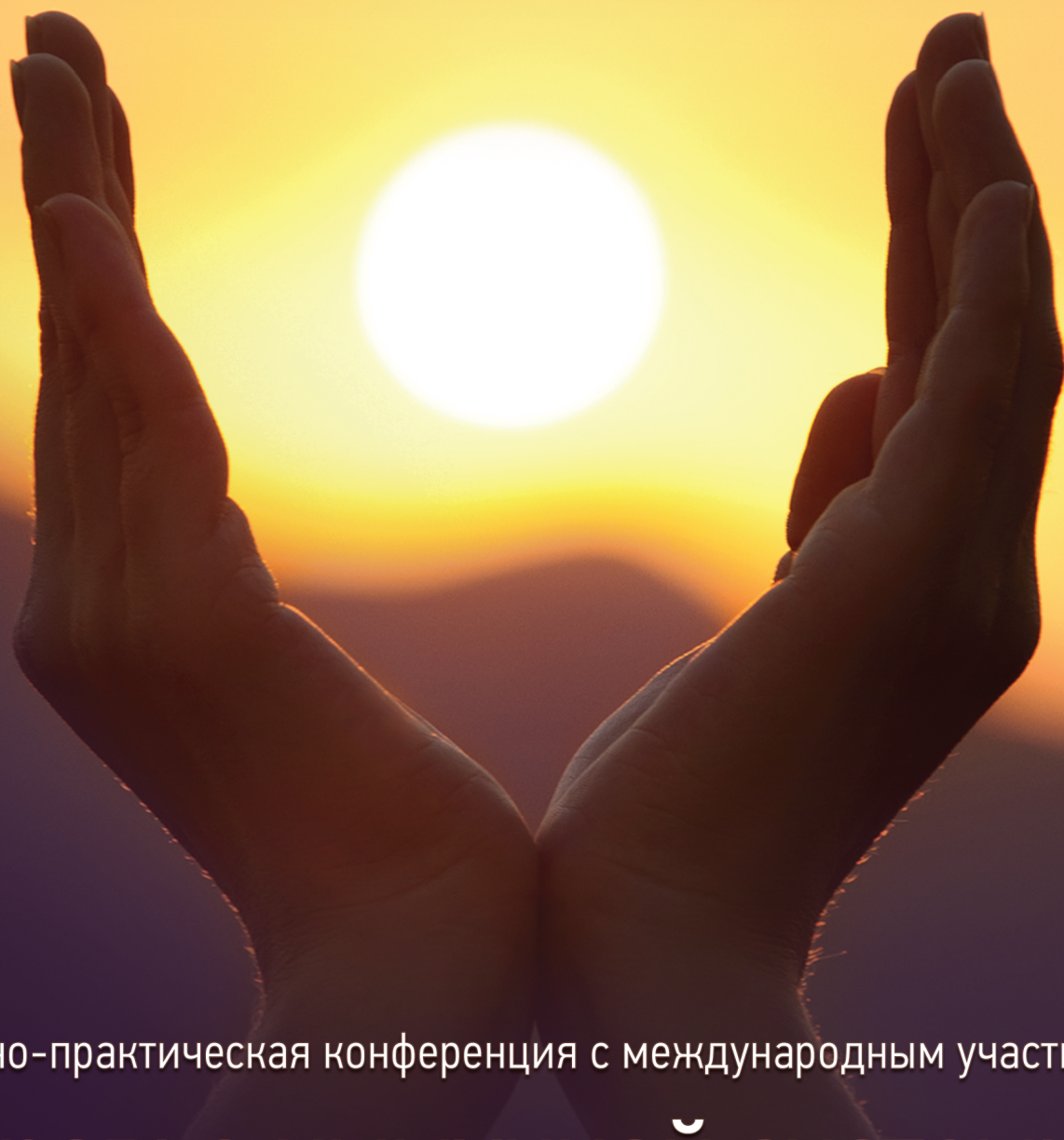


Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации



VII Научно-практическая конференция с международным участием

Здоровье иммунной системы. Иммунотропная инфекция. Новые опухолевые маркеры

16 марта 2018, Москва

ФГБУ «Поликлиника No1» УДП РФ

Программа конференции

10.00 – 10.05 Открытие конференции

10.05 – 13.10 Первое заседание

Председатели: Резников Ю. П., Румянцев А. Г., Сапронов Г. В.

10.05 – 10.40 Новые глобальные инфекции. Иммунная эвазия «успешных» патогенов
Гариб Ф. Ю.

10.40 – 11.10 Инфекции иммунокомпетентных клеток и их клиническое значение
Румянцев А. Г.

11.10 – 11.30 Иммунотропная инфекция: лабораторная локация
Масленников В. В.

11.30 – 11.50 Инфекционные заболевания: когда нужно думать о первичном иммунодефиците
Щербина А. Ю.

11.50 – 12.10 Ведущие факторы формирования группы часто болеющих детей
Боковой А. Г.

12.10 – 12.40 Герпесвирусная системная интегративная полиорганный иммунопатология
Львов Н. Д.

12.40 – 13.10 Актуальные вопросы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа
Степанова И. И.

13.10 – 13.40 Чайно-кофейные кулуарные беседы

13.40 – 15.20 Второе заседание

Председатели: Львов Н. Д., Гариб Ф. Ю., Ольшанский А. Я.

13.40 – 14.00 Клиника иммунотропной инфекции
Сапронов Г. В.

