащий вирус, является возбудителем гепатита Е, который широко распространен во всем мире и проявляется либо вспышками эпидемий в Азии (генотипы 1 и 2), либо спорадически в индустриально развитых странах (генотипы 3 и 4). Частота случаев острого гепатита, вызываемого ВГЕ, в Центральной Европе может быть занижена. В связи с этим авторы провели анализ корреляции случаев острого гепатита с клинически неизвестным или неясным диагнозом при фактическом инфицировании ВГЕ.

Авторы исследовали 221 биоптат печени из архива Института патологии Университетской клиники Кельна от пациентов с острым гепатитом неясной или неизвестной этиологии за период 2000-2010 гг. Выделенная из всех биоптатов и обработанная РНК была подвергнута ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием специфических праймеров. В 7 биоптатах из 221 была выявлена и секвенирована амплифицированная вирусная РНК, при этом в 4 из 7 положительных образцов был диагностирован генотип 3 вируса ВГЕ. Гистопатологическое исследование биоптатов выявило классический острый гепатит с признаками холестаза (в некоторых случаях со сливающимся некрозом в зоне 3). Гистологические изменения в биоптатах сопоставимых групп больных были менее выраженными, с увеличенным числом эозинофилов. Иммуногистологический анализ субпопуляций лимфоцитов, инфильтрирующих печень, представил косвенное доказательство адаптационной реакции системы иммунитета с участием доминирующей популяции CD8+ - цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ).

В заключение необходимо отметить, что в случаях острого гепатита неизвестного или неясного происхождения для Центральной Европы в качестве этиологического фактора следует предполагать возможность инфицирования ВГЕ. Исследования авторов статьи впервые продемонстрировали, что в случае невозможности исследования сыворотки крови пациента диагноз может быть поставлен на основании результатов анализа биоптатов печени, в том числе определении генотипа вируса. Анализ иммунного ответа путем определения субпопуляций лим-

фоцитов, инфильтрирующих печень, указывает на адаптивный механизм, позволяя предположить (по аналогии с ВГА, ВГВ и ВГС), что ВГЕ сам по себе не является цитопатическим и повреждение печени происходит вследствие развития иммунной реакции.

17/591 Неврологические проявления гепатита Е.

Малинникова Е.Ю., Коптюг В.Г., Потемкин И.А., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И.
Инфекционные болезни 2013; 11 (1): 16-20.

Цель. Определить уровень распространения вируса гепатита Е (ВГЕ) среди пациентов неврологических отделений многопрофильных больниц. Выявить и дать характеристику неврологическим проявлениям у больных гепатитом Е (ГЕ).

Пациенты и методы. Обследованы 231 пациент неврологических отделений многопрофильных больниц и 1406 человек среди условно здорового населения из Московской, Владимирской и Белгородской областей. Средний возраст - 62,3 лет. Определение серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов А, В, С, Е, Эпштейна-Барр и цитомегаловируса проводили с использованием тест-систем производства "ООО НПО "Диагностические системы" (г. Нижний Новгород) и "ЗАО Вектор Бест" (г. Новосибирск). Выявление РНК ВГЕ проводили в ОТ-ПЦР с вырожденными праймерами к консервативному участку открытой рамки считывания 2 (ОРС2) ВГЕ. Генотипирование ВГЕ проводили при помощи секвенирования.

Результаты. Дано клиническое наблюдение больных с неврологическими симптомами во время острого ГЕ, которое дополняет ранее опубликованные наблюдения в научной литературе. В отличие от подавляющего числа публикаций, в нашем исследовании диагноз ГЕ подтвержден обнаружением РНК ВГЕ, специфичность которой подкреплена секвенированием. Высокий уровень выявления анти-ВГЕ среди больных неврологическими заболеваниями определяется интенсивной циркуляцией ВГЕ, характерной для старших возрастных групп населения. Пациенты, получающие лечение в неврологических отделениях, не относятся к группе повышенного риска инфицирования ВГЕ. В процессе острого ГЕ у пациентов могут регистрироваться разнообразные проявления поражения центральной и периферической нервной системы.

Заключение. В процессе острого ГЕ у пациентов могут регистрироваться поражения центральной и периферической нервной системы. Пациенты, получающие лечение в неврологических отделениях с сопутствующей патологией печени (особенно неясной этиологии), должны обследоваться на маркеры вирусов гепатитов В, С и Е.

18/592 Гепатит Е - это риск для трансфузии?

Hepatitis E - Is it a risk to transfusion safety?

Kumar N., Sarin S.K.

Asian J Transfus Sci. 2013 Jan; 7(1):1-3.

PMID: 23559753

PMCID: PMC3613652

Вирус гепатита Е (ВГЕ, HEV) считается представителем группы энтерально передающихся вирусов, вызывающим самоизлечивающийся острый вирусный гепатит. Впервые вирус был описан при ретроспективном исследовании образцов, полученных при вспышке острого гепатита Е в 1955 году в Нью-Дели. [Wong D.C. et al., 1980] Болезнь является эндемической во многих развивающихся странах Юго-Восточной и Центральной Азии, на Ближнем Востоке, в Центральной Америке и Африке, в первую очередь из-за загрязнения питьевой воды. Крупные эпидемии вирусного гепатита Е регистрируются в ряде развивающихся стран; также встречаются как спорадические вспышки острого гепатита, а иногда развивается фульминантная (молниеносная) печеночная недостаточность. Беременные женщины, больные с уже существующими хроническими заболеваниями печени и пациенты с ослабленным иммунитетом находятся в группе наиболее высокого риска развития печеночной недостаточности [Nelson K.E. et al., 2011; Jilani N. et al., 2007; Ramachandran J. et al., 2004]. Согласно последним статистическим данным ежегодно во всем мире регистрируется более 3 миллионов острых случаев заболевания гепатитом Е и примерно 70 000 случаев смерти, связанных с гепатитом Е [Rein D. B. et al., 2012]. Несмотря на то, что гепатит Е традиционно считается острым заболеванием, в последнее время появились сообщения о хронизации инфекции у пациентов с иммунодефицитами. Случаи хронической инфекции встречаются редко, и они были описаны у реципиентов при трансплантации солидных органов [Kamar N. et al., 2011]. Хроническая инфекция может также развиваться у людей с ослабленной иммунной системой, включая больных раком, получающих химиотерапию, у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и у лиц с патологией печени и печеночной недостаточностью, обусловленных приемом некоторых препаратов и злоупотреблением алкоголем. У лиц, инфицированных ВГЕ, инкубационный период короткий, вирусемия непродолжительна и наблюдается в конце инкубационного периода до появления симптомов. В настоящее время появляется все больше доказательств в пользу того, что на инфекции с бессимптомным течением приходится значительная часть глобального бремени болезней. В развивающихся странах соотношение числа симптоматических случаев инфекции к бессимптомным колеблется от 1:2 до 1:13 [CDC, 2012 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.htm>]. Исследования последних лет показали, что у доноров крови выявляется бессимптомная вирусемия, что наводит на мысль о продолжительной субклинической стадии инфекции. Исследования Arankalle V.A. и Chobe L.P. (г. Пуна, Индия) показали, что у 1,5% (3/200) доноров крови обнаруживается РНК ВГЕ, в связи с чем было предложено рассматривать вероятность посттрансфузионного заражения ВГЕ-инфекцией [Arankalle V.A. et al., 2000]. С тех пор многие исследования показали, что в сыворотке крови клинически здоровых доноров может определяться РНК ВГЕ, и существует потенциальный риск гемотрансфузионной передачи ВГЕ-инфекции.

Обеспечение безопасности гемотрансфузий имеет огромное значение для учреждений службы крови, поэтому постоянно совершенствуется скрининг качества донорской крови и ее продуктов при регулярном внедрении более эффективных диагностических тестов. В настоящее время не существует рекомендаций по скринингу донорской крови и продуктов крови на инфекцию, вызываемую ВГЕ. И вопрос "передается ли ВГЕ-инфекция парентеральным путем и существует ли угроза безопасности гемотрансфузий?" в значительной степени остается без ответа.

Обнаружение специфических иммуноглобулинов класса G к вирусу гепатита E (анти-ВГЕ IgG) в крови, обычно принято считать показателем перенесенной ВГЕ - инфекции. В развитых странах, показатель распространенности IgG к ВГЕ колеблется в диапазоне от 1 до 20% и выше. Значения данного показателя выше ожидаемого низкого

процента при клинически выраженном гепатите E в развитых странах, что дает основания полагать о преобладании субклинических или стертых форм инфекции. [Kaufman A. et al., 2011; Park H.K. et al., 2012; Guo Q.S. et al., 2010; Fukuda S. et al., 2004] В эндемичных по гепатиту E регионах очень высокий уровень распространенности антител. В Индии распространенность IgG к ВГЕ составляет до 35%. [Arankalle V.A., Choube L.P., 2000; Begum N. et al., 2009]. Распространенность антител к ВГЕ в разных странах представлена в таблице 1. В исследованиях, проведенных в Индии, продемонстрирован повышенный уровень антител к ВГЕ у взрослых людей молодого возраста, но исследования, проведенные в Китае, Японии и Дании показали повышение распространенности антител к ВГЕ с увеличением возраста населения; пик пришелся на возрастную группу 60 лет и старше.

Таблица 1

Распространенность антител к ВГЕ у доноров крови в различных регионах

№ п/п	Страна	Год (ы)	Число исследований	Распространенность антител к ВГЕ, %
1	Нидерланды	1993	1275	1,1
2	Италия	1994	948	1,0
3	Швейцария	1994	94	3,2
4	Испания	1998	863	2,8
5	Северо-Западная Греция	1998	2636	0,2
6	Индия	1999	200	18,6
7	США	2002	400	18,3
8	Япония	2002-3	5343	3,7
9	Северная Франция	2007	1998	3,2
10	Германия	2008	461	20,6
11	Китай	2010	NA*)	32,6

NA*) - нет данных

В одном из крупнейших исследований Gotanda Y. и соавт. было показано, что из 6700 японских доноров крови с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), у 479 (7,1%) человек детектированы IgG к ВГЕ, в том числе у 8 доноров в сыворотке крови одновременно детектированы IgM и IgG к ВГЕ, у 7 доноров - IgG и IgA ВГЕ. Среди 9 доноров с наличием IgM к ВГЕ и/или IgA к ВГЕ у 6 человек была обнаружена РНК ВГЕ. У трех доноров, включая одного с отсутствием IgG к ВГЕ в сыворотке крови, была обнаружена РНК ВГЕ [Gotanda Y. et al., 2007]. В работе Sakata H. описаны также случаи обнаружения РНК ВГЕ в крови доноров с повышенным уровнем АЛТ [Sakata H. et al., 2008]. Таким образом, в данных исследованиях было показано, что РНК ВГЕ может циркулировать в крови здоровых доноров, и существует потенциальный риск трансмиссии ВГЕ через кровь. Описано несколько случаев ВГЕ-инфекции после гемотрансфузий в развитых странах, включая Японию, Великобританию, Францию и Саудовскую Аравию [Matsubayashi K. et al., 2008].

Существуют категории пациентов, относящихся к группам высокого риска, такие, например, как больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающие лечение гемодиализом (ГД), у которых вероятнее всего может развиваться посттрансфузионный гепатит (ПТГ) [Zekavat O.R. et al., 2013]. Из данных предыдущих исследований не было понятно, является ли уровень распро-

страненности антител к ВГЕ у пациентов получающих ГД выше, чем в здоровой популяции. Результаты исследования Sylvan S.P. и соавт. не показали какого-либо увеличения уровня распространенности антител у пациентов, получающих ГД, по сравнению со здоровой популяцией [Sylvan S.P. et al., 1998]. Исследование Ayoola E.A. и соавт. продемонстрировало наиболее высокий риск развития острой ВГЕ-инфекции у больных, находящихся на ГД, при неизменном уровне антител [Ayoola E.A. et al., 2002]. Недавнее исследование Harrison A. и соавт., показало более высокий уровень распространенности IgG к ВГЕ у больных с ХПН, получающих ГД, по сравнению с контрольной группой и пациентами после трансплантации почки, и было высказано предположение о связи с парентеральной трансмиссией вируса [Harrison A. et al., 2013]. В исследовании Reza и соавт. изучали возможность такой взаимосвязи. Результаты показали, что уровень распространенности антител к ВГЕ был более чем в два раза выше у больных с ХПН, получающих ГД, по сравнению со здоровой популяцией. Также авторы исследовали уровень АЛТ у больных, получающих ГД, и в группе контроля; причем существенного различия между ними не выявлено. Полученные результаты не были неожиданными, так как пациенты, находящиеся на ГД, вероятно, имеют относительно низкий уровень активности аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) [Fabrizio F. et al., 2001]. В исследовании, однако, не было показано, опреде-

ляли ли у этих пациентов, находящихся на ГД, IgM или IgG к ВГЕ, и была ли у этих больных обнаружена циркулирующая РНК ВГЕ. Высказано предположение о том, что передача ВГЕ при гемотрансфузии происходит только при наличии вирусемии у пациентов. Кроме того, вполне вероятно, что причиной повышенной распространенности антител к ВГЕ может быть рост общего числа трансфузий донорской крови и ее компонентов, а не гемодиализ как таковой. Дальнейшие исследования в этом направлении действительно будут прекрасным дополнением к уже имеющейся "базе знаний".

В таблице 2 приведены данные о случаях гепатита Е после трансфузий. Первый случай трансфузионной передачи

ВГЕ был описан у пациента из префектуры Хоккайдо (Япония), в 2004 году, у которого развился острый гепатит Е после переливания крови от 23 безвозмездных доноров во время операции на открытом сердце [Matsubayashi K. et al., 2008]. Большинство случаев гепатита Е зарегистрировано у больных, получавших множественные трансфузии крови и ее препаратов по поводу основного заболевания. Во многих случаях, заболевание не было диагностировано, вероятнее всего, из-за общего убеждения, что ВГЕ-инфекция относится к гепатитам с энтеральным путем передачи и может протекать в бессимптомной форме; таким образом, число зарегистрированных случаев может представлять собой лишь верхушку айсберга.

Таблица 2

Доказанные случаи передачи ВГЕ - инфекции при гемотрансфузиях

№	Страна	Особенности пациента	Симптомы у донора	Подтверждение передачи ВГЕ-инфекции
1	Япония	Операция на открытом сердце	Отсутствие симптомов	Секвенирование генома
2	Япония	Химиотерапия при Т-клеточной лимфоме	Отсутствие симптомов	Секвенирование генома
3	Япония	Химиотерапия при неходжкинской лимфоме	Отсутствие симптомов	Секвенирование генома
4	Япония	Гемодиализ	Отсутствие симптомов	Секвенирование генома
5	Соединенное Королевство	Онкологический больной на химиотерапии		Секвенирование генома
6	Франция	Химиотерапия при раке почки	Отсутствие симптомов	Секвенирование генома
7	Саудовская Аравия (3 случая)	Посттрансфузионная ВГЕ-инфекция у 3 из 22 реципиентов, которым переливали кровь от 4 асимптоматичных доноров	У всех 4 асимптоматичных доноров обнаружена РНК ВГЕ	Секвенирование генома не проводили

Клиническая значимость этих данных о передаче ВГЕ остается неясной. В исследованиях, проведенных в эндемичных регионах, было предложено изучить возможность гемотрансфузионной передачи на основании ретроспективного анализа у реципиентов трансфузий. Исследование Khuroo M.S. и соавт. продемонстрировало значительно более высокий уровень распространенности маркеров острого гепатита Е (IgM и РНК ВГЕ) среди пациентов, получавших множественные трансфузии (13/145) по сравнению с группой контроля (2/250) [Khuroo M.S. et al., 2004]. Кроме того, было показано, что пациенты с положительными результатами серологических исследований на маркеры ВГЕ-инфекции получали большее количество гемотрансфузий, у них был определен более высокий уровень заболеваемости гепатитом в желтушной форме и более высокие уровни активности АЛТ. В работах индийских ученых Arankalle V.A. и Chobe L.P. (г. Пуна), Irshad M., Peter S. (г. Дели) также был показан значительно более высокий уровень распространенности серологических маркеров острого гепатита Е у реципиентов трансфузий. [Arankalle V.A., Chobe L.P., 2000; Irshad M., Peter S., 2002].

Естественное течение инфекции, вызываемой вирусом гепатита Е, при трансфузии неизвестно; однако существуют определенные категории пациентов наиболее высокого риска заражения ВГЕ, такие как: беременные женщины, больные с хроническими заболеваниями печени и пациенты с ослабленным иммунитетом; инфицирование лиц из групп риска может оказывать существенное влияние на повышение показателей заболеваемости и смертности. В настоящее время хорошо известны острые или хронические заболевания печени (ХЗП), характеризующиеся вы-

соким уровнем смертности, а ВГЕ-инфекция является одной из наиболее распространенных причин, приводящих к острому нарушению функции печени, и парадокс состоит в том, что ряд заболеваний диагностируется уже в хронической форме [Ramachandran J. et al., 2004; Sarin S.K., et al. 2009; Monga R. et al., 2004].

Отмечено изменение парадигмы гепатита Е от инфекции, передающейся энтеральным путем к инфекции, передающейся парентеральным путем; рассматривается также вопрос об отнесении его к числу вновь возникающих инфекционных заболеваний.

Целесообразно рассматривать риск трансфузионной передачи гепатита Е для обеспечения безопасности трансфузий, особенно у реципиентов, находящихся в группе высокого риска, по двум причинам, первая из которых состоит в том, что у ВГЕ-позитивного донора может быть бессимптомное течение инфекции и нормальный уровень активности АСТ/АЛТ и, во вторых, потому, что у пациентов из групп высокого риска заболевание протекает гораздо тяжелее. В свете современных знаний, при наличии или отсутствии сколько-нибудь эффективной терапии или вакцинации, будет целесообразно введение скрининга донорской крови и продуктов на ВГЕ в эндемичных регионах, а также в группах высокого риска с учетом влияния, оказываемого на течение основного заболевания. Вирус ВГЕ чаще ассоциируется с IgM к ВГЕ, реже с IgG к ВГЕ. Скрининг на содержание этих антител должен быть внедрен в практику работы службы крови, а повсеместное широкомасштабное внедрение этого опыта позволит повысить экономическую эффективность его использования.

19/593 Распространенность маркеров гепатита Е среди доноров крови в регионах РФ.

Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Белякова В.В., Майорова О.А., Щибрик Е.В., Поляков А.Д., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И.

Гематология и трансфузиология, 2013. -N 4. -С.26-28.

Вирус гепатита Е (ВГЕ) преимущественно передается энтерально. Однако в настоящее время существуют свидетельства реализации парентерального пути передачи ВГЕ, что указывает на потенциальную значимость этого инфекционного агента для службы крови. Для того чтобы оценить степень важности данной инфекции для отечественной службы крови, определяли распространенность маркеров гепатита Е (ГЕ) среди доноров крови в РФ - 1030 доноров из Москвы (958 с нормальными уровнями трансаминаз и 72 донора с повышенными уровнями трансаминаз) и 291 донора из Белгородской области. Серологические маркеры ГЕ среди первичных доноров из Белгорода выявляли значительно чаще, чем у московских доноров: 9,96 против 4,5–5,5% для анти-ВГЕ IgG и 4,46 против 2,8–3,1 % для анти-ВГЕ IgM. РНК ВГЕ не выявлена ни в одном из образцов сыворотки крови от доноров как с нормальными, так и с повышенными уровнями АЛТ. Таким образом, даже в образцах, содержащих анти-ВГЕ IgM, что указывает на текущую инфекцию или раннюю реконвалесценцию, вирус ВГЕ не обнаружен. По-видимому, риск парентеральной передачи ВГЕ существует, хотя он относительно невелик. Тем не менее, существование в РФ таких регионов, как Белгородская область, где более чем у 5% первичных доноров крови имеются анти-ВГЕ класса IgM, указывает на актуальность ВГЕ-инфекции для отечественного здравоохранения и в том числе для службы крови.

20/594 Заражение вирусным гепатитом Е после переливания крови инфицированного донора.

Жибурт Е.Б.

Медицинская газета, 2014, № 17, С. 9.

Опубликована информация о заражении вирусным гепатитом Е двух пациентов французского госпиталя, которым была перелита кровь инфицированного донора. Примечательно, что плазма после заготовки прошла специальную противовирусную обработку амтосаленом и ультрафиолетовым облучением.

Вирус гепатита Е (ВГЕ) – небольшой безоболочечный вирус, обычно передающийся энтеральным путем, хотя описаны и случаи передачи ВГЕ с кровью инфицированных доноров. ВГЕ-инфекция обычно протекает в виде доброкачественного острого гепатита.

ВГЕ может вызывать фульминантный гепатит, в частности у беременных и пациентов с предшествующим заболеванием печени. Иногда, особенно на фоне иммунодепрессии, развивается хроническая ВГЕ-инфекция.

Методы инактивации патогенов (вирусинактивация) в компонентах донорской крови показали свою эффективность в отношении различных инфекционных агентов. Одним из таких методов является комбинация обработки амтосаленом и ультрафиолетом А (Interscept, интерсепт) для блокады репликации нуклеиновых кислот.

Французские коллеги сообщили о двух случаях передачи ВГЕ с двумя дозами интерсепт-обработанной плазмой одного донора.

Пациент 1. Мужчина 36 лет с хронической почечной недостаточностью. Ему была выполнена пересадка почки, с последующим острым гуморальным отторжением, которое лечили плазмообменами. В марте - июне 2012 г. было перелито 59 продуктов крови. В июне 2012 г. развился печёночный цитолиз. Диагноз гепатита Е поставили в октябре, когда обнаружили РНК ВГЕ и слабореактивные антитела класса IgM к ВГЕ. В июне 2013 г. вирус ВГЕ сохранялся, и пациенту был назначен рибавирин. РНК ВГЕ в день трансплантации отсутствовала и у реципиента и у донора почки, но была обнаружена в образце крови от донора интерсепт-инактивированной свежезамороженной плазмы (СЗП).

Пациент 2. Мужчина 61 года с алкогольным циррозом печени. В августе 2012 г. ему была выполнена пересадка печени. Инфекция ВГЕ была выявлена в феврале 2013 г., когда обнаружили РНК ВГЕ в отсутствие соответствующих антител. В апреле 2013 г. вирус ВГЕ сохранялся, и пациенту был назначен рибавирин. Пациент получил 72 продукта крови. РНК ВГЕ в день трансплантации отсутствовала и у реципиента, и донора печени, но была обнаружена в образце крови от той же донора СЗП, что и у пациента 1.

Все другие образцы донаций для этих пациентов были ВГЕ-отрицательными (по результатам ретроспективного исследования архивных образцов плазмы, отобранных в день донации).

Установлено, что инфицированные образцы получены от одной донации аферезной плазмы, которая после обработки амтосаленом/ультрафиолетом А была разделена на 3 дозы. 2 из этих доз были перелиты вышеупомянутым пациентам, а третья - пациенту, умершему через 2 дня после трансфузии.