- 14.00 – 14.20 Особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в московском мегаполисе
Мазус А. И., Серебряков Е. М.
- 14.20 – 14.40 Клиническое течение различных форм ВИЧ-инфекции
Цыганова Е. В.
- 14.40 – 15.00 Лабораторные маркеры различных форм течения ВИЧ-инфекции
Ольшанский А. Я.
- 15.00 – 15.20 Лечение ВИЧ-инфекции: проблемы и достижения. Профилактика внутриутробного инфицирования
Набиулина Д. Р., Влацкая Ю. Ф.
- 15.20 – 16.30 Секция: Новые опухолевые маркёры**
Руководители: Dirk Roggenbuck, Резников Ю. П.
- 15.20 – 15.40 Выявление двухнитевых разрывов ДНК как ранних патогенетических биомаркёров в онкоиммунологии
Волкова М. В. , D. Reinhold
- 15.40 – 16.10 Биобран как активатор противоопухолевого иммунитета
Болибок В. А.
- 16.10 – 16.30 Скрининг колоректального рака двухэтапным иммунохимическим методом
Кухтина Н. Б., Зеленина М. А., Пюръвеева К. В.
- 16.30 – 17.10 Апофеоз конференции**
- 16.30 – 16.50 Значение иммунологических исследований для лечебно-диагностического процесса в многопрофильном стационаре
Вершинина М. Г.
- 16.50 – 17.20 Качественный иммунологический анализ – важнейший вектор диагностики и лечения
Резников Ю. П.
- 17.10 – 17.30 Итоги самоконтроля. Выдача сертификатов

Научный руководитель и председатель

Резников Юрий Петрович

доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист Управления делами Президента Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «ЦКБП» УД Президента РФ, профессор курса лабораторной диагностики кафедры семейной медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, профессор факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова

Сопредседатели

Гариб Фируз Юсупович

доктор медицинских наук, профессор, кафедры иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО и МГУ им. М. В. Ломоносова

Львов Николай Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории герпесвирусов ГУ НИИВ РАМН

Роггенбук Дирк (Prof. Dr. Dirk Roggenbuck)

профессор молекулярной диагностики и управления качеством Бранденбургского технического университета, Германия

Румянцев Александр Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздрава РФ, главный гематолог Минздрава РФ

Ольшанский Александр Яковлевич

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ-инфекции МГЦ СПИД

Сапронов Георгий Витальевич

кандидат медицинских наук, начальник центра инфекционных болезней ФГБУ «ЦКБП» УД Президента РФ

Лекторы и докладчики

Боковой Александр Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, врач инфекционист, профессор факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова

Болибок Владимир Анатольевич

врач аллерголог-иммунолог

Вершинина Марина Германовна

кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике УД Президента РФ, руководитель лабораторной службы ФГБУ «ЦКБП» УД Президента РФ, руководитель курса «Клиническая лабораторная диагностика» кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

Влацкая Юлия Фёдоровна

кандидат медицинских наук, врач-педиатр высшей категории, заведующая детским отделением МГЦ СПИД

Волкова Маргарита Васильевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы аутоиммунных заболеваний НИЛ ГУО БелМАПО, врач-ревматолог ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», Беларусь

Зеленина Маргарита Александровна

заведующая отделом гематологических и общеклинических исследований клинко-диагностической лаборатории с испытательным центром ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

Кухтина Надежда Борисовна

кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинко-диагностической лабораторией с испытательным центром ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

Мазус Алексей Израилевич

доктор медицинских наук, профессор, главный специалист департамента здравоохранения Москвы по диагностики и лечению ВИЧ-инфекции, руководитель МГЦ СПИД

Масленников Владимир Валерьевич

врач клинической лабораторной диагностики КДЦ МЕДСИ, заведующий учебной лабораторией кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Набиуллина Динара Ренатовна

врач-инфекционист МГЦ СПИД

Пюрвеева Кермен Валериевна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии и гепатологии
ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

Рейнхолд Дирк (Prof. Dirk Reinhold)

профессор Института молекулярной и клинической иммунологии Магдебургского университета Отто-ван-Герика, Германия

Серебряков Егор Михайлович

заведующий организационно-методическим отделом по ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения г. Москвы

Степанова Ирина Ираклиевна

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

Цыганова Елена Валерьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Щербина Анна Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, исполнительный директор Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД)

Материалы конференции

Содержание

«Война и Мир» с патогенами. Феномен иммунной эвазии	10
Гариб Ф. Ю.	
Инфекции иммунокомпетентных клеток и их клиническое значение.....	17
Румянцев А. Г.	
Иммуотропная инфекция: лабораторная локация.....	24
Масленников В.В.	
Инфекции – когда надо думать о первичном иммунодефиците.....	31
Щербина А. Ю.	
Ведущие факторы формирования контингента часто болеющих детей.....	42
Боковой А. Г.	
Герпесвирусы – недооцененная угроза человечеству.....	49
Львов Н. Д.	
Актуальные вопросы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа.....	59
Степанова И. И.	
Принципы лечения герпесвирусных инфекций.....	67
Сапронов Г. В.	
Особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в московском мегаполисе.....	74
Мазус А. И., Серебряков Е. М.	
Клиническое течение различных форм ВИЧ-инфекции.....	78
Цыганова Е. В.	
Лабораторные маркеры определения форм течения ВИЧ-инфекции.....	84
Ольшанский А. Я.	
Лечение ВИЧ-инфекции: проблемы и достижения. Перинатальная профилактика передачи ВИЧ.....	88
Набиул лина Д. Р., Влацкая Ю. Ф.	
Выявление двухнитевых разрывов ДНК как ранних патогенетических биомаркёров в онкоиммунологии.....	93
Волкова М. В., D. Reinhold	

Биобран как активатор противоопухолевого иммунитета.....	100
Болибок В. А.	
Ранняя диагностика колоректального рака.....	107
Кухтина Н. Б., Зеленина М. А., Пюрвеева К. В.	
Значение иммунологических исследований для лечебно- диагностического процесса в многопрофильном стационаре.....	113
Вершинина М. Г.	
Качественный иммунологический анализ – важнейший вектор диагностики и лечения.....	116
Резников Ю. П.	
Оценка эффективности применения отечественной вакцины против вирусов простого герпеса.....	125
Алимбарова Л.М., Львов Н.Д., Корогодина Д.Д., Чиркова Е.Ю., Баринский И.Ф.	

«Война и Мир» с патогенами. Феномен иммунной эвазии

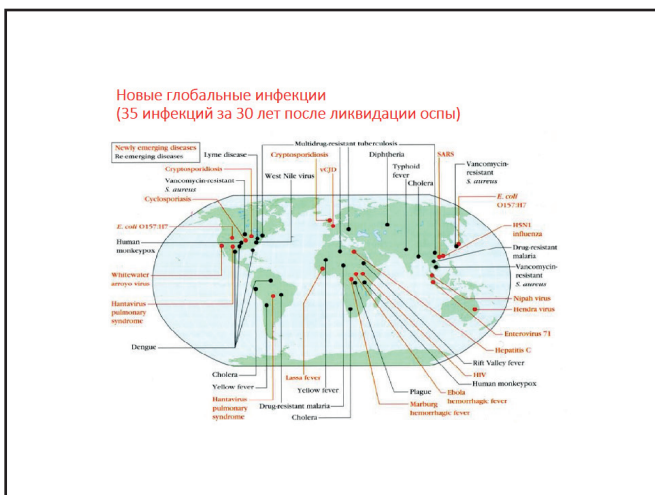
Гариб Ф. Ю.

Кафедры иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, МГУ им. М. В. Ломоносова

1	Острая респираторная инфекция	3 905 000
2	Туберкулез	3 000 000
3	Диарея (в т.ч. дизентерия)	2 473 000
4	Малярия	1 500 000 - 2 700 000
5	СПИД	1 500 000
6	Гепатит В	1 156 000
7	Корь	1 010 000
8	Коклюш	355 000
9	Столбняк	310 000
10	Трипаносомоз (сонная болезнь)	150 000

Общее количество умерших от инфекций и болезней, вызванных паразитами **≈ 17 миллионов** (при 59 миллионах ежегодных смертей во всем мире).





Телепередача ОТР-Россия «Большая наука»
27 декабря 2017.
[Вирусы и иммунитет](#)
ГАРИБ Ф.Ю.

<http://www.otr-online.ru/programmi/bolshaya-nauka-na-1673/immunitet-muzhskoi-50069.html>

Повод для волнения!!!

Создание новых вакцин для формирования
«коллективного иммунитета»
- ответ известным и новым патогенам.
Но, со времен Эдварда Дженнера и Луи Пастера к
настоящему времени созданы вакцины против примерно
30 бактериальных и вирусных патогенов (ВСЕГО!)

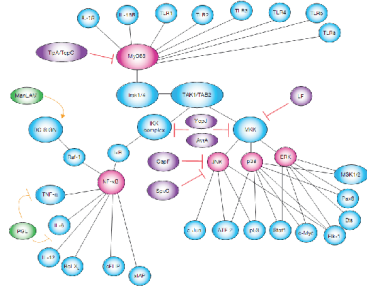
Прогноз ВОЗ по ВИЧ-инфекции:

*Если эффективный способ борьбы с ВИЧ-
инфекцией не будет найден в ближайшее время,
то пандемия приведет к быстрому снижению
численности населения на Земле*

**ИММУННАЯ ЭВАЗИЯ –
это защита патогенов
от иммунных реакций хозяина,
это - АНТИИММУНИТЕТ**

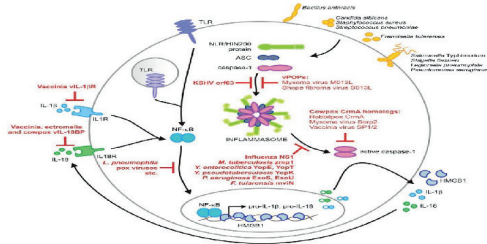
Блокирование и нарушение взаимодействия внутриклеточных сигнальных путей

- подавление сигнальных путей воспаления;
- деградация молекул сигнального пути путем доставки в протеасому;
- изменение программы транскрипции