И пациенты, и донор были инфицированы штаммом ВГЕ генотипа 3f со строгой гомологией открытых рамок считывания генома ORF2 и ORF3, что является доказательством идентичности вирусов и, соответственно, передачи ВГЕ с интерсепт-обработанной плазмой одного донора не менее чем 2 пациентам. Донор – 32-летняя женщина без каких-либо факторов инфицирования ВГЕ, которые можно было выявить в день донации. Авторы сделали выводы:

- 1) ВГЕ устойчив к интерсепт-вирус-инактивации.
 - 2) ВГЕ становится значимой причиной посттрансфузионных гепатитов.
 - 3) во Франции следует рассмотреть необходимость скрининга ВГЕ у всех доноров, либо у группы доноров крови, которая будет перелита пациентам высокого риска.
- Для нашей практики также важно обратить внимание на необходимость:
- переливания плазмы только по строгим показаниям;
 - минимизации донорского воздействия на реципиента (в описанном случае все 3 дозы плазмы могли быть перелиты одному реципиенту);
 - внедрения архивирования образцов донорской крови;
 - исследования случаев посттрансфузионных гепатитов с геномным анализом (пока у нас анализируются только случаи посттрансфузионной ВИЧ-инфекции);
 - совершенствования методов обследования доноров и инактивации патогенов.

21/595. Вирусный гепатит E. Современные представления об этиологии, эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике.

Малинникова Е. Ю., Михайлов М.И., Кюрегян К.К. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение - 2014, №3 (8) С.13-22.

Гепатит E (ГЕ) - инфекционное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, в основном с водой, алиментарным путем, а также после контакта с животными. В статье изложены основы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики и профилактики вирусного ГЕ. Даны краткие сведения как об остром, так и о хроническом ГЕ. Отражены эпидемиологические характеристики выявленных клинических случаев ГЕ в России.

На сегодняшний день гепатит E (ГЕ) в центре внимания, как у научного сообщества, так и у практического здравоохранения.

По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2012 г., каждый год в мире ГЕ заболевает 3,4 млн. человек, умирает 70 тыс. человек и регистрируется 3 тыс. мертворождений [Rein D.B. et al., 2012].

Этиология

Вирус гепатита E (ВГЕ) приводит к развитию острого и хронического гепатита. Вирус ГЕ классифицирован как член семейства *Hepeviridae* (род *Hepevirus*).

ВГЕ впервые был описан М.С. Балаяном (1980), получившим информацию во время проведения опыта по самозаражению. Открытие ВГЕ позволило приступить к созданию методов его специфической лабораторной диагностики и изучению свойств вируса.

Термическая стабильность вируса такова, что даже после нагрева до 56 °С в течение 60 мин 1% вирионов остается жизнеспособным. Нагревание до температуры 71 °С в течение 20 мин приводит к полной инаktivации вируса [Bamaud E. et al., 2012].

Исследование частиц ВГЕ методом криоэлектронной микроскопии и визуальной реконструкции показало, что они представляют собой безоболочечные 20-гранные структуры диаметром 27-34 нм. Геном ВГЕ состоит из одноцепочечной РНК положительной полярности протяженностью примерно 7500 нуклеотидных оснований. РНК ВГЕ включает три частично перекрывающиеся открытые рамки считывания (ORF): ORF1, ORF2 и ORF3, каждая из которых кодирует синтез определенного белка или группы белков [Emerson S.U. et al., 2003]. ORF1 кодирует неструктурные белки, необходимые для репликации вируса: метилтрансферазу, папаиноподобную цистеиновую протеазу, хеликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу [Koonin E.V. et al., 1992]. ORF2 кодирует структурный белок, который существует как в гликозилированной, так и в негликозилированной форме и помимо основной функции - формирования вирусного капсида - выполняет еще несколько функций: участвует в системе контроля за апоптозом и несет сигнал о перемещении негликозилированного белка к месту сборки вириона [Jameel S. Et al., 1996]. ORF3 кодирует фосфопротейн, который, связываясь с цитоскелетом, выполняет регуляторную функцию, оказывая влияние на выживание гепатоцита на ранних этапах инфекции и его гибель в дальнейшем. Этот белок может

играть роль в вирусной репликации и морфогенезе вириона, а также при сборке новых вирусных частиц [Chandra V. et al., 2008].

Основное место репликации ВГЕ - гепатоцит. РНК ВГЕ удалось выявить у больных в мононуклеарах периферической крови, но без признаков вирусной репликации. Сравнительное исследование РНК ВГЕ изолятов вируса из различных регионов мира установило существование 4 генотипов (1, 2, 3, 4) и 24 подтипов вируса [Lu L., Li C., Hagedom C.H., 2006]. Есть данные о новом генотипе, выявленном у птиц, зараженных ВГЕ [Bilic I. et al., 2009]. О принадлежности к одному генотипу ВГЕ говорит уровень различий между нуклеотидами в ORF2 ВГЕ, не превышающий 20%.

Молекулярно-эпидемиологические исследования генотипов ВГЕ установили географические различия в их циркуляции:

- генотип 1 - в тропических и нескольких субтропических странах Азии и Африки;
- генотип 2 - в Мексике, Нигерии и Чаде;
- генотип 3 распространен почти повсеместно, включая страны Европы (в том числе Россия), Азии, Океании, Северной и Южной Америки;
- генотип 4 выявлен исключительно в странах Азии (Китай, Тайвань, Япония и Вьетнам).

Предполагают, что генотипы 1 и 2 имеют антропонозное происхождение и циркулируют только среди людей, тогда как генотипы 3 и 4 - зоонозные и могут приводить к развитию заболевания как у людей, так и у животных. Все 4 генотипа принадлежат единственному серотипу. Установлено существование квазивидов и рекомбинантных форм РНК ВГЕ.

Эпидемиология

ГЕ - инфекционное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, в основном передающееся с водой и алиментарным путем.

Как правило, ГЕ самопроизвольно завершается выздоровлением. При заражении женщин в III триместре беременности у части из них (более 21%) заболевание может привести к смерти плода и матери. Высокая смертность в этой группе населения во время вспышки служит эпидемиологическим показателем этиологической роли ВГЕ в ее возникновении [Labrique A.V. et al., 2012].

Гепатит E - зооноз

Ранее была описана зоонозная природа вируса [Балаян М.С., 1995; Dalton H.R. et al., 2008]. Доказательством этого служат:

- ВГЕ генотипов 3 и 4 выявляют у свиней во всем мире. Свинья считается основным хозяином вируса, при инфицировании которой симптоматика отсутствует [Scobie L. et al., 2013]. Среди поголовья свиней (в возрасте 1-5 мес.) на фермах России частота обнаружения РНК ВГЕ может достигать 60% [Солонин С.А. и др., 2009];
- экспериментальные исследования ГЕ у поросят показали статистически значимую вероятность выявления РНК ВГЕ практически во всех тканях животного;
- ВГЕ человека был выявлен и у других млекопитающих: кроликов, крыс, коров и птиц (куры) [Исаева О.В. и др., 2013; Izopet J. et al., 2012; Lack J.V. et al., 2012]. Антитела к ВГЕ также удается обнаружить у различных животных (кошки, собаки и др.);

- повышенный уровень заболеваемости среди людей, часто контактирующих с животными в виду особенностей профессии (ветеринары, фермеры и др.) [Meng X. J. et al., 2002];

- доказаны случаи заражения людей, употреблявших в пищу сырую свиную печень, плохо прожаренное мясо кабанов, оленей [Matsuda H. Et al., 2003], сыровяленную колбасу "Lefigatellu" (Франция, 2010 г.) [Colson P. et al., 2010].

По уровню распространения ГЕ выделяют зоны высокой (страны с субтропическим и тропическим климатом) и низкой (с умеренным и холодным климатом) эндемичности.

На эндемичных территориях, в развивающихся странах Африки, Центральной Азии и Латинской Америки, эпидемиологически ГЕ может протекать как в виде вспышек, так и в виде спорадической заболеваемости. Для этих территорий характерно возникновение вспышек инфекции с вовлечением большого количества людей (до нескольких тысяч и более) (рис. 1). Причиной вовлечения в эпидемический процесс большого количества людей считают некачественное водоснабжение и антисанитарные условия жизни. Подтверждение такого активного эпидемического процесса ГЕ - высокая частота выявления антител к ВГЕ (23,8-28,7% и более) среди жителей обозначенных регионов [Khuroo M.S., 2011].

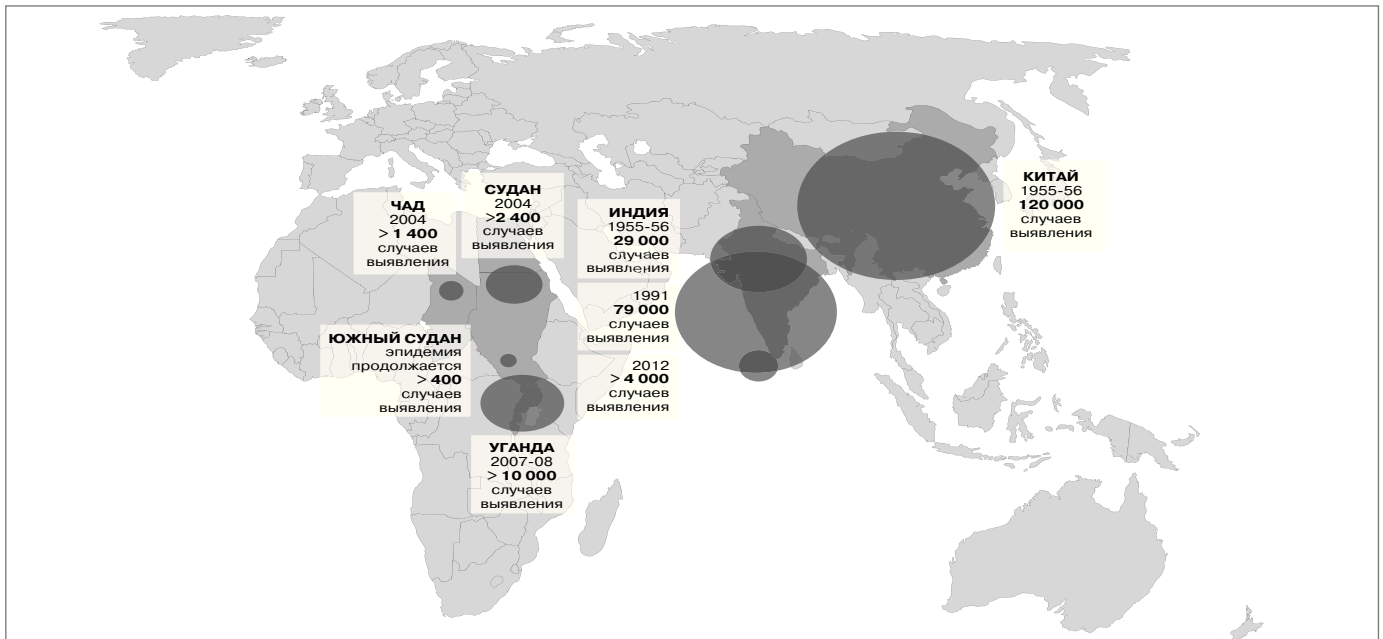


Рис. 1. Число зарегистрированных случаев ГЕ во время вспышек в гиперэндемичных регионах мира [Khuroo M.S., 2011]

На неэндемичных территориях (в промышленно развитых странах) регистрируют спорадическую заболеваемость. Ранее считали, что вспышки ГЕ на этих территориях отсутствуют [Emerson S.U., Purcell R.H., 2004]. За последние 5 лет в некоторых странах (Франция, Германия, Великобритания, Нидерланды, США, Япония) [Mansuy J.M. et al., 2009; Wichmann O. et al., 2008; Borgen K., 2008] регистрировался рост случаев выявления ГЕ. Доказано, что большинство случаев острого ГЕ (помимо завезенных с эндемичных территорий) являются автохтонными, т.е. регистрируются у коренного населения [Dalton H.R. et al., 2008]. Чаще ГЕ болеют иммунокомпрометированные мужчины пожилого возраста с сочетанной патологией билиарной системы [Aggarwal R., 2011]. Описаны случаи инфицирования ВГЕ генотипов 3 и 4 пищевым путем (чаще при употреблении в пищу плохо термически обработанной свиной печени) [Berto A. et al., 2012; Matsubayashi K. et al., 2008]. Однако водный путь заражения также может быть важен для ВГЕ генотипов 3 и 4. ВГЕ генотипа 3 был обнаружен в неочищенных сточных водах, в речной воде [LaRosa G. et al., 2010; McCreary C. et al., 2008]. Остается нерешенным вопрос: как долго ВГЕ жизнеспособен вне своего первичного хозяина? Факторы, которые влияют на жизнеспособность вируса в окружающей среде, также не установлены. В настоящее время есть основания считать

возможным передачу ВГЕ генотипа 3 или 4 от человека к человеку [Scobie L., Dalton H.R., 2013].

Гепатит Е в Российской Федерации

Ранее получили широкое распространение исследования по выявлению анти-ВГЕ (антитела к ВГЕ) на территориях Российской Федерации и бывшего СССР [Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., 2007]. Было установлено неравномерное распределение анти-ВГЕ среди населения. Различия были, прежде всего, территориальными. В регионах СССР с жарким климатом показатели распространенности находились на уровне от 9,2 до 21,2% [Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., 2007].

Исследования, проведенные в последние годы, также продемонстрировали неравномерность выявления анти-ВГЕ в регионах России с умеренным климатом. Т.А. Семенов и соавт. в 2012 г. подтвердили эти данные [Зубкин М.Л., Семенов Т.А. и др., 2012].

Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН выполнено строго контролируемое исследование по определению анти-ВГЕ в различных регионах России, охватывающее все возрастные группы населения. Во всех регионах были выявлены лица

с антителами к ВГЕ. Частота их обнаружения колебалась от 2,1% в Якутии до 13,5% в Белгородской области. Во всех регионах наибольший процент зарегистрирован в старшей возрастной группе. Причем частота выявления анти-ВГЕ в старших возрастных группах в некоторых регионах достигала 25-28%. Столь высокий уровень обнаружения антител к ВГЕ при отсутствии официальной регистрации ГЕ свидетельствует о скрытой циркуляции вируса на территории России [Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю. и др., 2010].

В России отсутствует официальная статистика случаев заболеваемости ГЕ. Спорадическая заболеваемость регистрируется в отдельных областях страны, где налажена лабораторная диагностика ГЕ. В 2009 г. были расшифрованы показания анализов от пациентов при групповой заболеваемости ГЕ, зарегистрированной в г. Ковров Владимирской области (первая вспышка на эндемичной территории мира) [Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К. и др., 2009]. Эпидемиологическое расследование вспышки установило практически одновременное начало заболевания по территории и вовлечение в нее лиц старших возрастных групп. Косвенным подтверждением служило то, что все заболевшие употребляли некипяченую воду из-под крана в домах, где непосредственно до возникновения вспышки произошла авария на водопроводной и канализационной сетях. Другие общие факторы отсутствовали. Выдвинутая гипотеза о том, что вспышка ГЕ была связана с употреблением питьевой воды, подтверждается высоким уровнем анти-ВГЕ, выявленным у жителей подъездов, из которых были госпитализированы больные с острым ГЕ. Этот показатель превышал уровень выявления анти-ВГЕ среди жителей г. Ковров, зарегистрированный за год до начала этой вспышки, более чем в 2 раза.

Изучение эпидемиологической характеристики случаев спорадического острого ГЕ в Центральном федеральном округе России позволило установить: преобладание автохтонных (местных) случаев ГЕ, осенне-зимнюю сезонность распространения ГЕ, высокую частоту заболевания среди городских жителей и преобладание среди заболевших мужчин в возрасте 50-69 лет [Малинникова Е.Ю., Коптюг В.Г., Потемкин И.А. и др., 2013].

Клиническая картина

Острый гепатит Е

ВГЕ, как и другие гепатотропные вирусы, приводит к развитию острого гепатита. Данные исследований автохтонных случаев ГЕ, проведенных в Центральном федеральном округе России, показали, что клиническая картина острого ГЕ варьировала в зависимости от степени тяжести течения заболевания: от легкой безжелтушной формы до более тяжелых случаев, вплоть до развития фульминантного гепатита с печеночной недостаточностью и летальным исходом. Клинические проявления чаще наблюдаются у взрослых, чем у детей и подростков [Малинникова Е.Ю., Коптюг В.Г., Потемкин И.А. и др., 2013].

При легкой степени течения или бессимптомном гепатите жалобы у пациентов в большинстве случаев отсутствуют либо симптоматика минимальна (чаще всего слабость, снижение аппетита, незначительная тошнота, периодические боли в животе). Иногда единственным

симптомом может быть гриппоподобная лихорадка, длящаяся несколько дней. По эпидемиологическим показаниям в период вспышек заболевания такие пациенты не попадают в поле зрения врачей. Диагноз ставится на основании подъема активности печеночных трансаминаз и наличия маркеров острого ГЕ. Тем не менее, чаще больные с бессимптомной формой гепатита не выявляются клиницистами, и заболевание не регистрируется. Есть предположения, что у ГЕ, как и гепатита А, более высокие показатели заболеваемости, нежели представленные в отчетах [Малинникова Е.Ю., Потемкин И.А., Зайцев О.В. и др., 2012].

Большинство описанных случаев - это желтушная форма заболевания. В продромальный период развиваются астеновегетативные изменения, такие как слабость, вялость, усталость, общее недомогание. Иногда наблюдаются гриппоподобные симптомы: лихорадка, артралгии, миалгии, головные боли, озноб, насморк, кашель [Михайлов М.И., Замятина Н.А., Полещук В.Ф., 2005]. Снижение аппетита, иногда до отвращения к пище, тошнота, рвота являются также неспецифическими симптомами продромального периода, который может длиться от нескольких дней до нескольких недель.

Начало болезни постепенное, иногда может быть острым. В начале заболевания большинство больных жалуются на слабость, общее недомогание, сниженный аппетит, тошноту, иногда рвоту. Таким образом, ГЕ характеризуется астеническим и диспепсическим синдромами (табл. 1

Таблица 1

Симптоматика у больных спорадическим ГЕ в эндемичных регионах РФ (n=147)
[Малинникова Е.Ю., 2014]

Симптом	Количество больных	Частота выявления симптомов, %
Гипертермия	44	29,9
Гриппоподобный	74	50,3
Астенический	140	95,2
Диспепсический	96	65,3
Сниженный аппетит	92	62,6
Тошнота, рвота	69	46,9
Кожный зуд	58	39,5

Многие симптомы острого ГЕ схожи с симптомами ГА, однако стоит обратить внимание на то, что по своим клиническим проявлениям ГА у пациентов старших возрастных групп характеризуется более выраженным гриппоподобным синдромом (с подъемом температуры выше 38,0 °С), нежели у пациентов с ГЕ [Малинникова Е.Ю., Зайцев О.В., Исаева О.В. и др., 2011]. Подъем температуры, характерный для ГА, наблюдается только у 1/3 пациентов с ГЕ. В продромальном периоде для больных ГЕ более характерны (по сравнению с ГА) жалобы на боли в животе, диарею, высыпания на коже. После появления желтухи (в среднем на 4-5-й день от начала заболевания) у больных ГЕ не наступает улучшения состояния, как это бывает у больных с ГА. Для подавляющего числа заболевших ГЕ характерно увеличение размеров печени. Длительность желтушного периода варьирует от 5 до 30 дней, но возможно развитие холестатического синдрома с более длительной желтухой (табл. 2).

Таблица 2

**Средние показатели уровня билирубина и АЛТ
в зависимости от тяжести течения спорадического
ГЕ в эндемичных регионах РФ**
[Малинникова Е.Ю. и др., 2011]

Тяжесть течения	Билирубин мкмоль/л	АЛТ, Е/л
Тяжелая	425,0 ± 193,2 От 190 до 938	1374,4 ± 1076,05 От 98 до 4740
Средняя	150,2 ± 115,7 От 19,6 до 599,7	790,3 ± 693,5 От 99 до 3370
Легкая	42,33 ± 20,15 От 18,0 до 73,0	256,3 ± 161,7 От 76 до 644

При исследовании крови выявляют повышение билирубина, активности сывороточных трансаминаз. Билирубин в среднем повышается до 10 норм, АЛТ - до 40 норм.

При легких и среднетяжелых формах ГЕ биохимические показатели быстро нормализуются. Иногда наблюдается более длительная гипербилирубинемия при нормализации показателей печеночных ферментов. ГЕ - саморегулирующаяся инфекция, в большинстве случаев заканчивающаяся выздоровлением.

В настоящее время в литературе нет данных о течении остро ГЕ у беременных на эндемичных территориях, в том числе и в Российской Федерации. В исследованиях, проведенных в гиперэндемичных регионах, показано, что частота тяжелых и фульминантных форм заболевания возрастает в III триместре беременности [WHO, 2001]. Клиническая картина проявляется симптомами печеночной недостаточности разной степени выраженности. Заболевание протекает с быстрым развитием массивного некроза печени и гепатоцеребральной недостаточности. Особенностью фульминантного варианта ГЕ считают развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), характеризующегося желудочно-кишечными, легочными, носовыми кровотечениями разной интенсивности [Prusty V.K. et al., 2007]. Может произойти самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш или преждевременные роды), как правило, сопровождающееся резким ухудшением состояния женщины. Даже при доношенной беременности часть детей погибает в пре- и интранатальном периодах. Летальность у беременных и женщин в раннем послеродовом периоде достигает 17-20%. В настоящее время причины высокой летальности не выяснены [Kumar A. et al., 2004].

До недавнего времени считалось, что заболевание, вызванное ВГЕ генотипа 3, всегда заканчивается выздоровлением. Авторы зарегистрировали и описали 5 случаев остро фульминантного ГЕ, 4 из которых закончились смертью больного. Обращает на себя внимание то, что часть из них были госпитализированы в неинфекционные отделения. У всех больных были диагностированы сопутствующие заболевания: ХОБЛ, ожирение, сахарный диабет, болезни сердца, хронические заболевания билиарной системы. Все злоупотребляли алкоголем.

Анализ историй болезней при автохтонном спорадическом ГЕ позволил определить факторы риска развития тяжелого течения ГЕ на эндемичных территориях. К ним относятся: пожилой возраст, мужской пол, трансплантацию органов, иммуносупрессивную терапию, онкологические заболевания. Нельзя исключить влияние сопутствующ-

щих патологий, а именно: ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, артрита, хронических заболеваний печени (ХЗП), а также злоупотребление алкоголем [Малинникова Е.Ю. и др., 2010; Сторожаков Г.И. и др., 2011].

Хронический гепатит Е

На X конгрессе гастроэнтерологов, прошедшем в Лос-Анджелесе в 1994 г., была представлена новая классификация хронических заболеваний печени. Основным критерием для отнесения заболевания к хроническому гепатиту было сохранение диффузного воспаления печени более 6 мес.