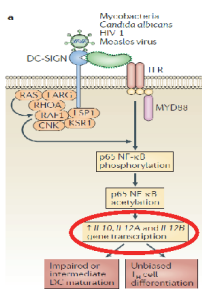


Igor E. Brodsky a.Ruslan Medzhitov. Nature cell biology.V.11. 2009

Модуляция сигнальных путей под влиянием бактериальных и вирусных эффекторов



Использование патогенами ингибирующих рецепторов для подавления иммунного ответа

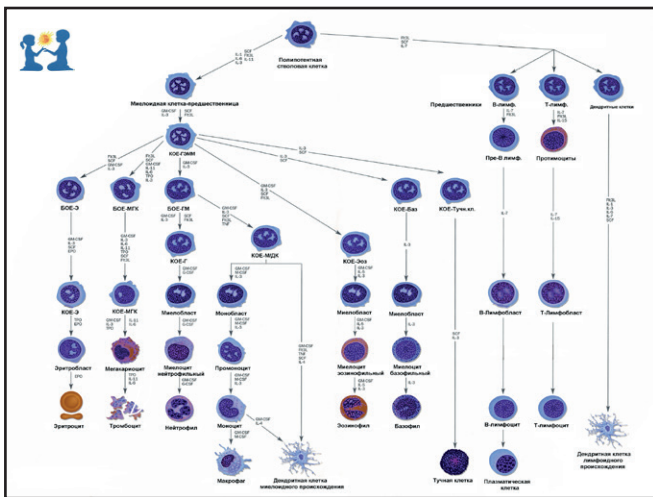



Лиганды маннозы патогенов связываются одновременно с ингибирующим рецептором DC-SIGN и индуцируют перекрест с сигнальным путем от TLR через молекулу RAF1. Сформированный сигнал опосредует фосфорилирование и ацетилирование субъединицы p65 нуклеарного фактора NF-κB. Ацетилирование повышает сродство NF-κB к ДНК и его транскрипционную активность, а также увеличивает время его пребывания в ядре, что приводит к усилению транскрипции генов IL-10 и повышенной продукции IL-10, нарушению созреванию дендритных клеток и препятствию дифференцировке T-хелперов

Инфекции иммунокомпетентных клеток и их клиническое значение

Румянцев А. Г.

ФГБУ «Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздрава РФ





Научно-практическое объединение гематологии и иммунологии

- Единый онтогенез и гистогенетическая основа кроветворной и иммунной системы (ГСК, стохастическая дифференцировка, миграция в циркуляцию и в ткани, служебные обязанности клеток, межклеточные взаимодействия и апоптоз).
- Контроль клеточного гомеостаза человека (костный мозг – источник СК и клеток - предшественников всех клеточных и тканевых систем, кровь – среда, обеспечивающая транспорт СК в ткани).
- Молекулярно-генетические дефекты ГСК, контроля клеточного гомеостаза – научная основа новых технологий диагностики и лечения наследственных и приобретенных заболеваний человека.
- Завершение эры описательной медицины, переход к клеточной медицине, т. е. изучению нарушений клеточной регуляции многоклеточного организма и разработка методов их коррекции.



Инфекции клеток крови и их предшественников

- Эритроциты
 - Парвовирусная инфекция эритроидных предшественников
 - Бабезиоз (*B. microti, B. divergens*)
 - Малярия (*P. Ovale, P. Vivax, P. falciparum, P. malaziae*)
- Мегакарициты/тромбоциты
 - Ингибитор вируссемии и антигенпрезентирующие клетки
- Гранулоциты
 - Ингибитор бактериемии и фактор метастазирования тканей
- Моноциты/макрофаги
 - Бартофель (болезнь кошачьей царапины)
 - Туберкулез (*M. Kochi*)
 - Сальмонеллез (*S. typhimurium*)
 - Брюшной тиф (*S. enterica*)
 - Иерсиниоз (*Y. pseudotuberculosis*)
 - Паховая гранулема (*Klebsiella granulomatis*)
 - Лимфогрануломатоз паховый (*C. trachomatis*, иммунотипы L-1, L-2, L-3)
- Лимфоциты
 - ДНК и РНК – вирусы (перечислены ниже)

Парвовирусная инфекция (МКБ-10 B08.3)

- **Этиология** – Парвовирус человека B19 (ДНК- вирус рода Parvoviridae)
- **Клиника** – яркая эритема на щеках (пощечина) в сочетании с сетчатой сыпью на туловище и конечностях, возможно артралгии и артриты в течение дней, месяцев, лет; описаны случаи системного васкулита, миокардита и др. Анемия Блекфана - Даймонда , транзиторная эритробластемия, истинная красноклеточная аплазия
- **Инкубационный период** – 4-21 день до появления сыпи и апластического криза
- **Лечение** – ВВИГ (глюкокортикоиды)

БАБЕОЗ (МКБ-10 B60.0)

- **Этиология** – *B. microti, B. divergens* и др.
- **Клиника** – лихорадка с ознобами, миалгии, желтуха, гемолитическая анемия
- **Резервуар** – грызуны для *B. microti*, рогатый скот для *B. divergens*
- **Способ передачи** – укус клеща; описаны 3 случая передачи от матери новорожденному
- **Инкубационный период** – 1-8 недель, возобновление симптоматики возможно через несколько месяцев бессимптомной паразитемии
- **Лечение** – комбинация клиндамицина и хинина, азатромицина, комбинация пентамедина с триметоприм-сульфаметоксазолом

Малярия (МКБ-10 B50 – B54)

- **Этиология** – Plasmodium malariae, P.falcipatum, P.vivax, P.ovale – протозойные паразиты с бесполом и половым развитием
- **Клиника** – приступы недомогания с периодическим потрясающими ознобами, сопровождающимися головной болью, тошнотой и профузной потливостью от 1 мес. до 5 лет
- **Способ передачи** – самка комара рода Anopheles от человека к человеку. Гаметоциты - спорозоиты (комар) гепатоциты – шизонты – эритроциты - метозоиты - гаметоциты
- **Инкубационный период** - 9- 40 дней описаны случаи 8-10 месяцев и больше
- **Лечение** – хлорохин, хинин, триметоприм, мефлохин, артемизинин и их комбинации

Бартонеллез (МКБ-10 A 28.1)

- **Этиология** – B. quintana, B. clarridgei
- **Клиника** – гранулематозный лимфаденит, лихорадка, синдром Парино (конъюнктивит с окологлазной лимфаденопатией) невриты
- **Способ передачи** – укусы и царапины кошек , реже собак, кроликов, кур
- **Инкубационный период** – 3-14 дней от инокуляции до первичных поражений и 50 дней до лимфаденопатии
- **Лечение** – макролиды



Инфекции гемопоэтических и иммунных клеток ассоциированные с развитием опухолевого процесса

ДНК Вирусы

1. Вирус гепатита В (HBV)
2. Вирус гепатита С (HCV)
3. Вирус Эпштейна-Барр (EBV)
4. Вирусы папилломы человека (HPV)
5. Вирусы герпеса 6 и 9 типов (HHV)

РНК Вирусы

1. Лимфотропный вирус человека (HTLV-1)
2. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

ВИЧ – инфекция (МКБ – 10 B20 – B24)

- Этиология – РНК ретровирус

Клиника – 12 оппортунистических инфекций/онкология на фоне дисфункции иммунной системы (СД 4+Т- лимфоциты < 14% от общего количества лимфоцитов. Доминирующий синдром – лимфоаденопатия + потеря массы тела

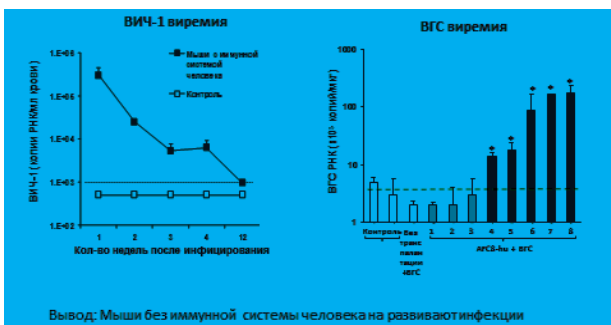
- Способ передачи – половой от человека к человеку, гемотрансмиссивный, интранатальный и постнатальный
- Инкубационный период - > 5 лет (медленная вирусная инфекция)
- Лечение – антиретровирусная терапия: азидотимидны, ингибиторы протеаз

Мононуклеоз (МКБ10 B27)

- Этиология – вирус Эпштейн – Барр, герпесвирус IV типа
- Способ передачи – воздушно-капельный от человека к человеку
- Инкубационный период – 4-6 недель, больной экскретирует вирус в течение года и более, 20% хронические носители
- Лечение – отсутствует . Роль стероидов в блоке лимфолиферации



ВИЧ-1 и ВГС инфицирование гуманизированных мышей (hu-мышей)



Поражение печени у ВСГ-инфицированных hu-Мышей:

Лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация

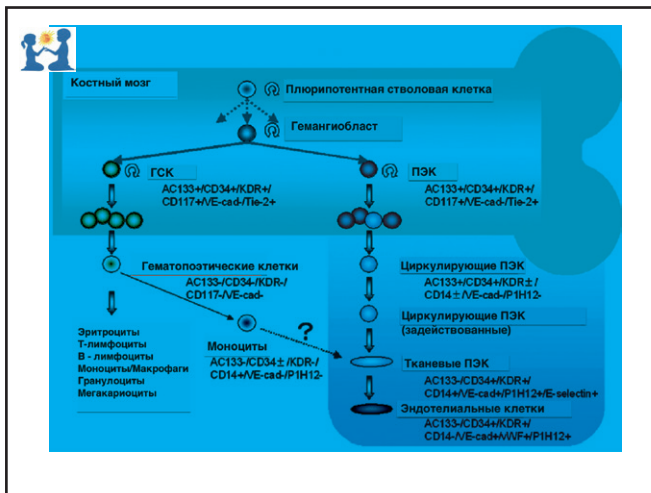
	Без Трансплантации	hu-Мыши
H&E		
hCD45		
hCD68		

Тяжелые фибротические изменения

	Без Трансплантации	hu-Мыши

Активация звездчатых клеток в печени

	Без Трансплантации	hu-Мыши



Сосудистая система

Артериальная Венозная Лимфатическая

м/ж
77/65 мл/кг

Безклапанные фрубки (принцип коллектора)

дети
от 100 до 70 мл/кг

Большой круг 81% а - 14%
в - 70%

Малый круг 16% а - 12%
в - 4%

Вывод клинический - венозная система-биологический резервуар крови

Артериальный насос-сердце

Венозный насос-плантарная система

С яремный
Т подключичный
В бронхо-медиастинальный
О кишечный
Л поясничный

Лимфоузлы фильтруют лимфу

ductus thoracicus trunkus lymph.dexter

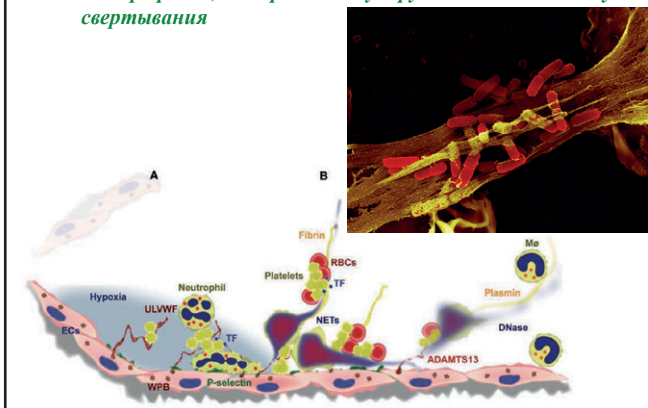


Система клеточного гемостаза сегодня

1. Гетерогенность активированных тромбоцитов
2. Динамика формирования и гетерогенность структуры тромба
3. Активация контактного пути тромбоцитами при артериальном тромбозе
4. Стимуляция нейтрофилов тромбоцитами при венозном тромбозе
5. Новые роли гемостаза в иммунитете и наоборот
6. Гемостаз, ангиогенез и репарация тканей