До недавнего времени считалось, что ГЕ не способен приводить к развитию хронического заболевания. Тем не менее, последние исследования показали длительное сохранение ВГЕ-инфекции, которая может выявляться у больных с иммунодефицитом, вызванным различными факторами, такими как наличие в анамнезе трансплантации органов, иммуносупрессивной терапии. На сегодняшний день доказано существование хронического ГЕ (ХГЕ), который вызван ВГЕ и характеризуется длительным воспалительным поражением печени, способным перейти в более тяжелое заболевание - цирроз. Основные критерии для причисления заболевания к ХГ - сохранение диффузного воспаления печени и циркуляция ВГЕ более 6 мес.

Случаи ХГЕ зарегистрированы у пациентов с трансплантацией печени, почек, поджелудочной железы, сердца, у пациентов с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации стволовых клеток и у ВИЧ-инфицированных пациентов [Colson P. 2009; Dalton H.R. 2009; Gerolami R. 2009; Kamar N. 2008; Mansuy J.M. 2009; Ollier L. 2009]. У всех обследованных методом ПЦР пациентов был выявлен ВГЕ генотипа 3. Описания случаев хронического ГЕ генотипов 1 и 2, распространенных в высокоэндемичных областях, отсутствуют [Aggarwal R., 2011].

Механизм развития ХГЕ не определен. Клинические симптомы ХГЕ нечетко выражены. Отмечают усталость, диарею, артралгии, потерю веса, боли в животе, зуд, лихорадку и тошноту. Желтуха встречается редко. Kamar и соавт. [Kamar N. et al., 2011] показали, что у реципиентов органов в 66% случаев развивается хроническая ВГЕ-инфекция. У данной группы пациентов выявлено значительное снижение CD2+, CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, а также отмечен риск развития острой печеночной недостаточности. В другом исследовании среди ВИЧ-инфицированных пациентов с очень низким количеством CD4+ Т-клеток был диагностирован ВГЕ с отсроченной сероконверсией (>24 мес.) [Kenfak-Foguena A. et al., 2011]. Распространенность хронического ГЕ в других европейских центрах трансплантации составляет около 1% [Pas S.D. et al., 2012; Pischke S. et al., 2012].

В Российской Федерации данные о наличии пациентов с ХГЕ отсутствуют.

Неврологические осложнения

Собранная информация о возможных клинических проявлениях заболевания, вызванного ВГЕ генотипа 3, на сегодняшний день изучена не до конца. Данные о возможных клинических проявлениях ГЕ все еще формируются. Опубликованы данные о неврологических проявлениях инфекции, вызванной ВГЕ генотипа 3, как во время острого, так и

хронического ГЕ. Диапазон неврологических осложнений широк и включает синдром Гийена-Барре, паралич Белла, невралгические амиотрофии, острый поперечный миелит, острый менингоэнцефалит, воспалительные полирадикуллопатии, двусторонний плечевой неврит, энцефалит и атаксию/проксимальную миопатию [Kamar N. et al., 2012]. В 2011 г. Kamar и соавт. опубликовали данные о неврологических осложнениях у 7 (5,5%) пациентов с автохтонным острым и хроническим ГЕ генотипа 3 (диагностированы в 2004-2009 гг. в Великобритании и Франции) [Kamar N. et al., 2011]. Необходимо отметить, что у части пациентов с ГЕ и зарегистрированными неврологическими проявлениями удавалось выявить вирус Эпштейна-Барр. Вопрос о влиянии ВГЕ на нервную систему человека практически не изучен. Были проведены единичные исследования по изучению проницаемости для этого вируса гематоэнцефалического барьера [Kamar N. et al., 2011]. В России Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. Чумакова были проведены исследования по определению антител к ВГЕ классов IgM и IgG среди пациентов неврологических отделений многопрофильных больниц городов Сергиев Посад и Белгород ($n=197$), а также условно здорового на-

селения в этих регионах ($n=638$). Изучаемые группы были близки по демографическим характеристикам. Средний возраст лиц изучаемых групп составил 77,3 и 76,3 года соответственно. При сравнении процента выявления антител к ВГЕ у больных в неврологических отделениях и условно здорового населения суммарные антитела к ВГЕ были выявлены у 19,3 и 4,3% соответственно. За этот же период проведен ретроспективный анализ острого ГЕ, изучены истории болезни 102 пациентов на предмет наличия неврологических проявлений, сопутствующих инфекционному процессу. Был выявлен случай неврологических расстройств у больного острым ГЕ [Малинникова Е.Ю., Коптюг В.Г., Потемкин И.А. и др., 2013]. Предыдущие и текущие наблюдения показали, что при ВГЕ диагностическое тестирование должно выполняться в группе пациентов, у которых одновременно выявлены неврологические симптомы и патология печени. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки уровня фактического распространения инфекции в случаях диагностированных неврологических заболеваний (особенно в группе пациентов с неясной этиологией гепатита).

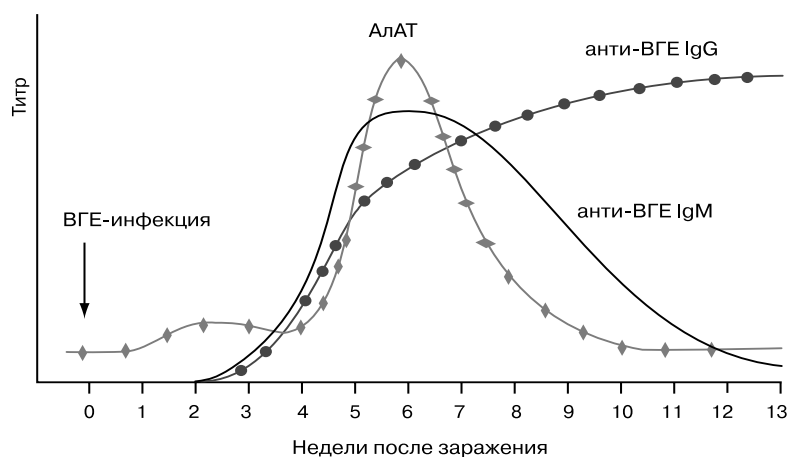


Рис. 2. Динамика выявления маркеров при остром гепатите E. [Михайлов М.И. и соавт., 2007]

Лабораторная диагностика гепатита E

Так же как и при ГА, специфическая лабораторная диагностика ГЕ основывается на выявлении комплекса маркеров инфицирования ВГЕ (анти-ВГЕ IgM и анти-ВГЕ IgG) или РНК ВГЕ в сыворотке крови или фекалиях пациента. Для ГЕ характерно последовательное появление этих маркеров.

Антитела к ВГЕ класса IgM появляются в сыворотке крови на 1-2-й неделе после заражения и могут сохраняться от 1-2 мес. до 2 лет у некоторых пациентов. Антитела к ВГЕ класса IgG могут определяться через несколько недель после заражения и сохраняются длительное время после выздоровления пациента. Серологическое обследование людей, перенесших ГЕ, показало сохранение анти-ВГЕ IgG на протяжении как минимум 15 лет [Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., 2007].

Определение анти-ВГЕ IgM и анти-ВГЕ IgG

Метод выявления уровня анти-ВГЕ IgM основан на принципе ИФА в твердофазном многослойном варианте (сэндвич-метод).

Для выявления анти-ВГЕ IgM и анти-ВГЕ IgG созданы многочисленные лабораторные и коммерческие варианты препаратов. Соответствующие диагностические наборы выпускаются зарубежными ("GenLabs", Сингапур; "Abbott Laboratories", США) и отечественными ("Диагностические системы", г. Нижний Новгород; "Вектор-Бест", г. Новосибирск) биотехнологическими предприятиями и фирмами.

Диагностические наборы включают все необходимые для постановки теста реактивы, компоненты и инструкции. Коммерческое название наборов для обнаружения анти-ВГЕ IgM: "ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M", НПО "Диагностические системы" (Н. Новгород); "Вектогеп E - IgM", ЗАО "Вектор-Бест"; для обнаружения анти-ВГЕ IgG - "ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G", НПО "Диагностические системы" (Н. Новгород); "Вектогеп E - IgG", ЗАО "Вектор-Бест".

Сравнительное исследование диагностических наборов для обнаружения антител к ВГЕ производства "Диагностические системы" (Н. Новгород) и зарубежных коммерческих препаратов, проведенное в CDC, установило сопоставимый уровень чувствительности и специфичности. В некоторых случаях были выявлены преимущества отечественной тест-системы.

Одной из важных проблем при проведении исследований на наличие анти-ВГЕ (прежде всего класса IgM) является выявление ложноположительных реакций при этиологической расшифровке спорадических случаев ГЕ на неэндемичных территориях. Считается, что эти реакции связаны с неспецифическим взаимодействием с другими вирусными антигенами и разнообразными факторами. Например, возможно наличие ложноположительных результатов определения IgM анти-ВГЕ при острых гепатитах, возникающих при инфекциях, вызванных цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр [Fogeda M. et al., 2009].

Определение РНК вируса гепатита Е

В Российской Федерации не зарегистрированы коммерческие тесты для выявления РНК ВГЕ. Применяется методика определения РНК ВГЕ, разработанная в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, на основе технологии, используемой в CDC.

РНК ВГЕ выявляют в образцах сыворотки, плазмы или осветленного экстракта фекалий любым доступным методом выделения тотальных нуклеиновых кислот, например набором QIAampViral RNA MiniKit (QIAGEN).

Для выделенной РНК проводят обратную транскрипцию (reverse transcription, RT) с помощью рандомных гексамерных праймеров (на рынке присутствует большое число наборов для RT разных производителей).

Полученную кДНК амплифицируют в ПЦР с использованием универсальных праймеров, обеспечивающих чувствительное и специфическое выявление всех 4 генотипов ВГЕ. Учет результатов проводят методом электрофореза 10 мкл продуктов второй ПЦР в 2% агарозном геле. Величина ампликона, получаемого в результате второй ПЦР, составляет 350 нт.

Для подтверждения специфичности детекции РНК ВГЕ и последующего филогенетического анализа выявленных вариантов вируса (определение генотипов) проводят прямое секвенирование амплифицированных фрагментов генома ВГЕ. Секвенирование каждого ПЦР фрагмента проводят в двух направлениях: с прямым и обратным праймерами. Полученные хроматограммы собирают в готовые последовательности при помощи модуля Seqman 4.03 программного пакета DNASTar (DNASTAR Inc.).

Интерпретация маркеров инфицирования ВГЕ и диагностирование ГЕ

Маркеры инфицирования ВГЕ: антиген ВГЕ, антитела к ВГЕ классов IgM и IgG, РНК ВГЕ. Их выявление позволяет установить этиологию гепатита и/или присутствие вируса, оценить эффективность лечения, предположить путь заражения ВГЕ.

Клинический диагноз ГЕ может быть поставлен при наличии эпидемиологического статуса, клинико-биохимических проявлений болезни, обнаружении маркеров инфицирования ВГЕ.

Подтвержденный случай острого ГЕ

Обнаружение РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие анти-ВГЕ классов IgM и/или IgG в сочетании с клиническими и биохимическими проявлениями острой инфекции.

Вероятный случай острого ГЕ

Отсутствие РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие анти-ВГЕ классов IgM и/или IgG с увеличением титра антител в 4 раза и более в парных сыворотках крови (взяты с интервалом в 4-6 нед). Клинические проявления при этом могут быть стертыми или отсутствовать.

Важным критерием постановки диагноза ГЕ служат эпидемиологические данные в условиях развившейся или развивающейся локальной вспышки или предшествующего посещения пациентом эндемичных по ГЕ регионов мира. Однако отсутствие установленного источника ВГЕ не является критерием исключения диагноза ГЕ.

Случай хронической ВГЕ-инфекции

Обнаружение РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови в течение по крайней мере 6 мес. в сочетании с постоянным или периодическим повышением уровня активности сывороточных трансаминаз.

Группы повышенного риска инфицирования ВГЕ

К группам повышенного риска инфицирования ВГЕ относятся:

- работники животноводческих комплексов, в том числе свиноводческих ферм и предприятий мясоперерабатывающей промышленности;
- люди, занимающиеся выращиванием поросят в домашнем хозяйстве;
- ветеринарные работники;
- охотники, прежде всего охотившиеся на кабанов;
- сотрудники коммунально-хозяйственных служб, связанные с водопроводом, канализационными сетями, очистными сооружениями;
- пациенты до и после трансплантации органов и тканей (печени, почек, костного мозга и т.п.), получающие иммуносупрессивную терапию;
- люди с иммунодефицитными состояниями (больные ВИЧ, онкологическими заболеваниями, наркоманы и др.), в том числе люди старшего возраста;
- туристы и лица, прибывшие из стран, расположенных в эндемичных по ГЕ регионах мира.

Лечение гепатита Е

Больные с легкой и среднетяжелой формой ГЕ получают базисную терапию, назначаемую при ГА. Рекомендуются обильное щелочное питье (до 3 л/сут), щадящий физический режим, диета (стол № 5).

При выраженных симптомах интоксикации проводится дезинтоксикационная терапия (внутривенно вводят инфузионные препараты под контролем диуреза). При наличии показаний назначают энтеросорбенты, глюкозу, витамины, гепатопротекторы. Больным с выраженным холестатическим синдромом помогают препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Тяжелые формы ГЕ требуют комплексной патогенетической терапии, желательна в условиях отделений интенсивной терапии или реанимации. Беременных в II-III триместрах беременности независимо от степени тяжести ГЕ рекомендуется наблюдать в палате интенсивной терапии. Прерывание беременности приводит к резкому утяжелению болезни, из-за чего данная процедура противопоказана.

Лечение ХГЕ не разработано. Однако есть данные о применении специфической противовирусной терапии в группе

пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Исходя из опыта лечения хронических гепатитов В и С, на первых этапах назначались препараты пегилированного интерферона. Однако, учитывая наличие иммунодефицитного состояния и возможные побочные эффекты, связанные с применением препаратов интерферонового ряда, от такой терапии отказались. В качестве наиболее эффективного препарата для лечения ГЕ был избран рибавирин, который назначали в дозе 12 мг/кг/сут в течение 12 нед, что приводило к снижению вирусной нагрузки и клиническому улучшению состояния больного [Kamar N. et al., 2007].

Профилактические мероприятия

Основные меры профилактики ГЕ - санитарно-гигиенические мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи возбудителя.

К санитарно-гигиеническим мероприятиям относятся:

- благоустройство населенных пунктов (обеспечение населения доброкачественной водой, безопасными в эпидемиологическом отношении продуктами питания);
- санитарное благоустройство свиноводческих ферм, пунктов по забою животных (обеспечение повсеместного и постоянного выполнения санитарно-технических и гигиенических норм и правил, санитарно-противоэпидемического режима в этих учреждениях, с особым вниманием к уборке, хранению и утилизации сточных вод);
- осуществление государственного санитарно-эпидемиологического надзора за состоянием всех эпидемиологически значимых объектов (источники водоснабжения, очистные сооружения, водопроводная и канализационная сети, свиноводческие фермы, объекты общественного питания, торговли, детские, учебные, военные и другие учреждения).

К противоэпидемическим мероприятиям относятся:

- мероприятия в очаге острого ГЕ;
- меры в отношении источника инфекции;
- меры в отношении путей и факторов передачи возбудителя;
- меры в отношении контактировавших с источником инфекции.

Специфическая профилактика

Понимание социально-экономической значимости ГЕ для здравоохранения определило необходимость разработки мер по его профилактике. В 2011 г. в Китае была зарегистрирована первая вакцина для профилактики ГЕ.

Наиболее полно результаты III фазы клинических испытаний вакцины были представлены на конгрессе APASL, который состоялся 6-10 июня в Сингапуре. Вакцина Hecolin содержит 30 мкг рекомбинантного белка, синтезированного с OPC2 ВГЕ генотипа 1, адсорбированного на гидроокиси алюминия. Предусмотрено 3-кратное введение препарата по следующей схеме: 0, 1 и 6 мес.

Представленные результаты испытаний убедительно свидетельствуют в пользу иммуногенной и специфической активности вакцины. Проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое включено более 112 тыс. здоровых лиц, получивших плацебо и вакцину.

Продемонстрирована хорошая переносимость препарата и отсутствие осложнений на ее введение. Эффективность вакцины составила 100% (95% ДИ 72-100). Устано-

вив, что уже после второго введения почти у 100% вакцинированных выявляются антитела к компонентам вакцины, авторы работы делают важный вывод: вакцина Hecolin может быть назначена для купирования вспышек ГЕ [Zhu F.C., Zhang J., Zhang X.F. et al., 2010].

И хотя эта вакцина не доступна на мировом уровне, она может стать потенциально доступной в ряде других стран.

Таким образом, сегодня становится очевидным значение этой инфекции для здравоохранения всего мира. Причем это касается и регионов, считавшихся ранее неэндемичными. Ретроспективный анализ заболеваемости ГЕ позволяет констатировать, что он является "возвращающейся инфекцией". Выявление случаев автохтонного ГЕ в Центральном регионе России указывает на необходимость обратить повышенное внимание клинициста на эту проблему.

22/596 Острый вирусный гепатит - надо ли менять современную стратегию скрининга?

Acute viral hepatitis - should the current screening strategy be modified?

Harvala H., Wong V., Simmonds P., Johannessen I., Ramalingam S.

J Clin Virol. 2014; 59(3):184-187.

PMID: 24472576

Эпидемиология вирусных гепатитов изменилась. Например, в Великобритании после внедрения безопасных и эффективных вакцин против гепатита А и гепатита В в 1980-е годы заболеваемость острыми инфекциями, вызванными этими вирусами, снизилась. В то же время значимость вируса гепатита Е (ВГЕ) как агента, вызывающего острый гепатит, возросла. Однако диагностика ВГЕ-инфекции недоступна повсеместно. Авторы исследования анализировали вирусную этиологию случаев острого гепатита с целью оптимизации существующего алгоритма диагностики. Анализировали все случаи острого гепатита с тестированием на ВГА, ВГВ, ВГС, ВГЕ, ВЭБ и ЦМВ в период с июня 2010 г. по декабрь 2012 г. Наряду с вирусологическими данными анализировали уровни АЛТ если их определение проводилось в течение пяти дней после вирусологического теста. Из 3462 лиц с подозрением на острый гепатит только у 25% отмечались биохимические проявления острого гепатита ($n=854$; АЛТ>100 МЕ/л). Частота выявления острой ВГЕ-инфекции (25/409) в 31 раз превышала частоту выявления ВГА-инфекции (6/3462) и в 7 раз - частоту выявления острой ВГВ-инфекции (24/3462). В большинстве случаев острые инфекции, вызываемые ВГА, ВГЕ, ВЭБ и ЦМВ, сопровождалось повышением уровней АЛТ. Большинство случаев ВЭБ-инфекции сопровождалось лимфаденопатией (23/34); и, наоборот, в большинстве случаев ЦМВ-инфекции лимфаденопатия отсутствовала (18/22).

Закключение. Скрининг на ВГЕ должен быть включен в первичное обследование при остром гепатите. Все пациенты с повышенными уровнями АЛТ должны обследоваться на инфекции, вызываемые ВГА и ВГЕ.

23/597 Повышенная частота выявления серологических маркеров ВГЕ-инфекции у пациентов с аутоиммунным гепатитом.

Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis.

Pischke S., Gisa A., Suneetha P.V., Wiegand S.B., Taubert R., Schlue J., Wursthorn K., Bantel H., Raupach R., Bremer B., Zacher B.J., Schmidt R.E., Manns M.P., Rifai K., Witte T., Wedemeyer H.

PLoS One. 2014 Jan 21; 9(1): e85330.

PMID: 24465537

PMCID: PMC3897432

Инфекция, вызываемая вирусом гепатита E (ВГЕ), зачастую может протекать бессимптомно и заканчиваться спонтанной элиминацией. Хронический гепатит E описан в некоторых когортах пациентов с иммуносупрессией. Роль ВГЕ-инфекции в развитии аутоиммунного гепатита (АИГ) не изучена.

Методы. На наличие антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) обследовали 969 человек, в том числе 208 пациентов с АИГ, 537 здоровых лиц, 114 пациентов с другим аутоиммунным заболеванием (ревматоидным артритом, РА) и 109 пациентов с хронической ВГС- или ВГВ-инфекцией (ВГС/ВГВ). У пациентов с АИГ, РА и ВГС/ВГВ определяли РНК ВГЕ. ВГЕ-специфичный пролиферативный Т-клеточный ответ определяли методом окрашивания флуоресцентным красителем CFSE (карбоксифлуоресцеином) и стимулирования *in vitro* мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) с использованием перекрывающихся пептидов ВГЕ.

Результаты. Анти-ВГЕ выявляли чаще у пациентов с АИГ ($n=16$; 7,7%) по сравнению со здоровыми лицами ($n=11$; 2%; $p=0,0002$), пациентами с РА ($n=4$; 3,5%; $p=0,13$) и пациентами с ВГС/ВГВ-инфекцией ($n=2$; 2,8%; $p=0,03$). ВГЕ-специфичный Т-клеточный ответ был выявлен у всех пациентов с АИГ, позитивных по анти-ВГЕ. У одного пациента с АИГ, получавшего иммуносупрессивную терапию циклоспорином и преднизолоном и имевшего повышенные уровни АЛТ, был выявлен острый гепатит E, однако вирус ВГЕ исчезла после уменьшения дозы иммуносупрессоров. Ни у одного пациента с РА или ВГС/ВГВ - инфекцией не была выявлена РНК ВГЕ.

Заключение. Среди пациентов с АИГ, но не среди пациентов с РА или ВГС/ВГВ, высока вероятность выявления антител к ВГЕ. При постановке диагноза АИГ должна быть исключена ВГЕ-инфекция. Определение РНК ВГЕ также рекомендуется для пациентов с АИГ, не отвечающих на иммуносупрессивную терапию.

24/598 Вирусный гепатита E и фульминантный гепатит—вирус- или организм-специфичная патология?

Hepatitis E virus and fulminant hepatitis-a virus or host-specific pathology?

Smith D.B., Simmonds P.

Liver Int. 2015 Apr; 35 (4): 1334–1340.

PMID: 24974734

Фульминантный гепатит является редким исходом инфекции, вызываемой вирусом гепатита E (ВГЕ). В нескольких последних исследованиях была показана связь между генетическими вариантами вируса и прогрессированием заболевания. Авторы провели критический анализ данных о связи вирус-специфичных факторов с развитием

фульминантного гепатита при ВГЕ-инфекции.

Методы. Были проанализированы опубликованные данные о последовательности изолятов ВГЕ от пациентов с фульминантным гепатитом и без него с целью определения связи между полиморфизмом вируса и исходом заболевания.

Результаты. Случаи фульминантного гепатита были зарегистрированы при инфекциях, вызванных всеми четырьмя генотипами ВГЕ человека; данные изоляты относились к разным филогенетическим группам внутри генотипов 1, 3 и 4. Анализ последовательностей генома вируса от пациентов с общим источником заражения показал отсутствие каких-либо характерных замен, связанных с развитием фульминантного гепатита. Повторный анализ ранее опубликованных случаев связи между заменами в вирусном геноме и фульминантным гепатитом показал, что они, по-видимому, являются результатом искажений при формировании анализируемых групп.

Заключение. Развитие фульминантного гепатита, вероятнее всего, определяют факторы организма, а не генотип вируса, его варианты или замены в вирусном геноме.