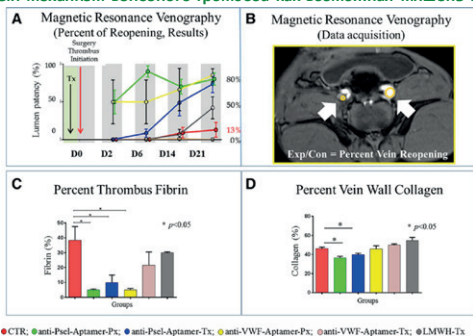


Механизм развития венозного тромбоза: индукция тромбоцитами выхода внеклеточных ловушек нейтрофилов, которые стимулируют контактный путь свертывания





Активация нейтрофилов тромбоцитами через P-селектин: новый механизм венозного тромбоза как возможная мишень терапии



Активация нейтрофилов P-селектином в ходе венозного тромбоза ведет к выбросу внеклеточных ловушек и активации свертывания. Этот механизм позволил предложить использовать аптамеры против P-селектина как лекарства против венозного тромбоза. Испытания на животных показали, что они работают лучше гепарина и имеют нулевой эффект на гемостаз.

Arteri oscler Thromb Vasc Biol. 2015; 35(4):829-37

Иммунотропная инфекция: лабораторная локация

Масленников В. В.

КДЦ МЕДСИ

Герпесвирусная инфекция		
Подсемейство	Вирус (тип)	Заболевание
Alphaherpes- viridae	ВПГ-1	Оральный, «губной», генитальный герпес
	ВПГ-2	Оральный, вагинальный герпес
	ВГ-3 (Varicella-zoster)	Ветряная оспа, опоясывающий лишай
Gammaherpes- viridae	ВГ-4 (Эпштейн-Барр)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта и др.
	ВГ-8	Первичная лимфома серозных полостей, саркома Капоши
Betaherpes- viridae	ВГ-5 (цитомегаловирус)	Инфекционный мононуклеоз, ринит, гепатит
	ВГ-6 (лимфотропный вирус, розеоовирусы)	Детская розеола или экзантема
	ВГ-7	Синдром хронической усталости

Вирус Эпштейна-Барра

По данным ВОЗ 9 из 10 людей в мире являются носителями вируса Эпштейна-Барра.

Источники инфекции:

- Больной, начиная с последних дней инкубационного периода
- Больной в течение 6 месяцев после заражения
- Каждый пятый переболевший человек (в течение многих лет)

Вирус Эпштейна-Барра, мишени

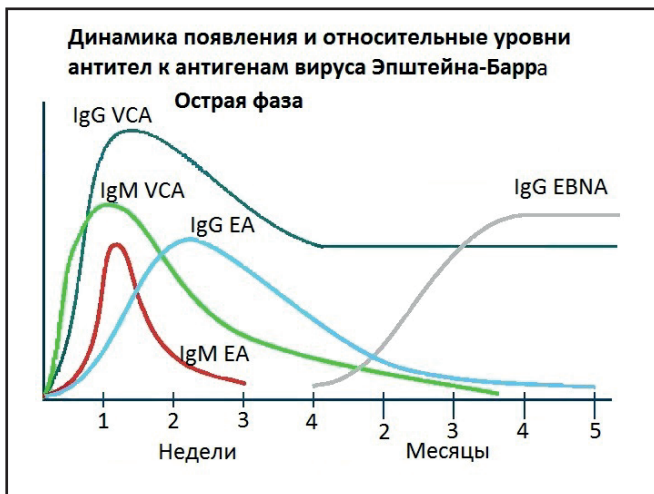
- Имунокомпетентные клетки (В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки);
- Слизистая верхних дыхательных путей;
- Нейроны ЦНС;
- Клетки практически всех внутренних органов.

Группы риска для Эпштейн-Барр вирусной инфекции

- Дети до 10 лет
- Беременные женщины
- Больные с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ/СПИД
- Больные с системными заболеваниями (СКВ, РА, склеродермия, аутоиммунный тиреоидит и др.)
- Проходящие иммуносупрессивную терапию

Варианты течения Эпштейн-Барр вирусной инфекции

- Инфицирование с последующим активным периодом вируса (острая вирусная ВЭБ-инфекция или инфекционный мононуклеоз)
- Выздоровление, при котором вирус переходит в неактивное состояние (инфекция может существовать в организме всю жизнь)
- Хроническое течение вирусной инфекции (реактивация вируса при снижении функции иммунной системы)



Антитела при наличии вируса Эпштей-Барр

Капсидный		Ранний		Ядерный		Состояние организма
IgM VCA	IgG VCA	IgG EA	IgG EBNA	IgM VCA	IgG EA	
-	-	-	-	-	-	Отсутствие контакта организма с вирусом. Выраженный иммунодефицит при наличии вируса
-	+	-	+	-	+	Перенесенная вирусная инфекция (не ранее чем через 6 мес.)
+	-	-	-	-	-	Инкубационный период или самое начало заболевания (до 1 недели)
+	-	+	-	-	-	Острый период заболевания (2-3 недели)
+	+	+	-	-	-	Острый период или обострение хронического течения заболевания
+	+	+	+	-	-	Обострение хронического течения заболевания, осложненное течение на фоне иммунодефицита