25/599 Первый описанный случай острого гепатита E, вызванного вирусом гепатита E субгенотипа 3с, во время беременности в Германии.

First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany.

Tabatabai J., Wenzel J.J., Soboletzki M., Flux C., Navid M.H., Schnitzler P.

J Clin Virol. 2014 Sep; 61(1):170-172.

PMID: 24996764

Гепатит E (ГЕ) является наиболее распространенной формой острого гепатита в странах Азии и Африки. При этом частота случаев смерти среди беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита E (ВГЕ), в этих регионах достигает 25%. В Германии регистрируются спорадические случаи автохтонного острого ГЕ, и число таких случаев растет. Авторы исследования сообщают о случае автохтонной ВГЕ-инфекции, вызванной ВГЕ субгенотипа 3с, у 27-летней беременной женщины. Это первый документированный случай ГЕ в Германии во время беременности. У пациентки на 26 неделе беременности развился острый гепатит, сопровождавшийся подъемом уровня трансаминаз. При обследовании были выявлены антитела к ВГЕ, вирусная нагрузка ВГЕ в сыворотке крови составляла $2,3 \times 10^6$ копий/мл, однако вирусемия была кратковременной. Анализ геномной последовательности ВГЕ подтвердил принадлежность к субгенотипу 3с, близкому другим европейским изолятам вируса. Пациентка не выезжала за пределы Германии, имела постоянный контакт с животными, однако источник инфекции установлен не был. Ребенок родился здоровым на 40 неделе беременности, заражение новорожденного ВГЕ не произошло, ферменты печени были в норме.

Заключение. ГЕ необходимо включить в дифференциальную диагностику пациентов с острым гепатитом, особенно при беременности, даже если в эпиданамнезе пациентов отсутствует посещение высокоэндемичных территорий.

26/600. Снижение распространенности антител к вирусу гепатита E на юго-востоке Германии, 1996-2011 гг.

Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in southeastern Germany, 1996-2011.

Wenzel J.J., Sichler M., Schemmerer M., Behrens G., Leitzmann M.F., Jilg W.

Hepatology. 2014 Oct; 60(4):1180-1186.

PMID: 24912687

За последние десять лет в Германии и других европейских странах наблюдается рост случаев острого гепатита E (ГЕ). Среди взрослого населения Германии зарегистрирована высокая распространенность иммуноглобулинов класса G (IgG) к вирусу гепатита E (ВГЕ). Все это позволяет рассматривать ВГЕ как эмерджентный патоген (непредсказуемый, необычный), однако свидетельства из других стран указывают на противоположное - возможное снижение распространенности антител к ВГЕ на протяжении последних десятилетий. Авторы исследования определяли антитела к ВГЕ в образцах сывороток крови взро-

слога населения юго-востока Германии, полученных в 1996 и 2011 годах. Всего было протестировано 1092 образца сывороток, собранных в 1996 г. и 2011 г., ранжированных по 6 возрастным группам от 20 до 79 лет, по 182 образца в каждой. Анти-ВГЕ IgG определяли методом ИФА (EIA, Axiom Diagnostics) и в иммунном блоте recomLine HEV IgG (Mikrogen). Были выявлены значительные различия по частоте антител к ВГЕ в двух группах: 50,7% при исследовании образцов, собранных в 1996 г., против 34,3% при исследовании образцов, собранных в 2011 году (ИФА, $p < 0,001$). Результаты, полученные методом иммунного блота, составили 20,5% (1996 г.) против 14,5% (2011 г.), $p < 0,001$. Различия были выявлены во всех возрастных группах и были наиболее выраженными в возрастной группе 20-39 лет.

Заключение. За последние десятилетия распространенность антител к ВГЕ на юго-востоке Германии значительно снизилась. По-видимому, феномен ВГЕ как эмерджентного патогена связан с ростом осведомленности о заболевании, а не с увеличением распространенности инфекции.

Тест-системы для диагностики гепатита E

НАИМЕНОВАНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ	КАТАЛОЖНЫЙ НОМЕР	КОЛИЧЕСТВО АНАЛИЗОВ	СРОК ГОДНОСТИ
ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G CE Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса G к вирусу гепатита E в сыворотке и плазме крови человека. Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах.	E - 151	96	12 месяцев
ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M CE Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса M к вирусу гепатита E в сыворотке и плазме крови человека. Подходит для ручной постановки и постановки на автоматических анализаторах.	E - 152	96	12 месяцев

Лабораторная диагностика неинфекционных заболеваний

Маркеры пренатального скрининга

27/601 Биохимический скрининг первого триместра беременности для выявления синдрома Дауна: свободная бета-субъединица ХГЧ против интактного ХГЧ.

First trimester biochemical screening for Down syndrome: free beta hCG versus intact hCG.

Hallahan T., Krantz D., Orlandi F., Rossi C., Curcio P., Macri S., Larsen J., Buchanan P., Macri J.

Prenat Diagn. 2000 Oct; 20(10):785-789.

PMID: 11038453

Для сравнения результатов определения концентрации свободной субъединицы β -ХГЧ и интактных (димерных, α - и β -) молекул ХГЧ в сыворотке крови беременных женщин при проведении скрининга первого триместра беременности для выявления синдрома Дауна (СД) авторы исследования проанализировали 63 беременности плодами с наличием СД и 400 зуплоидных беременностей на сроке 10-13 недель. При наличии СД кратность медианы (МоМ) была значительно выше ($p=0,001$) при определении уровня свободной β -ХГЧ (1,89 МоМ), чем при определении уровня интактного ХГЧ (1,37 МоМ). Хотя распределения для свободной β -ХГЧ (зуплоидные беременности-0, 2157; беременности с СД-0,2322) были шире, чем для интактного ХГЧ (зуплоидные беременности-0, 1697; беременности с СД-0,2158), увеличение более 95-й перцентили концентрации свободной β -ХГЧ зарегистрированы в 27% беременностей с синдромом Дауна по сравнению с 19% для интактного ХГЧ. Свободная β -ХГЧ при проведении скрининга с учетом возраста беременной женщины (матери), обнаруживается в 45% беременностей с наличием СД при 5% доле ложноположительных результатов. Определение интактного ХГЧ с учетом возраста матери продемонстрировало эффективность детектирования, сравнимую только с возрастом матери (35% против 32%). В отличие от этого, результаты недавнего исследования (Haddow J.E. et al., 1998-NEJM 338(14):955-961) продемонстрировали, что при наличии синдрома Дауна более высокий процент обнаружения в первом триместре беременности регистрируется при определении интактного ХГЧ, чем свободной β -ХГЧ (29% против 25%, соответственно). Повторный анализ параметров распределения в работе Haddow J.E. показал, однако, большую эффективность определения свободной β -ХГЧ (23% обнаружение интактного ХГЧ против 29% для свободной β -ХГЧ).

28/602 Плазменный протеин А ассоциированный с беременностью (PAPP-A): теоретические и клинические аспекты.

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects.

Fialova L., Malbohan I.M.

Bratisl Lek Listy. 2002; 103(6):194-205.

PMID: 12448565

Определение ассоциированного с беременностью плаз-

менного протеина А (PAPP-A) имеет большое значение в пренатальной диагностике. В сыворотке крови беременных женщин PAPP-A находится в виде гетеротетрамерного комплекса с проформой основного протеина эозинофилов (proMBP) в соотношении 2:2 (PAPP-A/proMBP), имеющего молекулярную массу ~500 кДа. Ген PAPP-A локализован в хромосоме 9q 33.1. PAPP-A принадлежит к семейству цинк-содержащих металлопротеиназ. Основным местом синтеза как PAPP-A и proMBP во время беременности является плацента. Считается, что PAPP-A участвует в расщеплении IGFBP-4 - белка, связывающий инсулиноподобный фактор роста-4. При нормально протекающей беременности по мере увеличения срока происходит нарастание концентрации PAPP-A в крови, достигая уровня 150 мкг/мл к моменту родов. При беременности PAPP-A вырабатывается в большом количестве и поступает в материнскую систему циркуляции. PAPP-A имеет ограниченную диагностическую ценность при некоторых осложнениях беременности, таких как угроза выкидыша, внематочная беременность, преэклампсия или сахарный диабет. PAPP-A является основным биохимическим маркером, позволяющим выявить синдром Дауна у плода (трисомию 21) в первом триместре беременности. При наличии синдрома Дауна у плода концентрация PAPP-A в первом триместре беременности существенно снижается. Низкие концентрации PAPP-A в первом триместре беременности обнаруживаются не только при трисомии 21, но и при других анеуплоидиях плода, не связанных с синдромом Дауна. В настоящее время имеются достаточно обоснованные данные, позволяющие рассматривать PAPP-A также в качестве полезного маркера при проведении дифференциальной диагностики стабильной и нестабильной стенокардии.

29/603 Скрининг трисомии 21 в первом триместре при двуплодной беременности: обновленная информация о влиянии хориальности на содержание маркеров в сыворотке крови беременных женщин.

Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers.

Spencer K., Kagan K.O., Nicolaidis K.H.

Prenat Diagn. 2008 Jan; 28(1):49-52.

PMID: 18186136

Цель. Изучить распределение содержания биохимических маркеров - показателей анеуплоидий первого триместра - при двуплодной беременности, а также оценить, имеются ли различия в распределении этих маркеров в зависимости от типа плацентации (монохориального или ди-хориального).

Методы. Концентрации свободной β -субъединицы ХГЧ и PAPP-A у беременных женщин определяли на сроках беременности от 11 недель 0 дней до 13 недель 6 дней в рамках программы рутинного скрининга первого триместра бере-

менности в сочетании с определением толщины воротникового пространства (ТВП) плода по данным УЗИ. Информация о беременностях двойнями и типе хориальности была получена из базы данных о плодах. При определении индивидуальных концентраций маркеров учитывали влияние таких факторов как: вес тела женщины, этническая принадлежность, применение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и курение; полученные данные сравнивали с результатами обследования некурящих женщин с нормальной одноплодной беременностью на том же сроке. При сопоставлении результатов исследований у беременных одним плодом с результатами при двуплодной беременности с монохориальным и дихориальным типом плацентации рассчитывали отклонение уровня маркеров через кратность медиане (МоМ) при нормальных беременностях на тех же сроках.

Результаты. Были проанализированы доступные данные о 1914 парах двоен. Из них в 1214 случаях анализ проводили с учетом информации о хориальности—1024 пар плодов были дихориальными близнецами и 190—монохориальными близнецами. Средние значения маркеров, выраженные в МоМ, с коррекцией их уровня на вес, этническую принадлежность, статус курения и наличие ЭКО в анамнезе при многоплодной беременности составили 2,023 для уровня свободной β -ХГЧ (параметр $\log_{10}\text{MoM}=0,2611$) и 2,121 для уровня РАРР-А (параметр $\log_{10}\text{MoM}=0,2255$). Величины медиан при двуплодных беременностях были значительно больше, чем величины медиан при одноплодной беременности (1,00 МоМ). При беременности монохориальными и дихориальными двойнями значения медиан концентрации β -ХГЧ, выраженные в МоМ (с коррекцией на вес, этническую принадлежность, статус курения и ЭКО), существенно не отличались (1,983 против 2,041), однако для уровня РАРР-А с учетом тех же поправок величина МоМ при беременности монохориальными двойнями была значительно ниже, чем при беременности дихориальными двойнями (1,756 против 2,250), тогда как параметры $\log_{10}\text{MoM}$ существенно не отличались (0,2185 против 0,2167).

Заключение. Скрининг у беременных двойнями требует корректировки величины МоМ с учетом наличия двух плодов. В целом, концентрация β -ХГЧ должна быть рассчитана путем деления откорректированной величины МоМ на 2,023. Для уровня РАРР-А необходимы две разные величины - 2,192 для беременности дихориальными двойнями и 1,788 для беременности монохориальными двойнями.

30/604. Пренатальный скрининг первого триместра беременности для оценки риска трисомии 21 по уровню свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А: влияние индивидуальных данных беременной женщины и дополнительных факторов риска.

First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics.

Kagan K.O., Wright D., Spencer K., Molina F.S., Nicolaides K.H.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 May; 31(5):493-502. PMID: 18432600

Цель. Оценить использование множественного регрессионного анализа для выявления факторов, оказывающих влияние на концентрации свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (РАРР-А), определяемых у беременных женщин при проведении скрининга первого триместра для выявления риска развития синдрома Дауна (трисомии 21).

Методы. Проведено многоцентровое проспективное исследование по изучению эффективности биохимического скрининга на трисомию 21 по концентрации β -ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови беременных женщин на сроках гестации с 11 недель 0 дней до 13 недель 6 дней в сочетании с определением толщины воротникового пространства (ТВП) плода по данным УЗИ. Для уточнения патогенетической роли различных факторов, оказывающих влияние на уровень β -ХГЧ и РАРР-А в период беременности использовали множественный корреляционно-регрессионный анализ. Рассчитывали отклонение уровня маркеров от значений нормального (гауссова) распределения через кратность медиане (МоМ) при риске развития трисомии 21 и для эуплоидных беременностей на тех же сроках.

Результаты. Риск развития синдрома Дауна выявлен в 491 случае, у 96 803 плодов хромосомные нарушения не обнаружены. Полученные результаты исследования сравнивали с показателями, выявленными у беременных женщин - представительниц европеоидной расы, рожавших, некурящих, забеременевших естественным путем. Уровень РАРР-А выявлен на 57% выше у женщин афро-карибского происхождения, на 3% выше у женщин выходцев из Южной Азии, на 9% выше у женщин из Восточной Азии, на 2% выше у нерожавших женщин, на 17% ниже у курящих и на 10% ниже у пациенток, использовавших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Уровень свободной β -ХГЧ обнаружен на 12% выше у женщин афро-карибского происхождения, на 9% ниже у представительниц Южной Азии, на 8% выше у женщин из Восточной Азии, на 2% выше у ранее нерожавших женщин, на 4% ниже у курящих и на 9% выше у тех, кто использовал ЭКО. Пренатальный скрининг на β -ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови беременных женщин с учетом их возраста позволил выявить 65% плодов с трисомией 21 при доле ложноположительных результатов в 5%.

Выводы. При оценке результатов биохимического скрининга первого триместра на выявление трисомии 21 необходимо принимать во внимание влияние некоторых факторов и корректировать полученные значения концентраций свободной β -ХГЧ и РАРР-А.

31/605 Совершенствование пренатального скрининга для выявления фетальных анеуплоидий при помощи более современного алгоритма пренатального скрининга первого триместра беременности: многоцентровое исследование с участием 10017 беременных.

Improved prenatal aneuploidy screening using the novel advanced first-trimester screening algorithm: a multicenter study of 10,017 pregnancies.

Schmidt P., Hormansdorfer C., Pruggmayer M., Schutte C., Neumann A., Gerritzen A., Vaske B., Hillemanns P., Scharf A.

J Clin Ultrasound. 2008 Sep; 36(7):397-402. PMID: 18626869

Было высказано предположение, что такой компонент как возраст беременной женщины может быть полностью исключен стандартного пренатального скрининга первого триместра (ССПТ) для выявления фетальных анеуплоидий. В данном исследовании, был апробирован новый алгоритм, известный как усовершенствованный скрининг первого триместра беременности (УСПТ), без учета возраста женщины.

Методы. В данном многоцентровом исследовании были проанализированы результаты ССПТ 10017 беременных женщин. Оценку риска по анеуплоидиям при ССПТ проводили с использованием метода Nicolaides, для УСПТ был рассчитан индекс. Сравнивали результаты обоих вариантов скрининга.

Результаты. В обследованной популяции беременных женщин, обнаружен 81 плод с аномальным кариотипом. Чувствительность обоих алгоритмов скрининга составила 86,4%. При использовании метода УСПТ, прогностическая ценность положительного результата возросла с 9,6% (ССПТ) до 12,4% (УСПТ). Использование УСПТ позволило сократить число положительных результатов тестов в 161 случае (-22,2%) ($p < 0,0001$), в связи с сокращением частоты ложноположительных результатов. Таким образом, доля ложноположительных результатов при применении УСПТ по сравнению с ССПТ снизилась на 24,5%, при одинаковом количестве выявленных анеуплоидий.

Заключение. Использование УСПТ может заметно снизить уровень ложноположительных результатов исследований. Если результаты данного исследования будут подтверждены результатами более крупных многоцентровых исследований, то внедрение в практику нового УСПТ позволит значительно повысить эффективность, стандартного пренатального скрининга для выявления фетальных анеуплоидий.

32/606 Перспективная валидация комбинированного скрининга первого триместра беременности для выявления трисомии 21.

Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21.

Kagan K.O., Etchegaray A., Zhou Y., Wright D., Nicolaides K.H.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul; 34(1):14-18.

PMID: 19526452

Цель исследования. Оценить эффективность нового алгоритма комбинированного пренатального скрининга для выявления риска рождения ребенка с трисомией 21 хромосомы (синдромом Дауна) с учетом возраста беременной женщины (матери), толщины воротникового пространства (ТВП) плода (по данным УЗИ), содержания свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (РАРР-А) в сыворотке крови беременной женщины.

Методы. Проведено проспективное исследование по оценке эффективности пренатального скрининга для выявления риска развития синдрома Дауна при одноплодных беременностях на сроке от 11 недель до 13 недель и 6 дней с использованием алгоритма, включающего данные о возрасте беременной женщины, величине ТВП в комплексе с другими данными ультразвукового исследования, уровне β -ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови беременной женщины, рассчитанных с использованием модели

множественной линейной регрессии для оценки биохимических показателей. Ультразвуковые измерения ТВП плода на сроке гестации 11-13-недель проводили 60 специалистов, имеющих сертификат компетентности Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF).

Результаты. В исследовании приняли участие 19 614 беременных женщин с нормальным кариотипом плода или беременные плодом с нормальным фенотипом (эуплоидная группа) и 122 беременные с трисомией по 21 хромосоме у плода (с подтвержденным синдромом Дауна). У эуплоидных плодов отмечено увеличение ТВП (расширение воротникового пространства) по сравнению со значениями для 50-й, 95-й и 99-й перцентилей нормативных показателей в 10 033 (51,2%), 618 (3,2%) и 123 (0,6%) случаях, соответственно; для трисомии 21 соответствующие изменения в сравнении с нормативными показателями выявлены в 117 (95,9%), 94 (77,0%) и 57 (46,7%) случаях, соответственно. Обнаружено отклонение средней величины ТВП плода от ожидаемой в пределах 0,1 мм в 47 (78,3%) случаях из 60 и в пределах 0,2 мм - для всех остальных. У эуплоидных плодов средние значения кратные медиане (MoM) для уровня свободной β -ХГЧ составили 1,0 (диапазон 0,1-29,4), для уровня РАРР-А - 1,0 (диапазон 0,2-3,3) за месяц. Медианные значения (MoM) были равны 1,0 или близки к 1,0 для каждой подгруппы факторов, учитываемых при беременности, в том числе: сроков гестации в 11, 12 и 13 недель, веса беременной женщины - менее 60 кг, 60-80 кг и более 80 кг, этнического происхождения, статуса курения, способа зачатия (естественным путем или с применением искусственного [экстракорпорального] оплодотворения). С учетом 3% доли ложноположительных результатов, частота обнаружения трисомии 21 при скрининге по возрасту беременной женщины и ТВП плода составила 81% (95% ДИ, 73-89%); при скрининге по возрасту и содержанию в сыворотке крови беременных женщин биохимических маркеров процент выявления составил 63% (95% ДИ 56-72%), а при комбинированном скрининге на основе возраста, содержания биохимических маркеров в сыворотке крови беременных и ТВП плода - 90% (95% ДИ, 84-96%).

Заключение. Данное исследование подтвердило преимущества нового алгоритма оценки риска развития трисомии 21 и продемонстрировало, что при комбинированном скрининге с учетом возраста беременной женщины, ТВП плода и уровня таких биохимических маркеров, как свободная β -ХГЧ и РАРР-А, вероятность выявления данной патологии составляет около 90% при 3% доле ложнопозитивных результатов.

33/607 Анализ распределения смещения рисков детекции анеуплоидий плода при проведении скрининга первого триместра беременности без учета возраста женщины.

Analysis of the distribution shift of detected aneuploidies by age independent first trimester screening.

Schmidt P., Hormansdorfer C., Golatta M., Scharf A.

Arch Gynecol Obstet. 2010 Mar; 281(3):393-399.

PMID: 19495781

Стандартный пренатальный скрининг первого триместра (ССПТ) беременности является неинвазивным методом диагностического исследования для выявления хромосомных аномалий (ХА) плода на ранних сроках беременности. Индивидуальный риск рассчитывается на

основе общих предрасполагающих (фоновых) факторов риска, к числу которых относят и возраст беременной женщины. Алгоритм комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга в первом триместра (КСПТ) беременности исключает фоновый риск (проводится без учета возраста беременной).

Цель данного исследования состояла в том, чтобы проанализировать, оказывает ли влияние возраст беременной женщины при расчете рисков выявления анеуплоидий плода.

Материалы и методы. Результаты пренатального скрининга первого триместра при обследовании 15228 беременных женщин были пересчитаны с использованием алгоритмов ССПТ и КСПТ. Исследуемая когорта беременных была разделена по возрасту на девять групп, в каждой возрастной группе фиксировали количество выявленных случаев ХА плода.

Результаты. В 90% из 129 случаев выявленных рисков анеуплоидий получены сходные результаты исследований, независимо от алгоритма скрининга - с учетом возраста беременной женщины или без него. Пять случаев анеуплоидий были обнаружены у женщин в возрасте 35 лет и старше при использовании ССПТ, но не выявлены при использовании КСПТ. КСПТ обнаружены шесть анеуплоидий, которые не были обнаружены ССПТ. Наибольший возраст у этих беременных был 32 года.

Заключение. Результаты данного исследования показали, что при исключении фактора возраста для расчета рисков анеуплоидий плода может произойти смещение рисков на более молодые возрастные группы беременных. В целом, уровень выявления анеуплоидий существенно не изменился. Тем не менее, при проведении скрининга без учета возрастного фактора доля ложноположительных результатов снизилась на 25%.

34/608 Комбинированный пренатальный скрининг первого триместра беременности (на сроке 7-14 недель) для выявления трисомии по 21 хромосоме.

First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation.

Wright D., Spencer K., Kagan K.K., Topping N., Petersen O.B., Christou A., Kallikas J., Nicolaidis K.H. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Oct; 36(4):404-411. PMID: 20658511

Цель. Разработать алгоритм комбинированного скрининга первого триместра беременности для выявления риска хромосомной анеуплоидии (ХА) плода (трисомии по 21 паре хромосом, синдрома Дауна, СД) на основе биохимических (на сроке гестации 7-14 недель) и ультразвуковых исследований (УЗИ) на сроке гестации 11-13 недель.

Методы. В данном многоцентровом исследовании с целью пренатальной диагностики патологии плода определяли концентрацию биохимических маркеров - свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного протеина-А (РАРР-А) в сыворотке крови беременных женщин. Были обследованы беременные женщины на сроке гестации 7-14 недель - 886 женщин, беременных плодом с СД и 222 475 женщин с эуплоидной беременностью. Для получения значений кратных медиане (МоМ) для уровня РАРР-А и свободной β -ХГЧ использо-

вали множественную регрессионную модель для логарифмов переменных величин маркеров. Проводили коррекцию полученных значений МоМ с учетом условий и качества медицинского обслуживания в посещаемом центре, марки автоматического биохимического анализатора для проведения пренатального скрининга, сроков гестации, этнической принадлежности, веса беременной женщины, статуса курения и способа зачатия. Двумерное Гауссово распределение было установлено (в зависимости от логарифма относительного уровня (МоМ)) для уровней \log МоМ РАРР-А и \log МоМ свободной β -ХГЧ, определенных при ХА (трисомии 21) и при эуплоидных беременностях на том же гестационном сроке. В каждом конкретном случае риск трисомии 21 (вероятность рождения ребенка с СД) оценивали путем умножения величины исходного риска пациентки, определенного на основании ее возраста, на значение отношения правдоподобия (ОП), влияющего на величину толщины воротникового пространства (ТВП) согласно смешанной модели, а также вычисления комбинированного ОП для уровней свободной β -ХГЧ и РАРР-А. Частота обнаружения трисомии 21 и доля ложноположительных результатов были рассчитаны для комбинированного скрининга при измерении ТВП в 12 недель гестации наряду с определением концентраций свободной β -ХГЧ и РАРР-А на сроке гестации 8-13 недель.

Результаты. При выявлении трисомии 21 по результатам пренатального скрининга отмечено линейное возрастание значений \log МоМ свободной β -ХГЧ на сроках гестации 7-14 недель, в то время как зависимость величины уровней \log МоМ РАРР-А от срока гестации рассчитывали с помощью квадратного уравнения. При этом было установлено, что наибольшие изменения уровней этих маркеров, как в норме, так и при патологии плода отмечены на сроке гестации 9-10 недель. При 3% доле ложноположительных результатов частота обнаружения трисомии 21 по данным комплексного скрининга на сроке беременности 12 недель составила 86%, и вероятность выявления ХА увеличилась до 90% по результатам биохимического исследования на сроке гестации 9 недель и данных УЗИ (ТВП) в 12 недель гестации. Частота выявления увеличилась до 92% при определении уровня РАРР-А на сроке беременности 9 недель и свободной β -ХГЧ - на сроке 12 недель.

Заключение. При проведении биохимического скрининга в первом триместре беременности с целью выявления ХА плода (трисомии 21) наиболее оптимальным является срок беременности 9-10 недель, а не 7-8 или 11-14 недель.

35/609 Скрининг первого триместра беременности на синдром Дауна при исследовании образцов, полученных с использованием метода "сухой капли крови", для определения двух аналитов - свободной бета-ХГЧ и РАРР-А при помощи иммунофлуоресцентного анализа.

First trimester Down syndrome screening with dried blood spots using a dual analyte free beta hCG and PAPP-A immunofluorometric assay.

Krantz D., Hallahan T., Ravens R., He K., Cuckle H., Sherwin J., Carmichael J. *Prenat Diagn.* 2011 Sep; 31(9):869-874. PMID: 21692092

Цель. Оценить эффективность скрининга первого триместра беременности на синдром Дауна (СД) при исследовании образцов, полученных с использованием метода "сухой капли крови", путем определения содержания в крови двух анализов - свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (св. β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) при помощи иммунофлуоресцентного анализа.

Методы. Первоначально проводили ретроспективный анализ результатов исследования 54 образцов крови женщин беременных плодом с СД и 1064 контрольных образцов; в дальнейшем сравнивали с результатами исследования 146513 образцов, полученных в процессе рутинного скрининга. Вероятность выявления анеуплоидии при фиксированной 5% доле ложнопозитивных результатов определяли отдельно на основе референсных значений показателей ретроспективного исследования, а затем корректировали в соответствии с результатами рутинного скрининга.

Результаты. По данным ретроспективного анализа, уровень выявления СД, оцененный по уровню свободной β -ХГЧ, РАРР-А и возрасту женщины-матери, колебался от 78% на сроке 9 недель до 70% на сроке 13 недель беременности. При использовании комбинированного скрининга, включающего определение уровня биохимических маркеров и измерение толщины воротникового пространства (ТВП) плода, частота выявления СД на сроке беременности 9-13 недель колебалась от 92 до 90%. Корректировка распределения концентраций сывороточных маркеров в соответствии с данными рутинного скрининга снижает уровень выявления СД не более чем на 1%.

Выводы. Анализ уровня свободной β -ХГЧ и РАРР-А при исследовании образцов, полученных методом "сухой капли крови", является эффективным инструментом скрининга для выявления синдрома Дауна, позволяющим расширить возможности диагностики в тех случаях, когда решается вопрос о внедрении или модификации существующих программ пренатального скрининга.

36/610 Оценка функции щитовидной железы у женщин, беременных плодом с трисомией 21 или 18 хромосоме на сроке гестации 11-13 недель.

Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation in fetal trisomies 21 and 18.

Ashoor G., Maiz N., Cuckle H., Jawdat F., Nicolaidis K.H. Prenat Diagn. 2011 Jan; 31(1):33-37. PMID: 21210478

Цель. Изучить взаимосвязь между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (свободной β -ХГЧ) в сыворотке крови беременных плодов с трисомией 21, трисомией 18 и при зуплоидной беременности на сроке гестации 11-13 недель, а также исследовать потенциальную диагностическую ценность уровня ТТГ при проведении скрининга первого триместра на анеуплоидии.

Методы. Сравнивали содержание ТТГ и свободной β -ХГЧ в образцах сывороток крови беременных женщин на сроке гестации 11-13 недель при наличии патологии плода (в 25 образцах - с трисомией 21 и 25 образцах - с трисомией 18) и в 3592 образцах сывороток крови женщин с нормально протекающей беременностью. В исследовании были включены только женщины без нарушений функ-

ции щитовидной железы в анамнезе и с отрицательными результатами анализа на антитиреоидные антитела.

Результаты. Уровень ТТГ в сыворотке крови беременных плодом с трисомией 21 был ниже [кратность медиане (МоМ) 0,76, интерквартильный диапазон (ИКД) 0,46-1,09 МоМ], а при трисомии 18 выше (1,25 МоМ; ИКД 0,88-1,98 МоМ), чем при нормальной беременности (1,01 МоМ; ИКД 0,61-1,51 МоМ). Были установлены статистически значимые ассоциации между уровнем ТТГ и свободной β -ХГЧ при нормальной беременности ($r = -0,214$, $p < 0,0001$), но при беременностях с трисомией 21 ($r = -0,157$, $p = 0,452$) или с трисомией 18 ($r = -0,176$, $p = 0,401$).

Выводы. Повышенный уровень ХГЧ, а не ТТГ, на ранней стадии беременности может быть первичным фактором, приводящим к ТТГ-подобным эффектам. Определение уровня ТТГ не повышает эффективность пренатального скрининга для выявления трисомий по 21 и 18 хромосомам, включающего определение толщины воротникового пространства, уровня свободной β -ХГЧ и связанного с беременностью плазменного белка А.

37/611 Скрининг для выявления синдрома Дауна при многоплодной (двуплодной) беременности: ятрогенная медицинская проблема.

Down syndrome screening in assisted conception twins: an iatrogenic medical challenge.

Ben-Ami I., Maymon R., Svirsky R., Cuckle H., Jauniaux E. Obstet Gynecol Surv. 2013 Nov; 68(11):764-773. PMID: 24193195

Целью данного исследования было провести анализ влияния экстракорпорального оплодотворения на результаты пренатального скрининга для выявления синдрома Дауна (СД) при многоплодных беременностях и оценить различные методы скрининга для раннего выявления аномалий.

Методы. Авторы провели поиск публикаций в базах данных PubMed и Cochrane Library с использованием таких терминов, как "пренатальный скрининг" и "ведение антенатального периода при многоплодной беременности".

Результаты. Проведение только скрининговых исследований образцов сывороток крови беременных женщин имеет ограниченную ценность для выявления анеуплоидий у плодов при многоплодной (двуплодной) беременности в случаях, когда плоды дискордантны в отношении анеуплоидии (хромосомная патология - у одного плода). Кроме того, скрининг с высокой вероятностью позволяет выявить риск на хромосомной аномалии при многоплодии, однако не позволяет идентифицировать конкретный плод с патологией. Ультразвуковое определение толщины воротникового пространства (ТВП) является уникальным и высокоэффективным методом скрининга при многоплодной беременности. Использование только одного метода скрининга ТВП, позволяет обнаружить СД у 69% плодов, сочетание биохимического скрининга первого триместра с оценкой ТВП выявляет СД у 72% плодов, при использовании интегрированного скрининга уровень обнаружения СД составляет 80% при 5% доле ложноположительных результатов. Анализ публикаций показал, что влияние способа зачатия на уровень маркеров пренатального скрининга при многоплодных беременностях изучено недостаточно.

Выводы. При проведении скрининга на синдром Дауна при многоплодной беременности в результате искус-

ственного оплодотворения (методом ЭКО) могут возникнуть клинические и технические сложности. Поэтому при многоплодии после применения ЭКО необходимо проводить тщательный мониторинг от момента зачатия до родов с использованием доступных и достаточно точных методов скрининга.

38/612 Пренатальный скрининг для выявления синдрома Дауна по анализу крови беременных на сывороточные маркеры.

Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers.
Haddow J.E., Palomaki G.E., Knight G.J., Williams J., Pulkkinen A., Canick J.A., Saller D.N. Jr, Bowers G.B.
N Engl J Med. 1992 Aug 27; 327(9):588-593.
PMID: 1379344

Определение уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременных женщин позволяет выявить около 35% плодов с синдромом Дауна в общей популяции беременных женщин второго триместра беременности. Недавние исследования методом "случай-контроль" продемонстрировали, что данный уровень детекции может быть увеличен примерно в два раза за счет определения уровней таких сывороточных маркеров как неконъюгированный эстриол и хорионический гонадотропин, концентрация которых в сыворотке крови у беременных плодом с синдромом Дауна определяется аномально низкой и аномально высокой, соответственно.

Методы. Авторы провели проспективное скрининговое обследование 25207 женщин, находящихся на втором триместре беременности, для выявления риска развития у плода синдрома Дауна на основании результатов алгоритма исследования, включающего определение уровня всех трех сывороточных маркеров в сочетании с оценкой возраста матери. Основываясь на этих данных, первоначально 1661 беременная женщина (6,6%) была отнесена к группе повышенного риска по рождению ребенка с синдромом Дауна; как минимум в 1 случае из 190; 962 (3,8%) женщинам был предложен амниоцентез с целью проведения хромосомного анализа (выявления хромосомной патологии плода) после уточнения срока гестации. Срок гестации определяли на основании первого дня последней менструации или по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), если таковое было доступно.

Результаты. При проведении амниоцентеза у 760 женщин, давших свое письменное согласие на эту процедуру, в 20 случаях у плода был диагностирован синдром Дауна, а в 7 случаях - другие хромосомные аномалии. Кроме того, еще один случай синдрома Дауна у плода, был обнаружен среди 202 женщин, отказавшихся от амниоцентеза (не подвергавшихся амниоцентезу). Уровень детекции синдрома Дауна, таким образом, составил 58% (21 случай из 36 ожидаемых), а частота выявления синдрома Дауна у плода среди беременных женщин, подвергшихся амниоцентезу, составила 1:38 (95% ДИ 1,25–1,62).

Выводы. Определение в сыворотке крови беременных женщин уровня таких биохимических маркеров, как альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин и эстриол, является более эффективным при проведении скрининга для выявления синдрома Дауна у плода, чем определение уровня только альфа-фетопротеина. Исследования в таком расширенном формате могут быть рекомендованы

для включения в существующие программы пренатального скрининга.

39/613 Определение сывороточных маркеров пренатального скрининга у беременных женщин в возрасте 35 лет и старше позволит сократить количество процедур амниоцентеза.

Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening.
Haddow J.E., Palomaki G.E., Knight G.J., Cunningham G.C., Lustig L.S., Boyd P.A.
N Engl J Med. 1994 Apr 21; 330(16):1114-1118.
PMID: 7510852

С увеличением возраста будущей матери, существенно возрастает риск рождения ребенка с синдромом Дауна. В связи с этим, беременным женщинам в возрасте 35 лет и старше рекомендуется проведение амниоцентеза. Совсем недавно, определение биохимических маркеров в сыворотке крови женщины-матери было включено в скрининг на синдром Дауна, первоначально среди молодых женщин. Поэтому авторы работы провели обследование беременных женщин в возрасте 35 лет и старше для того, чтобы выяснить, могут ли скрининговые методы определения биохимических маркеров в сыворотке крови стать полезной альтернативой существующей практике пренатальной диагностики при помощи амниоцентеза.

Методы. Авторы данного исследования обследовали 5385 женщин с одноплодной беременностью, в возрасте 35 лет и старше, прошедших через рутинную процедуру амниоцентеза. Наряду с информацией о сроке беременности, авторы получали образец сыворотки крови для определения уровня альфа-фетопротеина, неконъюгированного эстриола и хорионического гонадотропина. Для каждой беременной женщины рассчитывали индивидуальный риск по синдрому Дауна у плода, определяли карриотип плода.

Результаты. Если бы амниоцентез у женщин с предполагаемым риском синдрома Дауна у плода более чем 1:200 был отменен, то было бы выявлено 48 из 54 случаев синдрома Дауна (89%); 25% зуплоидных беременностей были идентифицированы как беременности с высоким риском синдрома Дауна (ложноположительные). У семи из 15 плодов (47%) были выявлены другие трисомии, у 11 из 25 плодов (44%) - анеуплоидии половых хромосом и у 1 из 9 плодов (11%) были обнаружены сочетанные хромосомные аномалии. На практике, проведение пренатального биохимического скрининга позволило бы сократить число ненужных диагностических амниоцентезов на 75%, а также уменьшить фетальные потери, связанные с инвазивной процедурой амниоцентеза. При значении рассчитанного риска развития синдрома Дауна выше порогового 1:200, уровень выявления патологии и ложнопозитивных результатов будет ниже. И наоборот, данные показатели могут быть выше, если порог отсечки будет ниже.

Выводы. Пренатальный серологический скрининг для оценки генерации индивидуальных рисков развития синдрома Дауна у плода может служить основой для принятия решений о целесообразности сохранения беременности у женщин в возрасте 35 лет и старше, как и у женщин более молодого возраста, и стать альтернативой существующим методам тестирования.

40/614 Серологический скрининг на синдром Дауна во втором триместре беременности: сравнение теста, определяющего уровень свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и альфа-фетопротеина с или без неконъюгированного эстриола и теста, определяющего уровень общего ХГЧ, альфа-фетопротеина и неконъюгированного эстриола.

Second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome: free beta-human chorionic gonadotrophin (HCG) and alpha-fetoprotein, with or without unconjugated oestriol, compared with total HCG, alpha-fetoprotein and unconjugated oestriol.

Extermann P., Bischof P., Marguerat P., Mermillod B. Hum Reprod. 1998 Jan; 13(1):220-223.

PMID: 9512261

Целью настоящей работы было сравнение трех протоколов скрининговых исследований одних и тех же образцов сывороток крови беременных женщин во втором триместре на синдром Дауна. Сравнивали два варианта "тройного" теста [а именно: 1) определение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), альфа-фетопротеина (АФП) и неконъюгированного эстриола (НЭ) и 2) определение уровня свободной β -ХГЧ (св. β -ХГЧ), АФП и НЭ] и "двойной" тест (определение уровня св. β -ХГЧ и АФП). Все три протокола исследования применяли при проведении серии анализов образцов сывороток крови 23 беременных плодов с синдромом Дауна и образцов сывороток крови 2516 беременных женщин, получавших стандартную родовую помощь в период с июня 1992 г. по июнь 1993 г. Среди 23 беременностей с хромосомной патологией плода, пороговый риск (порог отсечки, cut-off) составил 1:380, частота выявления синдрома Дауна при помощи "двойного" (74%; 17/23) и "тройных" тестов (65%; 15/23) была сопоставима (существенной разницы не выявлено). При проведении скрининговых исследований в когорте 2516 беременных женщин на сроке гестации 15-18 недель с использованием обоих протоколов, включающих определение уровня св. β -ХГЧ, наблюдалось значительное снижение частоты ложноположительных результатов ($p=0,013$ и $0,004$ для "двойного" и "тройного" тестов, соответственно), при том же значении cut-off риска. Авторы данной работы пришли к выводу, что тест, включающий определение уровня св. β -ХГЧ и АФП является лучшим вариантом скринингового теста второго триместра на синдром Дауна по сравнению тестом, определяющим уровень общего ХГЧ, АФП и НЭ, так как его использование приводит к значительному снижению доли ложноположительных результатов при более низкой стоимости. Определение уровня НЭ наряду с маркерами "двойного" теста не дает никаких дополнительных преимуществ.

41/615 Серологические тесты для скрининга на синдром Дауна во втором триместре беременности.

Second trimester serum tests for Down's syndrome screening.

Allred S.K., Deeks J.J., Guo B., Neilson J.P., Alfirevic Z. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13; 6: CD 009925. PMID: 22696388

Синдром Дауна - хромосомная патология, характеризующаяся наличием дополнительных копий генетического материала 21-й хромосомы - либо целой хромосомы (три хромосомы вместо двух, трисомия), либо ее специфических участков. Является наиболее распространенной причиной врожденной задержки умственного развития. Неинвазивный метод исследования на основе биохимического анализа сыворотки крови или мочи беременной женщины или ультразвуковая фетометрия позволяют оценить риск для конкретной беременности и получить информацию для принятия дальнейших решений.

Цель исследования. Оценить и сравнить точность определения маркеров в сыворотке крови беременных женщин для обнаружения синдрома Дауна во втором триместре беременности.

Методы. Для реализации поставленной цели авторы исследования провели комплексный поиск литературы в медицинских электронных базах данных MEDLINE (в период с 1980 г. по май 2007 г.), EMBASE (с 1980 г. по 18 мая 2007 г.), BIOSIS via EDINA (с 1985 г. по 18 мая 2007 г.), CINAHL via OVID (с 1982 г. до 18 мая 2007 г.), в базе данных резюме обзоров по эффективности (Кохрановская библиотека, 2007, выпуск 1), MEDION (май 2007 г.), базе данных систематических обзоров и мета-анализов в лабораторной медицине (май 2007 г.), Национальном регистре научных исследований (май 2007 г.), а также поиск медицинских исследовательских проектов в базе данных Progress (май 2007 г.). Авторы изучали списки литературы и опубликованные обзорные статьи.

Критерии отбора. Работы по оценке результатов исследований образцов сывороток крови беременных женщин на сроке 14-24 недель гестации для выявления синдрома Дауна у плода, включающие сравнение со значениями референсных стандартов, либо с результатами хромосомного анализа или послеродового осмотра для определения макроскопических аномалий плода.

Сбор и анализ данных. Отбирали работы, содержащие как положительные, так и отрицательные результаты серологических тестов у беременных женщин с наличием синдрома Дауна у плода и у беременных группы контроля (с отсутствием синдрома Дауна у плода), позволяющие оценить уровень детекции (чувствительность) и частоту ложноположительных результатов (специфичность). Оценку качества в найденных исследованиях проводили в соответствии с критериями метода QUADAS (опросник для оценки качества исследований диагностической точности). Для оценки информативности тестов и сравнения точности тестирования использовали анализ характеристических кривых. Был проведен анализ, позволяющий провести прямое сравнение результатов исследований. Также было исследовано влияние возраста матери на полученные результаты анализов.

Результаты. Были проанализированы данные 59 исследований с участием 341 261 беременных женщин (в том числе 1994 беременных с синдромом Дауна у плода). Качество исследований в большинстве случаев было высоким; инвазивные методы с целью верификации патологии у плода применяли только у беременных с высоким риском рождения ребенка с синдромом Дауна. В 17 исследованиях проведены прямые сравнения между тестами. Оценивали 54 комбинации тестов из 12 лабораторных показателей, наиболее часто используемых на практике, и

возраста матери, в частности: определение уровня альфа-фетопротеина (АФП), неконъюгированного эстриола (НЭ), общего хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), свободной альфа-субъединицы хорионического гонадотропина человека (α -ХГЧ), ингибина, SP2, CA125, тропонина, ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (РАРР-А), плацентарного фактора роста (PGF, ПФР) и комплекса с проформой основного протеина эозинофилов (ProMBP). Мета-анализ исследований 12 наиболее эффективных и часто используемых комбинаций тестов выявил лучшие результаты для двойного и тройного скрининговых тестов (с использованием АФП, НЭ, общего ХГЧ, свободной β -ХГЧ), результаты применения которых значительно превосходят результаты тестов на отдельные маркеры, и позволяют выявлять 6–7 случаев патологии (синдрома Дауна) на каждые 10 бе-

ременностей при 5% частоте ложноположительных результатов. Исследования, включающие дополнительное определение ингибина, продемонстрировали лучшие результаты (8 случаев синдрома Дауна у плодов на каждые 10 беременностей), однако при прямом сравнении со стандартными тройными скрининговыми тестами эта зависимость не выявлялась. У женщин старше 35 лет чувствительность тестов была значительно меньшей. Возможно, в этом случае необходимо рекомендовать проведение инвазивной диагностики.

Выводы. Одновременная оценка двух и более маркеров на синдром Дауна в сочетании с возрастом матери является наиболее ценным скрининговым диагностическим тестом, однако, необходимо проводить дальнейшие исследования для изучения целесообразности проведения такого тестирования у женщин старше 35 лет.

Тест-системы для определения гормонов репродукции и маркеров пренатального скрининга

НАИМЕНОВАНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ	КАТАЛОЖНЫЙ НОМЕР	КОЛИЧЕСТВО АНАЛИЗОВ	СРОК ГОДНОСТИ
ДС-ИФА-Гонадотропин-ФСГ CE Тест-система иммуноферментная для количественного определения фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови. Дизайн тест - "сэндвич". Чувствительность - 0,3 мМЕ/мл	RH-151	96	18 мес.
ДС-ИФА-Гонадотропин-ЛГ CE Тест-система иммуноферментная для количественного определения лютеинизирующего гормона в сыворотке крови. Дизайн тест - "сэндвич". Чувствительность - 0,3 мМЕ/мл	RH-152	96	18 мес.
ДС-ИФА-Пролактин CE Тест-система иммуноферментная для количественного определения пролактина в сыворотке крови. Дизайн тест - "сэндвич". Чувствительность - 10 мМЕ/мл	RH-251	96	18 мес.
ДС-ИФА-Гонадотропин-ХГч CE Тест-система иммуноферментная для количественного определения хорионического гонадотропина в сыворотке крови. Дизайн тест - "сэндвич". Чувствительность - 1 мМЕ/мл	RH-153	96	18 мес.
ДС-ИФА-Стероид-Прогестерон CE Тест-система иммуноферментная для количественного определения прогестерона в сыворотке крови. Дизайн тест - конкурентный анализ. Чувствительность - 0,5 нмоль/л	RH-351	96	18 мес.
ДС-ИФА-Стероид-Тестостерон CE Тест-система иммуноферментная для количественного определения тестостерона в сыворотке крови. Дизайн тест - конкурентный анализ. Чувствительность - 0,2 нмоль/л	RH-353	96	18 мес.
ДС-ИФА-Стероид-Кортизол CE Тест-система иммуноферментная для количественного определения кортизола в сыворотке крови. Дизайн тест - конкурентный анализ. Чувствительность - 5 нмоль/л	EH-151	96	13 мес.