Заболевания ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барра

- Осложнения мононуклеоза (гепатит, бактериальная инфекция вплоть до сепсиса)
- Синдром хронической усталости
- Генерализованная вирусная инфекция
- Онкологические заболевания (лимфома, лимфогранулемато, назо-фарингеальная лимфома, раки органов ЖКТ)
- Онкогематологические заболевания (лейкозы, анемии, тромбоцитопеническая пурпура)
- Аутоиммунные заболевания как следствие алтерации и срыва толерантности к собственным тканям
- Сопутствующая патология при многих заболеваниях

Тест-системы на основе иммуноанализа для диагностики герпесвирусных инфекций
NovaTec Immundiagnostica GmbH

Epstein Barr Virus (EBV-VCA) IgG	EBVG0150	Herpes simplex Virus Type 1 (HSV-1) IgG REKOMBINANT	HSV1G0500
Epstein Barr Virus (EBV-VCA) IgM	EBVM0150	Herpes simplex Virus Type 1 (HSV-1) IgM REKOMBINANT	HSV1M0500
Epstein Barr Virus (EBV-VCA) IgM	EBVM0150	Herpes simplex Virus Type 1+2 (HSV-1+2) IgG	HSVG0250
Epstein Barr Virus (EBV-EBNA) IgM	EBVG0580	Herpes simplex Virus Type 1+2 (HSV-1+2) IgM	HSV1M0250
Cytomegalovirus (CMV) IgG	CMVG0110	Herpes simplex Virus Type 2 (HSV-2) IgG REKOMBINANT	HSV2G0540
Cytomegalovirus (CMV) IgM	CMVM0110	Herpes simplex Virus Type 2 (HSV-2) IgM REKOMBINANT	HSV2M0540
Varizella-Zoster Virus (VZV) IgM	VZVM0490		
Varizella-Zoster Virus (VZV) IgG	VZVG0490		

NOVATEC
 IMMUNDIAGNOSTICA GmbH

Преимущества ИФА тест-систем производства фирмы NovaTec

- Готовые к использованию реагенты
- Быстрая (100 минут) и простая процедура исследования
- Высокая чувствительность и специфичность
- Количественное определение по стандартной кривой
- Качественное определение с использованием cut off стандарта
- возможность внутреннего контроля при каждой постановке
- Положительный контроль входит в состав набора
- Калибровка относительно стандарта ВОЗ (в тест-наборе для определения IgG)
- Специальный буфер (RF-адсорбент) для наборов, определяющих антитела класса IgM, исключающий возможность неспецифических реакций
- Стандартный формат набора (микропланшет с легко отделяемыми микролунками)
- Реагенты с цветовым кодом
- Реагенты с баркодом
- Готовый к использованию TMB, стабильный 36 мес.
- Большой срок хранения тест-систем – не менее 18 месяцев.**



Тест-системы на основе полимеразной цепной реакции для диагностики герпесвирусных инфекций

- Цитомегаловирус (ЦМВ, CMV)
- Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ, EBV)
- Вирус Varicella-Zoster (ВЗВ, VZV)
- Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ, HHV)
- Вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ 1, HSV 1)
- Вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ 2, HSV 2)

Авидность антител к вирусу Эпштейна-Барра

- Авидность – прочность связи между антигеном и антителом
- Индекс авидности – число, показывающее активность иммуноглобулинов по отношению к связыванию антигена
- Индекс авидности от 15% до 50% - первичная инфекция
- Индекс авидности более 50% - повторная инфекция (обострение)

Зарегистрированные в Росздравнадзоре тест-системы для определения авидности противогерпетических антител

- IgG антитела к CMV
- IgG антитела к HSV 1
- IgG антитела к HSV 2
- IgG антитела к EBV-VCA

Иммунограмма: объекты исследования (I)

- Показатели гуморального иммунитета
- Показатели клеточного иммунитета
- Функциональная активность нейтрофилов
- Белки острой фазы:
 - Система комплемента
 - Ингибиторы протеаз
 - Филогенетические предшественники иммуноглобулинов (СРБ, α -1КГ)
 - Транспортные белки

Ю.П. Резников

Иммунограмма: объекты исследования (II)

- Идентификация иммунодефицитов
- Аллергодиагностика
- Диагностика аутоиммунной патологии
- In vitro онкодиагностика
- Диагностика иммунотропных инфекций
- Оценка эффективности иммунотропной терапии

Ю.П. Резников

Ключевые показатели клеточного иммунитета (иммунорегуляторные индексы)

Индекс регуляции I (ИРИ 1)

Тхелперы / Тцитотоксические

CD3CD4 / CD3CD8

Индекс регуляции II (ИРИ 2)

Th1 / Th2

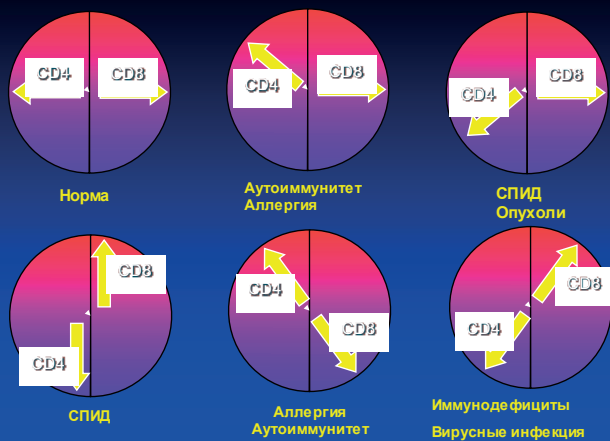
$\frac{[CD3/CD4/Inf-\gamma]}{[CD3/CD4/IL-4]}$ / $\frac{CD3/4/(25+45RO)/294-}{CD3/4/(25+45RO)/294+}$

Индекс регуляции III (ИРИ 3)

Th наивные / Th премированные

CD4CD45RA / CD4CD45RO

Иммунологический компас 1 Череев А.И., Ковальчук Л.В., 1989 г.