Онкомаркеры

42/616 Клиническое значение повышенных концентраций онкомаркера СА 19-9 в сыворотке крови.

The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. Pavai S., Yap S.F. Med J Malaysia. 2003 Dec; 58(5):667-672. PMID: 15190651

Онкомаркер СА19-9 является чувствительным маркером для диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) поджелудочной железы, желудка и гепатобилиарной системы. Высокий уровень СА 19-9 в сыворотке крови может быть неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствовать о поздних стадиях ЗНО.

Целью данного исследования было определить диагностическую и прогностическую значимость повышенных уровней (концентрации) СА 19-9 в сыворотке крови.

Был проведен ретроспективный анализ результатов определения уровня СА19-9 у пациентов медицинского центра на протяжении года; у 69 пациентов уровень СА 19-9 был обнаружен выше порогового значения (37 Ед/мл). У 36 пациентов были диагностированы ЗНО, а у остальных 33 пациентов - доброкачественные поражения. Было установлено, что повышенные уровни СА 19-9 регистрировались при ЗНО поджелудочной железы, прямой кишки, легких, печени и яичников. Доброкачественные состояния, при наличии которых отмечались повышенные уровни СА 19-9, включали: заболевания гепатобилиарной системы, пневмонии, плеврит, почечную недостаточность и системную красную волчанку (СКВ). У двух пациентов выявлен повышенный уровень данного маркера при отсутствии очевидных причин. Уровень онкомаркера СА 19-9 в сыворотке крови при доброкачественных заболеваниях был значительно ниже, чем при злокачественных.

В заключение, необходимо отметить, что повышение уровня СА 19-9 наблюдается у пациентов как с доброкачественной патологией, так при злокачественных заболеваниях. Поэтому, во-первых, важно учитывать, что повышенные уровни СА 19-9 следует интерпретировать в контексте клинической картины, наблюдаемой у пациента, и во-вторых, необходимо принимать во внимание те доброкачественные заболевания и состояния, при которых наблюдается повышение уровня этого онкомаркера. С учетом вышеизложенных факторов, определение уровня СА 19-9 может быть использовано для дифференциальной диагностики карциномы поджелудочной железы с другими заболеваниями и для оценки эффективности проведенного оперативного лечения (резекции поджелудочной железы).

43/617 Скорректированный уровень карбогидратного антигена СА 19-9. Корреляция с гистологической формой аденокарциномы поджелудочной железы.

Adjusted carbohydrate antigen 19-9. Correlation with histological grade in pancreatic adenocarcinoma. Ortiz-Gonzalez J., Alvarez-Aguila N.P., Medina-Castro J.M. Anticancer Res. 2005 Sep-Oct; 25(5):3625-3627. PMID: 16101191

Концентрация антигена 19-9 (СА 19-9) в сыворотке крови зависит от размера опухоли и степени ее дифференциации. Желтуха может вызывать повышение уровня СА 19-9, хотя природа этого взаимодействия до конца не изучена.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование с участием 26 потенциально резектабельных пациентов с наличием аденокарциномы поджелудочной железы. Определяли, имеется ли корреляция между уровнем СА 19-9 в сыворотке крови со степенью гистологической дифференциации опухоли. Уровень СА 19-9 определяли и анализировали с учетом концентрации билирубина в сыворотке крови.

Результаты. Не обнаружено корреляции между концентрацией онкомаркера СА 19-9 и степенью гистологической дифференциации опухоли ($p > 0,05$). Средний скорректированный уровень СА 19-9 был значительно ниже ($p = 0,01$) у больных с нормальной функцией желчевыделения, по сравнению с пациентами с уровнем билирубина в сыворотке крови выше 2 мг/дл.

Заключение. Результаты исследования согласуются с теоритическими положениями о двойном влиянии обструкции желчных путей и синтеза опухолевых клеток на повышение уровня СА 19-9 в сыворотке крови.

44/618 Простые биохимические маркеры, определяемые в послеоперационном периоде, для прогнозирования костных метастазов у больных раком молочной железы в Египте.

Postoperative simple biochemical markers for prediction of bone metastases in Egyptian breast cancer patients. Morcos N.Y., Zakhary N.I., Said M.M., Tadros M.M. Ecantermedicalsience. 2013 Apr 15; 7:305. PMID: 23653670 PMID: PMC36406

Цель. Настоящее исследование было проведено с целью выявления пациенток с высоким риском развития костных метастазов (КМ) в любое время после постановки диагноза "операбельный рак молочной железы".

Материалы и методы. Пятьдесят девять пациенток с раком молочной железы после операции мастэктомии были разделены на две группы, в одну из которых вошли 30 пациенток с наличием рентгенологически подтвержденных КМ, в другую - 29 пациенток без метастазов в кости (БКМ). Пациентки БКМ находились под мониторинговым наблюдением на протяжении одного года для раннего выявления возможных рецидивов заболевания или развития костных метастазов. Гематологические исследования включали общий анализ крови, определение уровня онкомаркеров (раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 15-3) и концентрации некоторых биохимических маркеров (сосудистого эндотелиального фактора роста и цинка, а также активность щелочной и тартрат-резистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови).

Результаты. Было отмечено значительное повышение уровня РЭА и активности щелочной фосфатазы, а также увеличение концентрации маркеров воспаления и васкуляризации в момент первичной диагностики у пациенток с КМ, по сравнению с пациентками БКМ. Уровень онкомаркера СА15-3 был значительно выше в новой группе пациенток с наличием КМ по сравнению с пациентками двух других групп (в группе БКМ и в группе с наличием КМ). Прогнозировать развитие КМ в течение одного года у па-

циенток с раком молочной железы было предложено при определении риска на основании рассчитанного значения одного маркера, а также комбинированного риска, рассчитанного при определении нескольких маркеров, с учетом коэффициента правдоподобия (коэффициента вероятности выявления).

Заключение. Определение маркеров воспаления и васкуляризации, а также уровня онкомаркера СА 15-3 позволяет прогнозировать КМ в течение одного года у пациенток с карциномой молочной железы. Авторы полагают, что проведение дальнейших исследований в области онкологии, направленных на валидацию, крайне важно для поиска маркеров, выявляемых в преметастатической стадии, и изучения типов механизмов, активных на каждой стадии.

45/619 Диагностическая и прогностическая роль онкомаркеров СА15-3, СА125, и бета-2 микроглобулина в дооперационной диагностике почечно-клеточной карциномы.

Diagnostic and prognostic role of preoperative circulating CA 15-3, CA 125, and beta-2 microglobulin in renal cell carcinoma.

Lucarelli G., Ditunno P., Bettocchi C., Vavallo A., Rutigliano M., Galleggiante V., Larocca A.M., Castellano G., Gesualdo L., Grandaliano G., Selvaggi F.P., Battaglia M.

Dis Markers. 2014; 2014:689795.

PMID: 24692843

PMCID: PMC3947895

СА 15-3, СА 125 и β -2 микроглобулин – три наиболее распространенных опухолевых маркера, используемых в настоящее время для диагностики, прогноза, оценки терапевтической эффективности проводимого лечения и/или для оценки вероятности рецидива рака молочной железы или яичников и риска возникновения злокачественных лимфопролиферативных нарушений, соответственно. В данном проспективном исследовании авторы оценивали роль этих трех белков, определяемых в сыворотке крови в качестве биомаркеров для диагностики почечно-клеточной карциномы (ПКК), а также взаимосвязь между уровнем этих онкомаркеров и клинико-патологическими параметрами развития опухоли. Уровень СА15-3, СА125, и β -2 микроглобулина определяли в дооперационный период у 332 пациентов, перенесших нефрэктомии по поводу ПКК. Для оценки канцер-специфической выживаемости (КСВ) использовали метод Каплана-Мейера. Во время исследования был выполнен многофакторный анализ с целью выявления наиболее значимых переменных величин для прогнозирования КСВ. В дооперационный период были обнаружены аномальные уровни СА 15-3, СА 125 и β -2 микроглобулина у 35,2% ($n=117$), 9,6% ($n=32$) и 30,4% ($n=101$) пациентов, соответственно. Были выявлены статистически значимые различия между уровнем СА 15-3, СА 125 и β -2 микроглобулина и размером опухоли, степенью дифференцировки по шкале Фурмана, наличием лимфатических узлов и висцеральных метастазов. Отмечено значительное снижение показателя КСВ у пациентов с высоким уровнем онкомаркеров СА 15-3, СА 125, и β -2 микроглобулина ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,001$, соответственно). Многофакторный анализ показал, что возраст, наличие висцеральных метастазов и высокий уровень онкомаркера СА 15-3 в сыворотке крови являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами КСВ.

46/620 Взаимосвязь между уровнем СА 15-3 и РЭА в сыворотке крови в предоперационный период и клинико-патологическими параметрами при раке молочной железы.

Relationship between preoperative serum CA15-3 and CEA levels and clinicopathological parameters in breast cancer.

Moazzezy N., Farahany T.Z., Oloomi M., Bouzari S.

Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(4):1685-1688.

PMID: 24641390

В настоящее время в клинической практике для мониторинга терапии у онкологических больных проводят определение концентрации таких онкомаркеров, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и СА 15-3 в сыворотке крови.

Целью данного исследования было оценить уровень этих маркеров в сыворотке крови здоровых женщин и у женщин с диагнозом "инвазивная карцинома молочной железы (ИКМЖ)", а также определить взаимосвязь между уровнем этих онкомаркеров и клинико-патологическими факторами развития опухоли.

Материалы и методы. В данном исследовании приняли участие 60 женщин Ирана, из них - 30 человек здоровых и 30 - с диагнозом "рак молочной железы", не получавших предоперационной химиотерапии или гормональной терапии. Для количественного определения онкомаркеров РЭА и СА 15-3 использовали твердофазный иммуноферментный анализ.

Результаты. Концентрации РЭА и СА 15-3 в сыворотке крови у больных раком молочной железы ($5,0033 \pm 0,49$ мкг/л и $178,1667 \pm 15,11$ ед/мл) были значительно выше ($p = 0,00$), чем у здоровых лиц ($1,1237 \pm 0,11$ мкг/л и $21,13 \pm 3,058$ ед/мл). Было продемонстрировано, что уровень РЭА тесно коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. Кроме того, была обнаружена низкая корреляция между уровнями СА 15-3 и РЭА, коэффициент корреляции $r = 0,08$.

Выводы. В целом, у обследованных пациенток были выявлены повышенные уровни онкомаркеров РЭА и СА 15-3, что позволяет рекомендовать определение их концентраций в сыворотке крови в качестве дополнительного инструмента для подтверждения клинического диагноза.

47/621 Значение определения уровня онкомаркера СА15-3 для диагностики, оценки прогноза и контроля лечения рака молочной железы.

The value of CA15-3 in diagnosis, prognosis and treatment response in women with breast cancer.

Ali H.Q., Mahdi N.K., Al-Jowher M.H.

J Pak Med Assoc. 2013 Sep; 63(9):1138-1141.

PMID: 24601193

Цель. Оценить роль ракового антигена СА15-3 для диагностики, прогноза и контроля лечения рака молочной железы (РМЖ).

Методы. Исследование методом случай-контроль было проведено в больнице Аль-Басра (г. Басра, Ирак) в период с октября 2009 г. по февраль 2011 г. Образцы сывороток крови для исследования получали от 30 больных с первичным РМЖ до начала проведения инвазивных процедур. Параллельно исследовали образцы сывороток крови, полученные от 23 пациенток после завершения трех курсов химиотерапии. Кроме того, исследовали образцы сывороток крови контрольной группы, включавшей 20 практически здоровых женщин, побывавших на амбу-

латорном приеме. Определение уровня онкомаркера СА15-3 в сыворотке крови пациенток проводили при помощи иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Средний уровень СА15-3 в группе онкобольных (79,15 +/- 27,54 Ед/мл) был значительно выше, чем в контрольной группе (24,34 +/- 11,68 Ед/мл) ($p < 0,05$); чувствительность составила 93,3% и специфичность - 96,6%. Отмечена значительная положительная корреляция со стадией заболевания и размером опухоли ($p < 0,05$). В группе пациенток, получивших по три курса химиотерапии, обнаружено значительное снижение уровня СА15-3 ($p < 0,05$). У пациенток, у которых развился рецидив рака, был обнаружен значительно более высокий уровень СА15-3, чем у пациенток без признаков рецидива опухоли ($p < 0,05$).

Заключение. Уровень онкомаркера СА15-3 в сыворотке крови играет важную роль для диагностики РМЖ, является индикатором прогноза заболевания и хорошим предиктором рецидива опухоли.

48/622 Значимость определения уровня СА15-3 у больных раком молочной железы и его связи с рецепторным статусом белка HER-2.

The significance of CA15-3 in breast cancer patients and its relationship to HER-2 receptor status.

Hashim Z.M.

Int J Immunopathol Pharmacol. 2014 Jan-Mar; 27(1):45-51. PMID: 24674678

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, встречающимся у женщин Ирака. Раковый антиген СА15-3 был использован в качестве возможного сывороточного маркера occultной (скрытой) и рецидивирующей карциномы молочной железы - либо отдельно, либо в комбинации с другими опухолевыми маркерами, такими как онкоген (фактор) HER2/neu, который использовали в качестве основного индикатора инвазивных форм РМЖ и для оценки ответа на лечение. Определение концентрации онкомаркера СА15-3 в сыворотке крови пациентов проводили при помощи метода иммуноферментного анализа (ИФА), а определение статуса HER2/neu осуществляли иммуногистохимическим методом. Результаты настоящего исследования показали, что уровень СА15-3 был выше у больных РМЖ (29,02 +/- 1,79 ME / мл), чем у пациенток с доброкачественными опухолями и у здоровых лиц (13,78 +/- 1,24 и 8,92 +/- 0,48 ME / мл, соответственно), и что это повышение связано с поздними стадиями болезни. Повышенный уровень СА15-3 (37,09 +/- 2,55 ME/мл) обнаружили у пациентов с позитивной экспрессией (гиперэкспрессией) рецепторов к HER2/neu, а также у пациентов, у которых развился рецидив (40,75 +/- 2,11 ME/мл).

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что повышенный уровень онкомаркера СА 15-3 в сыворотке крови является надежным прогностическим фактором, так как непосредственно связан с прогрессированием стадии и развитием рецидива опухоли. Кроме того, обнаружено, что стойкий подъем уровня СА 15-3 был связан с позитивной экспрессией рецепторов к протоонкогену HER2/neu у больных РМЖ.

49/623 Повышенный уровень онкомаркеров СА15-3 и РЭА в сыворотке крови является неблагоприятным прогностическим фактором при метастатическом раке молочной железы.

Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers.

Lee J.S., Park S., Park J.M., Cho J.H., Kim S.I., Park B.W. Breast Cancer Res Treat. 2013 Oct; 141(3):477-484. PMID: 24072270

Цель настоящего исследования - изучить прогностическое значение таких онкомаркеров, как раковый антиген 15-3 (СА 15-3) и раковоэмбриональный антиген (РЭА) в диагностике системных рецидивов рака молочной железы (РМЖ). После проведения первичного лечения локального РМЖ, в период с января 1999 г. по декабрь 2009 г. у 351 пациенток с выявленными системными рецидивами, регулярно определяли концентрацию СА 15-3 и РЭА в сыворотке крови. Взаимосвязь между уровнем онкомаркеров, системными рецидивами и выживаемостью изучали при помощи моно- и многофакторного анализов. При выявлении системных рецидивов повышенные уровни СА 15-3 и РЭА были обнаружены у 194 из 349 (55,6%) и у 111 из 308 (36,0%) пациенток, соответственно. Повышенные уровни СА 15-3 и РЭА в сыворотке крови коррелировали с наличием висцеральных или множественных метастазов; увеличение концентрации этих онкомаркеров наблюдалось в дооперационный период. У пациенток молодого возраста чаще определяли высокие уровни СА 15-3 и диагностировали, в основном, ранние формы узлового рака, в то время как повышенный уровень РЭА регистрировали у пациенток старшей возрастной группы на момент постановки диагноза и с наличием рецепторов к эстрогену в опухоли (ER-позитивных опухолей). При проведении многофакторного анализа выявлено, что повышенные уровни онкомаркеров, отсутствие рецепторов к эстрогену в опухоли (ER-негативные опухоли), короткий безметастатический период (или так называемый "интервал свободный от болезни"), выявление при начальной диагностике поздних стадий опухолевого процесса являлись независимыми прогностическими факторами. Среди 306 пациенток (у которых определяли уровни обоих онкомаркеров для прогноза рецидива) у 106 пациенток с отсутствием повышенной концентрации какого-либо из маркеров зарегистрированы значительно лучшие показатели общей выживаемости, чем у пациенток с повышенным уровнем одного или обоих маркеров, что подтверждает значимость многофакторного анализа. Повышенные концентрации онкомаркеров СА 15-3 и РЭА в сыворотке крови пациенток, развитие рецидива и предполагаемая высокая опухолевая нагрузка могут быть прогностическими факторами при определении показателей выживаемости у больных с метастатическим РМЖ.

50/624 Уровень и прогностическое значение определения РЭА и СА15-3 в сыворотке крови при различных молекулярных подтипах рака молочной железы у женщин Китая.

Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. Wu S.G., He Z.Y., Zhou J., Sun J., Li F.Y., Lin Q., Guo L., Lin H.X. Breast. 2014 Feb; 23(1):88-93.

PMID: 24291374

Прогностическое значение определения уровня раково-оэмбрионального антигена (РЭА) и онкоантигена 15-3 (СА15-3) в предоперационный период при раке молочной железы (РМЖ) остается спорным. В данном исследовании оценивали прогностическое значение предоперационного определения уровня РЭА и СА15-3 в сыворотке крови китайок, страдающих РМЖ. В целом предоперационный уровень РЭА и СА15-3 был измерен у 470 пациенток с РМЖ. Определена взаимосвязь между концентрацией этих онкомаркеров в предоперационный период и клинико-патологических факторами и исходами. Уровень РЭА и СА15-3 был повышен у 34 (7,2%) и 58 (12,3%) обследованных пациенток, соответственно. Повышенные уровни РЭА и СА15-3 в сыворотке крови коррелировали с размерами первичной опухоли и статусом подмышечных лимфатических узлов. Уровень РЭА был ниже у пациенток с трижды негативным раком молочной железы, чем у больных с другими подтипами рака ($p = 0,002$). Показатель пятилетней выживаемости при отсутствии отдаленных метастазов (ООМ), при отсутствии признаков заболевания (ОПЗ), и общая выживаемость (ОВ) у РЭА-негативных пациенток по сравнению с РЭА-позитивными составил 84,1% против 54,5% ($p < 0,001$), 82,7% против 54,8% ($p < 0,001$), и 89,7% против 78,5% ($p = 0,007$), соответственно. Показатель пятилетней выживаемости при ООМ, ОПЗ и ОВ у СА15-3-негативных больных по сравнению с СА15-3-позитивными составил 84,0% против 69,6% ($p = 0,002$), 83,0% против 66,2% ($p < 0,001$), 90,9% против 74,2% ($p = 0,005$), соответственно. Многофакторный анализ показал, РЭА и СА15-3 могут выполнять роль независимых прогностических факторов при ООМ ($p = 0,021$) и ОПЗ ($p = 0,032$); ОПЗ ($p = 0,014$) и ОВ ($p = 0,032$), соответственно. Уровень РЭА и СА15-3 в сыворотке крови может отличаться при разных молекулярных подтипах РМЖ, и определение концентрации РЭА и СА15-3 в предоперационный период может оказать существенное влияние на прогноз РМЖ у женщин Китая.

51/625 Прогностическая роль определения уровня онкомаркера СА15-3 в динамике у пациенток одного стационара с диагнозом первичного рака молочной железы, в предоперационном и раннем послеоперационном периодах.

The prognostic role of preoperative and (early) postoperatively change in CA15.3 serum levels in a single hospital cohort of primary operable breast cancers.

Brouckaert O., Laenen A., Wildiers H., Floris G., Moerman P., Van Limbergen E., Vergote I.,

Billen J., Christiaens M.R., Neven P.

Breast. 2013 Jun; 22(3):254-262.

PMID: 23566558

В настоящее время руководящие принципы Американского общества клинических онкологов (ASCO) не рекомендуют определение концентрации онкомаркера СА15-3 в сыворотке крови для первичной диагностики рака молочной железы (РМЖ). Авторы данного одноцентрового исследования оценивали прогностическое значение уровня маркера СА15-3 на предоперационном ($n=3746$) и послеоперационном ($n=4049$) этапах и его динамику ($n=3252$), а также при разных фенотипах опухоли. Уровень СА15-3 в предоперационном, послеоперационном периодах и в динамике являлся значимым предиктором выжи-

ваемости, свободным от отдаленных метастазов ($p=0,0348$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, соответственно, по результатам многофакторного анализа). Для оценки специфической выживаемости при РМЖ значимыми предикторами являлся только уровень СА15-3 в послеоперационном периоде и его уровень в динамике ($p < 0,0001$ для обоих показателей). Определение уровня СА15-3 в предоперационном периоде при многофакторном анализе не улучшает качество прогноза, однако определение уровня СА15-3 в послеоперационном периоде является информативным для выявления отдаленных метастазов ($p=0,0365$), а определение концентрации СА15-3 в динамике - для определения канцер-специфической выживаемости ($p=0,0291$). Измерение уровня СА15-3 в динамике имеет различные прогностические последствия (в отношении отдаленных метастазов) при РМЖ разных фенотипов. Снижение уровня СА15-3 может быть информативным показателем улучшения прогноза как при базальноподобном, так и при HER2-позитивном РМЖ.

52/626 MUC1: ключевая роль многофакторного онкопротеина в определении прогрессирования рака.

MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression.

Nath S, Mukherjee P.

Trends Mol Med. 2014 Jun;20(6):332-342.

PMID: 24667139

В эпителиальных злокачественных опухолях обнаруживают повышенную, по сравнению с нормальными клетками, экспрессию трансмембранного гликопротеина 1 типа - муцина 1 (MUC1) и увеличение содержания гликозилированных форм гликопротеина; это имеет важное прогностическое значение и указывает на прогрессирование заболевания. Опухлеассоциированный муцин MUC1 отличается от MUC1, присутствующего в клетках в норме, по биохимическим свойствам, клеточному распределению и функции. В раковых клетках, MUC1 участвует в регуляции путей внутриклеточной сигнальной трансдукции, экспрессии генов-мишеней как на транскрипционном, так и посттранскрипционном уровнях. В данной работе подчеркиваются структурные и функциональные различия, имеющиеся между опухлеассоциированным MUC1 и экспрессируемым клетками нормального эпителия, а также обсуждаются недавние успехи в области использования MUC1 в качестве биомаркера и важной мишени для разработки новых терапевтических противоопухолевых препаратов.

Вопросы качества лабораторных исследований

53/627. Система национальных стандартов для лабораторной медицины России: итоги 10 лет разработки

Меньшиков В.В.

Вестник Росздравнадзора, 2014 - 1:5-13.

Безопасное лабораторное обеспечение медицинской помощи состоит в получении биологически и аналитически достоверных результатов лабораторных исследований, правильно отражающих количественные или качественные характеристики объекта исследования: биохимического процесса, клеточного элемента, микроорганизма. Для достижения этой цели необходима система мер, обеспечивающих учет и минимизацию влияний биологической, ятрогенной, преаналитической и аналитической вариаций, мешающих получению лабораторного результата, точно характеризующего состояние или содержание клинически значимого компонента биоматериала пациента. В настоящее время лабораторная медицина России располагает комплексом национальных стандартов, гармонизированных с международными нормативными документами и отвечающих достижению этой цели в каждой клинико-диагностической лаборатории, соответствующей требованиям этих стандартов. От реального внимания органов управления здравоохранением в решающей степени зависит устранение трудностей внедрения в клинических лабораториях стандартизации, способной модернизировать и существенно повысить эффективность оказания медицинской помощи по профилю "клиническая лабораторная диагностика".

К видам деятельности, отличающимся весьма специфическими условиями осуществления присущих им процессов, относится лабораторная медицина – система исследований биологических материалов человека для выявления изменений характеристик их компонентов, доказательно связанных с наличием патологии. Поэтому Программой стандартизации в здравоохранении, принятой в конце 1990-х гг. Минздравом России и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования, была предусмотрена разработка ряда отраслевых стандартов для этого вида медицинской деятельности. К сожалению, в период до июля 2003 г., когда вступивший в силу Федеральный закон от 27.12.2002 №184-ФЗ "О техническом регулировании" отменил практику разработки отраслевых стандартов, был утвержден только один из разрабатываемых отраслевых стандартов по контролю качества лабораторных исследований. Поскольку создание отраслевых стандартов должно было быть прекращено, было избрано направление на разработку системы национальных стандартов, гармонизированных с международными нормативными документами

Проблемы и риски лабораторной медицины

Необходимость регулирования в практике лабораторной медицины осознавалась сообществом лабораторных спе-

циалистов, начиная с 1946 г., когда впервые было показано расхождение результатов исследований, выполненных в разных лабораториях [1]. На протяжении последующих десятилетий разрабатывались меры различного рода, направленные на изучение причин получения неправильных результатов и на преодоление их отрицательных влияний [2-10]. Эта озабоченность была продиктована высоким чувством ответственности за достоверность каждого полученного лабораторией результата, последующее использование которого клиницистом могло как помочь, так и помешать принять необходимое медицинское решение, поскольку информация, полученная при выполнении лабораторных тестов, применяется для обоснования диагностических и лечебных решений в абсолютном большинстве случаев заболеваний.

Безопасное лабораторное обеспечение медицинской помощи состоит в получении биологически и аналитически достоверных результатов лабораторных исследований, правильно отражающих количественные или качественные характеристики объекта исследования: биохимического процесса, клеточного элемента, микроорганизма.

Осознание возможного риска для безопасности пациента, вызванного лабораторными ошибками, послужило побудительным мотивом к проведению ряда глубоких исследований, направленных на выяснение механизмов возникновения лабораторных ошибок или причин неправильного понимания и использования лабораторной информации.

Вполне естественным было обращение внимания на источники трудностей, обусловленных все возрастающим разнообразием свойств изучаемых компонентов биоматериалов человека и сложностью применяемых аналитических технологий.

Однако, как выяснилось, не меньшие трудности получения достоверного результата лабораторного исследования, который бы полностью соответствовал реальной ситуации в организме обследуемого пациента, вызывают влияния:

- биологической вариации, присущей организму обследуемого пациента;
- ятрогенной вариации, вызванной предшествующими диагностическими и лечебными мероприятиями;
- преаналитической вариации, зависящей от условий взятия образца материала, его первоначальной обработки и транспортировки к месту проведения анализа.

Принимая во внимание происхождение указанных факторов, было сформулировано представление о трех этапах процесса лабораторного исследования: преаналитическом (с двумя фазами - долабораторной и внутрилабораторной), аналитическом и постаналитическом (с фазами лабораторной и клинической). Высокая клиническая информативность результатов лабораторных исследований требует соответствующего качества выполнения процедур всеми участниками процесса исследования на всех его этапах для получения надежных сведений, объективно отражающих состояние пациента.

Система мер для минимизации рисков получения и применения ошибочной лабораторной информации

На каждом этапе процесса клинического лабораторного исследования были определены конкретные источники влияний, степень их значимости, возможные меры противодействия. Эти меры состояли и в масштабных исследованиях закономерностей внутрииндивидуальной и межиндивидуальной биологической вариации, и в оценке влияния различных групп лекарственных препаратов, и в поиске не только метрологических, но и медицинских критериев оценки правильности результатов, и в разработке методов повседневного контроля качества результатов исследований на основе использования контрольных материалов, и в сопоставлении результатов исследований одних и тех же образцов материалов в нескольких лабораториях. Наконец, в начале нынешнего века был сделан выбор в пользу использования единого для всех видов деятельности человека принципа системы менеджмента качества. Этот принцип был обоснован, изложен и разъяснен в международных стандартах серии 9000. Определенная конкретизация способов его применения к деятельности испытательных и калибровочных лабораторий была представлена в стандарте ИСО/МЭК 17025. Дальнейшим логичным шагом явилось создание основанного на применении основных понятий, положений и требований ИСО 9001 "Системы менеджмента качества. Требования" и ИСО/МЭК 17025 "Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий" нормативного документа, напрямую ориентированного на специфику медицинских лабораторий - ИСО 15189:2003 "Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности".

Важным для лабораторий свойством этого документа было то, что он сочетал как требования по формированию системы менеджмента качества вплоть до ориентации лабораторий на потребности клиники, до реагирования на жалобы пользователей услугами лабораторий, так и формулировал конкретные специфические для условий деятельности медицинских лабораторий требования ко всем составляющим эффективной деятельности клинико-диагностической лаборатории: применяемым методам исследования и средствам лабораторного анализа, калибровке и постоянному обслуживанию используемого оборудования, компетентности лабораторного персонала, условиям выполнения на всех этапах процесса лабораторного исследования, взаимодействию с клиническим персоналом и поставщиками средств лабораторного анализа, характеру реагирования на претензии потребителей лабораторных услуг.

В ходе модернизации здравоохранения происходят существенные изменения и в лабораторной службе - внедряются новые методики и средства анализа, происходит централизация выполнения лабораторных исследований. При любых изменениях в лабораторной аналитике и в организации лабораторного обеспечения в любой структуре лабораторной службы должны быть применены требования системы менеджмента качества, гарантирующей постоянное удовлетворение интересов пользователей лабораторных услуг - клиницистов, пациентов. Документ закреплял обязательность применения методов контроля качества, разработанных лабораторными специалистами на предшествующих этапах развития лабораторной медицины. Впервые рассматривались вопросы использования лабораторной информа-

ционной системы и основные положения медицинской этики по отношению к пациентам и касающимся их результатам лабораторных исследований.

В настоящее время Международной организацией по стандартизации введена в действие уже третья версия этого стандарта, полностью отвечающая требованиям ныне действующих версий ИСО 9001 и ИСО/МЭК 17025:2006, подчеркнувшая клиническое предназначение всей деятельности лаборатории, еще более утвердившая концепцию менеджмента качества применительно ко всем трем этапам процесса лабораторного исследования и конкретизировавшая требования и индикаторы качества на этих этапах.

ИСО 15189, несомненно, служит центром всей системы нормативных документов, конкретизирующих требования, направленные на различные аспекты этапов процесса лабораторного исследования. Наиболее общие требования к деятельности клинико-диагностических лабораторий содержат следующие стандарты:

- ГОСТ Р ИСО 15189-2006. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности;
- ГОСТ Р ИСО 15189-2009. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности (Актуализированная версия документа, утвержденного в 2006 г.)
- ГОСТ Р ИСО 15195-2006. Лабораторная медицина. Требования к лабораториям референтных измерений;
- ГОСТ Р 52905-2007 ИСО 15190:2003. Лаборатории медицинские. Требования безопасности;
- ГОСТ Р ИСО 22870-2009. Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности;
- ГОСТ Р ИСО/ТО 22869-2009. Лаборатории медицинские. Руководство по внедрению ИСО 15189:2003.

Меры регулирования на преаналитическом этапе

Трудности, коренящиеся в условиях периода, предшествующего проведению собственно лабораторного анализа, обусловлены влиянием как биологических факторов, свойственных организму обследуемого пациента, так и характера действий клинического персонала по ведению данного больного и проведению процедур взятия образцов биоматериала.

Факторы биологической вариации. У одного и того же здорового человека при повторных исследованиях в течение одного дня и, тем более, в разные дни или периодически на протяжении более длительного периода времени обычно обнаруживаются численно не одинаковые значения лабораторных показателей. Эти колебания имеют объективную основу, вытекающую из общебиологических законов.

Процессы жизнедеятельности в организме находятся под влиянием двух главных тенденций:

- а) устойчивость в определенных рамках, динамическое постоянство внутренней среды (гомеостаз) обеспечивает состояние оптимальной приспособленности организма к существованию и функционированию в окружающей среде;
- б) колебания, свойственные динамическому протеканию процессов жизнедеятельности, возникают под влиянием биологических ритмов, процессов приспособления к окружающей среде и т. д.

Лабораторные показатели, отражающие характер протекания процессов жизнедеятельности, демонстрируют сочетанное воздействие этих тенденций в виде вариации

численных значений результатов исследований аналитов, отражающих колебания их содержания вокруг определенных гомеостатических точек.

Факторы, влияющие на состав биожидкостей человека, могут иметь кратковременное действие (прием пищи, изменение положения тела, смена бодрствования и сна, физическая нагрузка) или быть длительно-действующими (процессы созревания и старения, привычная диета, географическое положение и среда постоянного обитания индивидуума). Наиболее выражены и потому имеют большее практическое значение колебания лабораторных показателей в течение суток (например, мочевины, общий белок, альбумин, глюкоза, калий, свободные жирные кислоты, триглицериды в крови; выделение с мочой креатинина, мочевины, электролитов и др.). Перечисленные факторы определяют внутрииндивидуальную вариацию лабораторных показателей. Она может быть количественно охарактеризована дисперсией и средним квадратичным отклонением, но более удобно при использовании различных по числу исследований серий анализов пользоваться коэффициентом вариации.

Массовые исследования выявили дисперсию значений лабораторных показателей, подчиняющуюся статистическим закономерностям. Это проявление биологической вариации называют межиндивидуальной вариацией.

Если внутрииндивидуальная вариация является колебанием проявлений физиологических функций вокруг определенных гомеостатических точек, то межиндивидуальная (групповая) вариация представляет собой интервалы колебаний гомеостатических точек разных людей в силу генетических влияний, этнических различий, влияния пола, возраста. Отмечалась связь принадлежности к определенным группам крови с концентрацией мочевой кислоты, 1-антитрипсина, кишечной фракции щелочной фосфатазы, общей щелочной фосфатазы, холестерина и эфиров холестерина.

Ятрогенные факторы. Диагностические процедуры (пальпация, пункции, биопсии; функциональные тесты, физический стресс при нагрузках, эргометрии; эндоскопия; введение контрастных сред; иммуносцинтиграфия); оперативные вмешательства; различные лечебные процедуры (вливания и переливания; диализ; ионизирующее облучение); лекарства (в т. ч. принимаемые без назначения врача).

Условия взятия, временного хранения и транспортировки биоматериала: время взятия, срок сбора; подготовка участка тела для взятия материала; процедуры взятия крови, мочи, других биоматериалов; посуда (чистота, материал); воздействие факторов среды (температура, газы воздуха); консерванты, антикоагулянты; процедуры первичной обработки (смешивание, центрифугирование, охлаждение, замораживание).

Среди национальных стандартов Российской Федерации, направленных на регулирование факторов преаналитического этапа, можно выделить две группы.

Первую группу составила серия оригинальных, не имеющих международных аналогов национальных стандартов Российской Федерации по управлению качеством клинических лабораторных исследований, которые, исходя из решения собственно клинических задач, регламентируют различные стороны работы лаборатории. Идея их разработки была подсказана решениями международной

конференции лабораторных специалистов (Стокгольм, 1999 г.), проведенной под эгидой Всемирной организации здравоохранения, Международной Федерации клинической химии и лабораторной медицины и Международного союза теоретической и прикладной химии, по разработке Глобальных спецификаций качества в лабораторной медицине. Участники конференции предложили использовать разработанную ими иерархию моделей установления критериев качества как основу для международного стандарта ИСО 15196 "Целевые значения аналитических функциональных характеристик, основанные на медицинских потребностях" [11], однако Технический комитет 212 ИСО до сих пор такой нормативный документ не подготовил ввиду отсутствия консенсуса.

Поэтому на основе сотрудничества специалистов ведущих образовательных и научных организаций нашей страны были разработаны три стандарта (по 4 части в каждом) управления качеством клинических лабораторных исследований:

- ГОСТ Р 53022.1-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований". Часть 1. Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований;

- ГОСТ Р 53022.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования;

- ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов;

- ГОСТ Р 53022.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила разработки требований к своевременности предоставления лабораторной информации;

- ГОСТ Р 53079.1-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Правила описания методов исследования;

- ГОСТ Р 53079.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Руководство по управлению качеством в клинико-диагностической лаборатории. Типовая модель;

- ГОСТ Р 53079.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований;

- ГОСТ Р 53079.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа;

- ГОСТ Р 53133.1-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях;

- ГОСТ Р 53133.2-2008. Технологии лабораторные кли-

нические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов;

- ГОСТ Р 53133.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Описание материалов для контроля качества клинических лабораторных исследований;

- ГОСТ Р 53133.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения клинического аудита эффективности лабораторного обеспечения деятельности медицинских организаций.

В этих стандартах, ориентированных на клиническое применение лабораторной информации, приведены не только общие положения, но и содержатся конкретные параметры и указания на конкретные действия на различных этапах процесса лабораторного исследования, в т. ч. наиболее рациональный порядок ведения преаналитического этапа, критерии оценки аналитической надежности и клинической информативности различных тестов, данные о характере влияний различных лекарственных препаратов на лабораторные показатели, уровни критических сдвигов лабораторных показателей, сроки передачи информации при критических состояниях, допустимые пределы погрешностей, основанные на международной базе данных о биологической вариации содержания аналитов в биологических материалах, критерии критической разницы последовательных анализов, сроки стабильности аналитов в образцах различных биоматериалов и т. п.

На необходимость следовать этим стандартам в деятельности лабораторий было указано на высшем государственном уровне - в постановлении Правительства России от 31.12.2010 №1230 "Об утверждении правил и методов исследований и правил отбора образцов донорской крови, необходимых для применения и исполнения технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии".

Вторая группа состоит из стандартов, содержащих требования к устройствам, применяемым на преаналитическом этапе при взятии образцов биоматериалов. За основу были взяты международные документы ИСО 6710 и EN 14254:

- ГОСТ Р ИСО 6710-2009. Контейнеры для сбора образцов венозной крови одноразовые. Технические требования и методы испытаний;

- ГОСТ Р EN 14254-2010. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Одноразовые емкости для сбора образцов (кроме крови) у человека.

Меры регулирования на аналитическом этапе

Трудности, возникающие на аналитическом этапе, обусловлены, прежде всего, самим характером объекта исследования - измеряемой величины аналита. В результате восприятия достижений фундаментальных наук диапазон аналитов, входящих в сферу исследований в современной лабораторной медицине, включает многие

сотни биологических объектов разного вида (молекулы, клетки, микроорганизмы), различающихся по структуре, свойствам, происхождению и локализации, в разной степени испытывающих влияние факторов непосредственной среды существования (различных компонентов матрицы биоматериала, интерферентов), проявляющих лабильность *in vivo*, нестабильность *in vitro*, многообразие молекулярных форм, изменчивость структуры, в т. ч. в связи с особенностями патологических состояний, при которых они изучаются.

Не меньшая по значимости причина трудностей аналитического этапа - разнообразие свойств применяемых аналитических технологий. Само по себе такое разнообразие вполне оправдано различиями свойств изучаемых аналитов. Нередко появление нового аналита в сфере внимания лабораторной медицины обусловлено специфическими возможностями вновь разработанной технологии (хроматографической, лигандной, молекулярно-биологической). Однако научно-технический прогресс и восприятие его новаций медицинской промышленностью создает также некоторое разнообразие вариантов средств анализа применительно к одному и тому же искомому аналиту. При этом могут отсутствовать точные данные о взаимоотношениях результатов, полученных разными методами или разными средствами анализа. В условиях свободного рынка средств лабораторного анализа это создает существенные трудности в практике лабораторной диагностики. Особую заботу в этих случаях необходимо проявлять в отношении клинической интерпретации полученных результатов исследования, поскольку у клиницистов может создаваться неверное представление о состоянии пациента из-за несовпадения результатов исследования одного и того же аналита, полученных разными методами или неодинаковыми тест-системами.

Для предотвращения подобных ошибок должна применяться система мер на разных уровнях регулирования обращения медицинских изделий для лабораторной диагностики. Прежде всего, изготовители средств лабораторного анализа должны быть проинформированы относительно уровня требований к функциональным характеристикам инструментов и тест-систем, которые вытекают из глобальной базы данных о пределах биологической вариации наиболее часто исследуемых в клинике компонентов внутренней среды человека и соответствующих им медицинских требований к чувствительности и специфичности средств анализа. В свою очередь, изготовители средств лабораторного анализа должны реализовывать систему менеджмента качества на всех этапах разработки и производства изделий и полноценно информировать потребителей - лабораторных специалистов о функциональных характеристиках и метрологических свойствах своей продукции, включая данные о валидации не только нового продукта, но и новой его партии.

Приведем перечень факторов аналитического этапа, влияющих на достоверность результата исследования:

- состав и свойства исследуемого образца биоматериала пациента (матрица, аналит);

- свойства различных видов оборудования и расходных материалов, применяемых для взятия образца биоматериала и его первичной обработки и оказавших на него влияние;

- свойства добавок, обеспечивающих временную стабильность образца биоматериала или исследуемого анализа;

- состав и свойства реагентов (преобразователей аналита), специфически реагирующих с аналитом благодаря своим химическим или биологическим свойствам и тем самым создающих возможность его обнаружить и/или измерить;

- состав и свойства калибровочных материалов (рабочих стандартных образцов состава или свойств исследуемых аналитов), используемых для количественной (непрямой) оценки содержания аналита в аналитической пробе;

- точность соблюдения оператором последовательности отдельных аналитических процедур, их длительности и промежутков между ними, температурного режима и других условий анализа, предусмотренных установленной методикой исследования;

- свойства различных видов оборудования для подготовки биопроб и их обработки в процессе лабораторного анализа, в т. ч. устройств для дозирования, детекции и/или измерения содержания аналита, субъективная или объективная оценка результатов анализа.

За последнее десятилетие был разработан ряд международных стандартов, в т. ч. учитывающих требования Европейской директивы по безопасности медицинских изделий для лабораторной диагностики [12] и рекомендации Рабочей группы по глобальной гармонизации в диагностике *in vitro*.

Исходя из анализа факторов аналитического этапа, способных повлиять на достоверность лабораторной информации, в мировой практике технического регулирования в сфере лабораторной медицины сложилось несколько групп стандартов, которые были использованы для подготовки российских нормативных документов.

Первая группа стандартов формулирует основополагающие требования метрологического характера:

- требования к стандартным образцам и калибраторам:

- ГОСТ Р ИСО 17511-2006. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам;

- ГОСТ Р ИСО 18153-2006. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам;

- ГОСТ Р ИСО 15194-2007. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание стандартных образцов;

- ГОСТ Р ИСО 15194-2013. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Требования к аттестованным стандартным образцам и содержанию поддерживающей документации (актуализированная версия документа, утвержденного в 2007 г.);

- требования к методикам - референтным и контроля качества:

- ГОСТ Р ИСО 15193-2007. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание референтных мето-

дик выполнения измерений;

- ГОСТ Р ИСО 22776.1-2010. Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик устройств для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни;

- ГОСТ Р ИСО 15198-2009. Клиническая лабораторная медицина. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Подтверждение методик контроля качества, рекомендуемых производителями пользователям. (Следует заметить, что из-за запрета на разработку стандартов по клинико-диагностическим лабораторным методикам это направление работы в настоящее время переориентировано на разработку стандартизованных аналитических технологий как документов профессиональных организаций специалистов.)

Более многочисленные группы стандартов содержат требования к функциональным характеристикам различных видов изделий для диагностики *in vitro*:

- требования к инструментам:

- ГОСТ Р ЕН 13612-2010. Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*;

- ГОСТ Р ИСО 22776.2-2010. Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 2. Оценка функциональных характеристик изделий для испытания антимикробной чувствительности;

- требования к реагентам:

- ГОСТ Р ЕН 12322-2010. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Питательные среды для микробиологии. Критерии эксплуатационных характеристик питательных сред;

- ГОСТ Р ЕН 13640-2010. Исследование стабильности реагентов для диагностики *in vitro*;

- ГОСТ Р ЕН 13641-2010. Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики *in vitro*;

- ГОСТ Р ИСО 19001-2013. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Информация, предоставляемая изготовителем с диагностическими реагентами *in vitro* для окрашивания в биологии;

- требования к изделиям для самотестирования

- ГОСТ Р ИСО 17593-2009. Исследования лабораторные клинические и изделия медицинские *in vitro*. Изделия медицинские для диагностики *in vitro*, применяемые для самотестирования пероральной терапии антикоагулянтами;

- ГОСТ Р ИСО 15197-2009. Медицинские изделия для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета;

- ГОСТ Р ЕН 592-2010. Инструкция по применению инструментов для диагностики *in vitro* для самотестирования;

- ГОСТ Р ЕН 13532-2010. Общие требования к медицинским изделиям для диагностики *in vitro* для самотестирования.

Конечно, к медицинским изделиям для диагностики *in vitro* в полной мере относятся также требования стандартов ГОСТ Р ИСО 14971, ГОСТ Р ИСО 13485 и других, содержащих требования общего порядка для всех видов медицинских изделий.

Кроме того, в приведенные выше стандарты включены требования ряда руководств ИСО и МЭК, которые могут иметь значение для обеспечения правильности и безопасности применения медицинских изделий для диагностики *in vitro*.

Меры регулирования на постаналитическом этапе

Постаналитический этап в меньшей мере оснащен такими средствами регулирования, поскольку Федеральный закон "О техническом регулировании" исключает из сферы технического регулирования вопросы диагностики и лечения болезней, в то время как клиническая фаза постаналитического этапа представляет собой процесс интерпретации лабораторных результатов в аспекте установления диагноза болезни, мониторинга ее течения и оценки принимаемых лечебных мер. Тем не менее, ряд действующих нормативных документов содержит положения, которые отвечают основным требованиям ГОСТ Р ИСО 15189 и выполнение которых может в определенной мере способствовать правильным медицинским решениям и действиям. Так, в стандарте ГОСТ Р 53022.3 приведены параметры, позволяющие объективно оценить клиническую эффективность лабораторного теста. Стандарт ГОСТ Р 53022.4 определяет сроки представления в клинику критически важных результатов исследований. Стандарты ГОСТ Р 53133.1 и ГОСТ Р ИСО 53133.2 направлены на внутрилабораторные меры контроля качества исследований, которые обеспечивают устойчивое получение лабораторией достаточно достоверных с аналитической точки зрения результатов анализов. Стандарт ГОСТ Р 53133.4 рекомендует осуществлять клиничко-лабораторный аудит эффективности применения лабораторной информации в клинических целях (это может осуществляться в сочетании с периодическим внутрилабораторным аудитом, предусмотренным стандартом ГОСТ Р ИСО 15189).

Перспективы применения требований национальных стандартов в практике клиничко-диагностических лабораторий.

Как следует из приведенных выше данных, для обеспечения полноценной и безопасной деятельности лабораторной медицины России сформирована нормативная база, гармонизированная с требованиями международных стандартов в этой сфере и подвергающаяся актуализации по мере разработки новых версий документов ИСО (в проекте Программы стандартизации на 2014 г. предусмотрена разработка и актуализация еще ряда стандартов в сфере лабораторной медицины).

К сожалению, опыт показывает, что требования стандартов применяются далеко не во всех клиничко-диагностических лабораториях медицинских организаций [13]. Препятствиями к выполнению этих требований являются как субъективные, так и объективные факторы.

Прежде всего, серьезным объективным фактором является отсутствие в России национальной референтной системы лабораторной медицины, которая могла бы служить опорой как для оценки точности основной массы ис-

следований, выполняемых в КДЛ, так и для оценки характеристик средств лабораторного анализа при их первоначальных испытаниях и верификации в лабораториях.

Судя по сообщениям из региональных отделений Научно-практического общества специалистов лабораторной медицины (данные 2012 г.), от 35 до 85% лабораторий в той или иной степени применяют положения указанных стандартов. Однако во многих организациях они применяются преимущественно частично. Так, например, в Липецкой области стандарты применяются в 43,5% лабораторий, не применяются в 6,5% лабораторий. В остальных 50% лабораторий применяются не все стандарты. В Алтайском крае положения стандартов применяются в 43% лабораторий, не применяются в 49%, применяются частично в 8%.

В большей части лабораторий используются стандарты, связанные с контролем качества, возможно, потому, что некоторые стандарты этой сферы действия, например ГОСТ Р 53133.2, в значительной мере совпадает с принятым ранее отраслевым стандартом, утвержденным приказом Минздрава России от 2003 г. №220.

Во многих лабораториях отмечают применение стандарта ГОСТ Р 52905, регламентирующего требования по безопасности, соответствующие общим требованиям по биологической и другим видам безопасности, применяемым в России. Стандарт был принят в модифицированной по отношению к оригинальному варианту ИСО 15190 форме, с учетом особенностей требований, применяемых российскими службами.

В сообщениях с мест признается, что недостаточное внимание уделяется ведению документации, предусмотренной Руководством по качеству, в том числе описаниям применяемых процедур, предупреждающих и корректирующих действий, порядка устранения несоответствий результатов. Между тем ведение документации представляет собой не простую формальную регистрацию процедур или предпринятых действий, а составление и формулирование точных, продуманных и выверенных планов действий, описаний стандартизованных методик, позволяющих и наиболее эффективно вести обычную работу, и устранять причины несоответствующих результатов. Представляется, что пассивное или отрицательное отношение сотрудников лабораторий к ведению документации вызвано не только непониманием значения этого требования, но и недостатком времени в условиях нехватки кадров специалистов. В большинстве лабораторий документацией вынужден заниматься заведующий лабораторией, поскольку остальные сотрудники перегружены аналитической работой. Отрицательно влияет и недостаточное обеспечение лабораторий информационной техникой. Так, например, в Самарской области нет компьютеров более чем в половине лабораторий. Кроме того, при административной оценке и разборе несоответствующих результатов исследований, по-видимому, на состояние документации не обращается должного внимания.

Очень важно, что взаимодействие лабораторий с клиническим персоналом обеспечивается в 83 - 90% учреждений, хотя признается, что, несмотря на официальную передачу из лаборатории в клинические отделения печатных инструкций по правилам взятия образцов биоматериалов для лабораторных исследований, иногда медицинские сестры пренебрегают установленными правилами

преаналитического этапа. По сообщениям из Липецкой области, там 4,3% лабораторий не имеют хорошего контакта с клиническим персоналом, 13% имеют контакт не во всех случаях. В информации из Твери указывается, что внимание к правильной подготовке пациентов к проведению исследований появляется у врачей лишь при получении спорных результатов. Представители лабораторного сообщества Самарской области признают, что "количество лабораторий, которые реально контролируют преаналитический этап путем инструктирования, тестирования, проверки работы персонала, биохимического мониторинга наличия в пробе липемии, гемолиза и т. п., не превышает 3,8%".

Практика приобретения реагентов в соответствии с Федеральным законом от 21.07.2005 №94-ФЗ "О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд" вызывала серьезные трудности у 45% лабораторий Алтайского края, большинства лабораторий в Чувашской республике, 77,5% лабораторий Липецкой области, 100% руководителей лабораторий Самарской области. Решения о закупках принимаются аукционными комитетами преимущественно исходя из цены реагентов, а не из данных об их качестве, без учета соответствия аналитическому оборудованию и применяемым методикам в конкретных лабораториях, затрудняют получение этими лабораториями достоверных результатов исследований или даже вообще исключают выполнение ими некоторых клинически ценных видов исследований до следующей закупки реактивов. Кроме того, выбор недостаточно компетентной компании-поставщика приводит к несвоевременной поставке реагентов, поставке реактивов с ограниченным сроком годности, отсутствию сервисной службы и гарантийного обслуживания оборудования.

Таким образом, для полноценного применения требований стандартов в практике клинических лабораторий требуется устранить ряд организационных и технических препятствий. Соответствующее внимание органов управления здравоохранением к внедрению стандартизации в лабораторной медицине следует рассматривать как одно из неперемных условий реальной модернизации лабораторной службы. Опыт европейских лабораторий свидетельствует о положительном влиянии стандартов, в частности аккредитации на соответствие стандарту ИСО 15189, на показатели точности исследований, на общую эффективность лабораторного обеспечения медицинской помощи [14].

Следует отметить, что многие негосударственные медицинские организации в нашей стране активно используют преимущества ведения процесса лабораторных исследований в соответствии с положениями стандарта ИСО 15189. Они видят в этом существенное влияние на постоянное сохранение высокого качества результатов и рациональную организацию лабораторного дела и рассматривают аккредитацию на соответствие стандарту как свидетельство высокой конкурентоспособности своих организаций. Оценивая ситуацию в целом, можно сожалеть, что в отечественном законодательстве нет такого документа, который бы установил систему обязательных мер, радикальным образом решающих проблемы обеспечения надежности клинической лабораторной информации, подобно Федеральному закону США "Clinical Laboratory Improvement Amendment-88"

или Европейской директиве 98/79/ЕС по безопасности изделий для диагностики *in vitro*.

Литература

1. Belk W.P., Sunderman F.W. Am. J. Clin. Pathol., 1947;17:853-861.
2. Levey S., Jennings E.R. The use of control charts in the clinical laboratory. Am. J. Clin. Pathol., 1950;20:1059-1063.
3. Tonks D.B. A Study of accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. Clin. Chem., 1963; 9:217-233.
4. Cotlov E., Harris E.K., Williams G.Z. Components of variation in long term studies of serum constituents in normal subjects, III. Physiological and medical implications. Clin. Chem., 1970; 16:1028-1032.
5. Harris E.K. Statistical principles underlying analytical goal-setting in clinical chemistry. Am.J.Clin. Pathol., 1979; 72:374-382.
6. Gowans E.M.S., Hyltorft Petersen P., Blaabjerg O., Horder M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. Scand.J.Clin.Invest. 1988; 48:757-764.
7. Petersen Hyltorft, Gowans E.M.S., Blaabjerg P.O., Horder M. Analytical goals for the estimation of non-Gaussian reference intervals. Scand.J.Clin.Invest. 1989; 49:727-737.
8. Barnett R.N. Medical significance of laboratory results. Am. J. Clin. Pathol., 1968; 50: 671-675.
9. Skendzel L.P. How physicians use laboratory tests. JAMA, 1978; 239:1077-1080.
10. Skendzel L.P., Barnett R.N., Platt R. Medically useful criteria for analytic performance of laboratory tests. Am.J. Clin.Pathol., 1985; 83:200-205.
11. Kenny D., Fraser C.G., Petersen P. Hyltoft, Kallner A. Consensus agreement. Scand J Clin Lab Invest, 1999; 59:585-586.
12. Council Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* Diagnostic Medical Devices. Official Journal of the European Union L331, 1998, Dec. 7.
13. Меньшиков В.В. О трудностях стандартизации в клиничко-диагностических лабораториях медицинских организаций. Клиническая лабораторная диагностика, 2013; 4:46-49.
14. Хьюисман В. (Huisman W.) Выгоды применения стандарта ИСО 15189 в лабораторной практике в Европе. Клиническая лабораторная диагностика, 2013; 9:6-8.

Нормативные документы

Основные национальные стандарты Российской Федерации в области лабораторной медицины

№ п/п	Название ГОСТа	Статус / Название, дата введения нового идентичного ГОСТа
1.	ГОСТ Р ИСО 13485–2004 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования.	Документ утратил силу с 1 января 2013 года в связи с изданием Приказа Росстандарта от 13.12.2011 N 1361-ст, вводящего в действие новый национальный стандарт ГОСТ ISO 13485-2011 "Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования", идентичный международному стандарту ISO 13485:2003 "Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования", введен в действие с 01.01.2013.
2.	ГОСТ Р ИСО/ТО 14969–2007 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Руководство по применению ISO 13485:2003.	Актуален, дата введения 01.01.2008
3.	ГОСТ Р ИСО 15189–2006 Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.	Документ утратил силу с 1 сентября 2010 года в связи с изданием Приказа Ростехрегулирования от 09.12.2009 N 629-ст., утвердившего ГОСТ Р ИСО 15189-2009 "Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности", идентичный международному стандарту ISO 15189:2007 "Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности", с датой введения в действие 1 сентября 2010 г. взамен ГОСТ Р ИСО 15189-2006.
4.	ГОСТ Р ИСО 15195–2006 Лабораторная медицина. Требования к лабораториям референтных измерений.	Актуален; утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.12.2006 №349-ст., дата введения 01.01.2008
5.	ГОСТ Р ИСО 17511–2006 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам.	Документ утратил силу с 1 января 2013 года в связи с изданием Приказа Росстандарта от 13.12.2011 N 1276-ст, утвердившего новый национальный стандарт ГОСТ ISO 17511-2011 "Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам", идентичный международному стандарту ISO 17511:2003 "Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам", дата введения 01.01.2013.
6.	ГОСТ Р ИСО 18153–2006 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам.	Документ утратил силу с 1 января 2013 года в связи с изданием Приказа Росстандарта от 13.12.2011 N 1332-ст, утвердившего новый стандарт ГОСТ ISO 18153-2011 "Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам", идентичный международному стандарту ISO 18153:2003 "Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам"; дата введения 01.01.2013.
7.	ГОСТ Р ИСО 52905–2007 (ИСО 15190:2003) Лаборатории медицинские. Требования Безопасности.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.12.2007 №531-ст., дата введения 01.07. 2009
8.	ГОСТ Р ИСО 15193–2007 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание референтных методик выполнения измерений.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.12.2007 №533-ст., дата введения 01.07. 2009
9.	ГОСТ Р ИСО 15194–2007 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание стандартных образцов.	Документ утратил силу с 1 августа 2014 года в связи с изданием Приказа Росстандарта от 28.08.2013 N 621-ст, утверждающего новый национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 15194-2013 "Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в пробах биологического происхождения. Требования к аттестованным стандартным образцам и содержанию сопроводительной документации", идентичный международному стандарту ISO 15194:2009 "Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в пробах биологического происхождения. Требования к аттестованным стандартным образцам и содержанию сопроводительной документации". (дата введения 01.08.2014).

№ п/п	Название ГОСТа	Статус / Название, дата введения нового идентичного ГОСТа
10.	ГОСТ Р 53022.1–2008 Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 1. Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 04.12.2008 №355-ст., дата введения 01.01.2010
11.	ГОСТ Р 53022.2–2008 Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №555-ст., дата введения 01.01.2010
12.	ГОСТ Р 53022.3–2008 Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №557-ст., дата введения 01.01.2010
13.	ГОСТ Р 53022.4–2008 Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила разработки требований к своевременности предоставления лабораторной информации.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №556-ст., дата введения 01.01.2010
14.	ГОСТ Р 53079.1–2008 Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Описание методов исследования.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №464-ст., дата введения 01.01.2010
15.	ГОСТ Р 53079.2–2008 Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Руководство по качеству исследований в клиничко-диагностической лаборатории. Типовая модель.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №560-ст., дата введения 01.01.2010
16.	ГОСТ Р 53079.3–2008 Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №553-ст., дата введения 01.01.2010
17.	ГОСТ Р 53079.4–2008 Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №554-ст., дата введения 01.01.2010
18.	ГОСТ Р 53133.1–2008 Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клиничко-диагностических лабораториях.	Актуален, дата введения 01.01.2010
19.	ГОСТ Р 53133.2–2008 Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов.	Актуален, дата введения 01.01.2010
20.	ГОСТ Р 53133.3–2008 Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Описание материалов для контроля качества клинических лабораторных исследований.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №558-ст., дата введения 01.01.2010
21.	ГОСТ Р 53133.4–2008 Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения клинического аудита эффективности лабораторного обеспечения деятельности медицинских организаций.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 18.12.2008 №561-ст., дата введения 01.01.2010
22.	ГОСТ Р ИСО 6710–2009 Контейнеры для сбора образцов венозной крови одноразовые. Технические требования и методы испытаний.	Документ утратил силу с 1 января 2013 года в связи с изданием Приказа Росстандарта от 13.12.2011 N 1379-ст, утвердившего новый национальный стандарт ГОСТ ISO 6710-2011 "Контейнеры для сбора образцов венозной крови одноразовые. Технические требования и методы испытаний", идентичный международному стандарту ISO 6710:1995 "Контейнеры одноразовые для сбора образцов венозной крови", дата введения - 01.01.2013
23.	ГОСТ Р ИСО 22870–2009 Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 09.12.2009 №671-ст., дата введения 01.09.2010

№ п/п	Название ГОСТа	Статус / Название, дата введения нового идентичного ГОСТа
24.	ГОСТ Р ИСО 15198–2009 Клиническая лабораторная медицина. Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Подтверждение методик контроля качества, рекомендуемых производителями пользователями	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 09.12.2009 №620-ст., дата введения 01.09.2010
25.	ГОСТ Р ИСО 17593–2009 Исследования лабораторные клинические и изделия медицинские <i>in vitro</i> . Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> , применяемые для самотестирования пероральной терапии антикоагулянтами.	Документ утратил силу с 1 января 2013 года в связи с изданием Приказа Росстандарта от 13.12.2011 N 1383-ст, утвердившего новый национальный стандарт ГОСТ ISO 17593-2011 "Клинические лабораторные исследования и изделия медицинские <i>in vitro</i> . Требования к системам мониторинга <i>in vitro</i> для самотестирования при пероральной терапии антикоагулянтами", идентичный международному стандарту ISO 17593:2007 "Клинические лабораторные исследования и изделия медицинские <i>in vitro</i> . Требования к системам мониторинга <i>in vitro</i> для самотестирования при пероральной терапии антикоагулянтами", дата введения 01.01.2013
26.	ГОСТ Р ИСО/ТО 22869–2009 Лаборатории медицинские. Руководство по внедрению ИСО 15189:2003.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 09.12.2009 №633-ст., дата введения 01.11.2010
27.	ГОСТ Р ИСО 15197–2009 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета.	Документ утратил силу с 1 января 2013 года в связи с изданием Приказа Росстандарта от 13.12.2011 N 1365-ст, утвердившего новый национальный стандарт ГОСТ ISO 15197-2011 "Системы диагностические <i>in vitro</i> . Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета", идентичный международному стандарту ISO 15197:2003 "Системы диагностические <i>in vitro</i> . Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета", дата введения 01.01.2013
28.	ГОСТ Р ИСО 15189–2009 Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.	Актуален, утв. Приказом Ростехрегулирования от 09.12.2009 №629-ст., дата введения 01.09.2010
29.	ГОСТ Р ЕН 592–2010 Инструкция по применению инструментов для диагностики <i>in vitro</i> для самотестирования.	Актуален, дата введения 01.03.2012
30.	ГОСТ Р ЕН 12322–2010 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Питательные среды для микробиологии. Критерии эксплуатационных характеристик питательных сред.	Актуален, дата введения 01.03.2012
31.	ГОСТ Р ЕН 12532–2010 Общие требования к медицинским изделиям для диагностики <i>in vitro</i> для самотестирования.	Актуален, дата введения 01.01.2012
32.	ГОСТ Р ЕН 13612–2010 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики <i>in vitro</i> .	Актуален, дата введения 01.03.2012
33.	ГОСТ Р ЕН 13640–2010 Исследование стабильности реагентов для диагностики <i>in vitro</i> .	Актуален, дата введения 01.01.2012
34.	ГОСТ Р ЕН 12641–2010 Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики <i>in vitro</i> .	Актуален, дата введения 01.01.2012
35.	ГОСТ Р ЕН 14254–2010 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Одноразовые емкости для сбора образцов (кроме крови) у человека.	Актуален, дата введения 01.03.2012
36.	ГОСТ Р ИСО 22776.1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы <i>in vitro</i> . Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик устройств для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.	Актуален, дата введения 01.03.2012
37.	ГОСТ Р ИСО 22776.2–2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы <i>in vitro</i> . Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 2. Оценка функциональных характеристик изделий для испытания антимикробной чувствительности.	Актуален, дата введения 01.03.2012

№ п/п	Название ГОСТа	Статус / Название, дата введения нового идентичного ГОСТа
38.	ГОСТ Р 51352–2013 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Методы испытаний.	Актуален, дата введения 01.01.2015
39.	ГОСТ Р 51088–2013 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Реагенты, наборы реагентов, тест-системы, контрольные материалы, питательные среды. Требования к изделиям и поддерживающей документации.	Актуален, дата введения 01.01.2015
40.	ГОСТ Р 55992.1–2014 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> для флуоресцентного и иммунофлуоресцентного анализа "сухого пятна" крови новорожденного. Часть 1. Приборы и оборудование для флуоресцентного и иммунофлуоресцентного анализа "сухого пятна" крови новорожденного. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
41.	ГОСТ Р 55992.2–2014 Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> для флуоресцентного и иммунофлуоресцентного анализа "сухого пятна" крови новорожденного. Часть 2. Расходные материалы (наборы реагентов) для флуоресцентного и иммунофлуоресцентного анализа "сухого пятна" крови новорожденного. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
42.	ГОСТ Р ИСО 14971–2009 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям	Отменен 01.01.2013. Введен новый национальный стандарт ГОСТ ISO 14971-2011 . Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям, дата введения 01.01.2013
43.	ГОСТ Р 55991.1–2014 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Часть 1. Автоматические анализаторы для биохимических исследований. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
44.	ГОСТ Р 55991.2–2014 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Часть 2. Автоматические анализаторы для иммунологических исследований. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
45.	ГОСТ Р 55991.3–2014 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Часть 3. Автоматические анализаторы для молекулярно-биологических исследований. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
46.	ГОСТ Р 55991.4–2014 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Часть 4. Автоматические анализаторы для коагулологических исследований. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
47.	ГОСТ Р 55991.5–2014 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Часть 5. Автоматические анализаторы для определения газов крови, метаболитов и кислотно-щелочного состояния. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
48.	ГОСТ Р 55991.6–2014 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Часть 6. Автоматические анализаторы для гематологических исследований. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
49.	ГОСТ Р 55991.7–2014 Медицинские изделия для диагностики <i>in vitro</i> . Часть 7. Автоматические анализаторы для общеклинических исследований. Технические требования для государственных закупок.	Принят, дата введения 01.06.2015
50.	ГОСТ Р ИСО 15223-1-2014 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Общие требования (ISO 15223-1:2012)	Актуален, дата введения 01.06.2015
51.	ГОСТ Р ИСО 15223-2-2014 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 2. Разработка, выбор и валидация символов.	Актуален, дата введения 01.06.2015

СПИСОК АББРЕВИАТУР

АГ	антиген	ОП	оптическая плотность
АИГ	аутоиммунный гепатит	ОР	относительный риск
АЛТ	аланинаминотрансфераза	ПВТ	противовирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза	ПЦР	полимеразная цепная реакция
АТ	антитело	РМЖ	рак молочной железы
АТ-ТПО	антитела к тиреоидной пероксидазе	РНК	рибонуклеиновая кислота
АФП	альфа-фетопротеин	РПЖ	рак предстательной железы
ВГА (HAV)	вирус гепатита А	РТСО	реципиенты с трансплантированными солидными органами
ВГВ (HBV)	вирус гепатита В	РШМ	рак шейки матки
ВГС (HCV)	вирус гепатита С	РЭА	раково-эмбриональный антиген
ВГЕ (HEV)	вирус гепатита Е	СД	синдром Дауна
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека	СЗРП	синдром задержки развития плода
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ВПр	врожденные пороки развития	ТВП	толщина воротникового пространства
ВХБ	внутрипеченочный холестаза беременных	ТТГ	тиреотропный гормон
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр	ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ГД	гемодиализ	ХГЕ	хронический гепатит Е
ГЕ	гепатит Е	ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ГСПГ	глобулин связывающий половые гормоны	ХЗП	хронические заболевания печени
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание	ХПН	хроническая почечная недостаточность
ДИ	доверительный интервал	ЦМВ	цитомегаловирус
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЗНО	злокачественные новообразования	ЦНС	центральная нервная система
ИФА	иммуноферментный анализ	ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
КП	коэффициент позитивности	ASCO	(American Society of Clinical Oncology)–Американское общество клинической онкологии
ЛГ	лютеинизирующий гормон	CDC	(Centers for Disease Control)–Центр по контролю и профилактике заболеваний, США
НЭ	некоњурированный эстриол	TORCH -инфекции	T-токсоплазмоз (toxoplasmosis), O-другие инфекции (others), R-краснуха (rubella), C-цитомегаловирусная инфекция (cytomegalovirus), H-герпес (herpes simplex virus)
ОГЕ	острый гепатит Е	NHANES III	(The Third National Health and Nutrition Examination Survey)–Третье национальное исследование состояния здоровья и питания
ОЖПБ	острая жировая печень беременных		