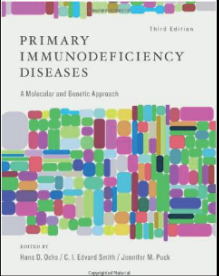
Инфекции: когда нужно думать о первичном иммунодефиците

Щербина А. Ю.

Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов

ПЕРВИЧНЫЕ ИДС – генетически обусловленные заболевания

- 60-е годы – термин ИДС
- 1986 – обнаружен первый ген
- 1999 - 74 заболевания
- 2006 - 128 заболеваний
- 2016 > 300 заболеваний

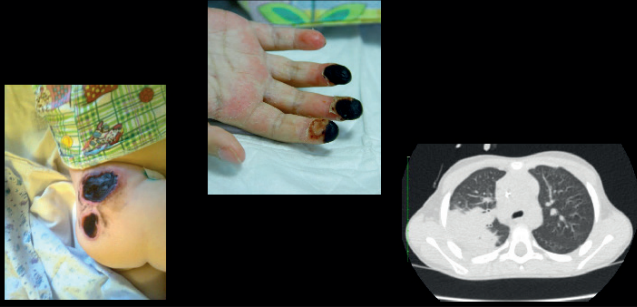


Первичные ИДС

1. Гуморальные дефекты
2. Комбинированные дефекты (клеточного и гуморального звена)
3. Количественные и качественные дефекты фагоцитов
4. Дефекты врожденного иммунитета
5. Аутовоспалительные заболевания
6. Дефекты системы комплемента
7. Синдромальные формы ПИДС (в т.ч. дефекты репарации ДНК и др)
8. ПИДС с иммунной дисрегуляцией
9. Соматические фенкопии

ИНФЕКЦИИ – НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПИДС

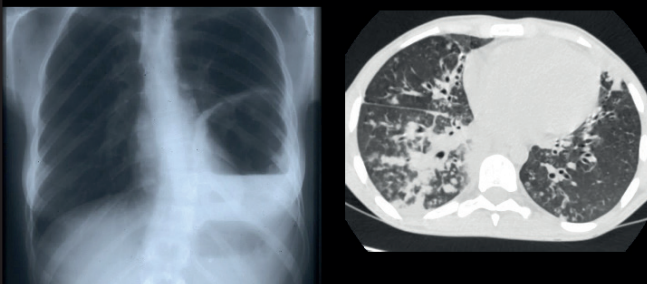
- Тяжелые, жизнеугрожающие



ИНФЕКЦИИ – НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПИДС

- Тяжелые, жизнеугрожающие
- Атипичия течения (бронхоэктазы, буллы)

ИНФЕКЦИОННЫЕ МАСКИ – атипичное течение



Гипер E синдром

Общая переменная иммунная недостаточность

Х- сцепленный лимфопролиферативный синдром

Первична инфекция вирусом Эпштейна-Барр(EBV) приводит к развитию гемофагоцитоза, дисгаммаглобулинемией и , в зависимости от типа, лимфомой.



ИНФЕКЦИИ – НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПИДС

- Тяжелые, жизнеугрожающие
- Атипичия течения (бронхоэктазы, буллы)
- Раннее начало (первые месяцы жизни в отсутствие явного контакта)



Синдром Оменн

ИНФЕКЦИИ – НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПИДС

- Тяжелые, жизнеугрожающие
- Атипичия течения (бронхоэктазы, буллы)
- Раннее начало (первые месяцы жизни в отсутствие явного контакта)
- Оппортунистическеские инфекции



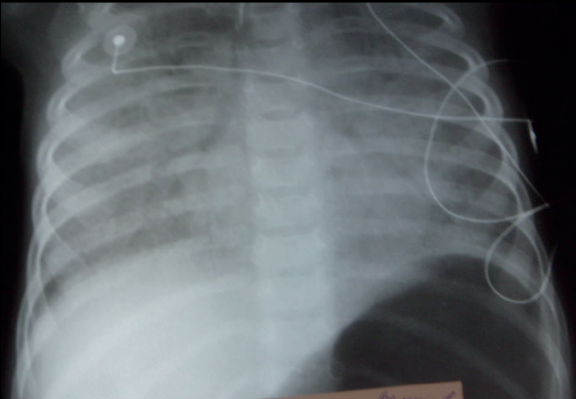
ТКИН



ХГБ



Деф. STAT1



**ВИД ИНФЕКЦИИ – ЧАСТО
ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДА ПИДС**

Система	Клеточный иммунитет
Инфекции	Легкие, кожа, системные, кишечные, ЦНС
Частые возбудители	Условно-патогенная флора, вирусы, грибы, простейшие, пиогенные бактерии
Редкие возбудители	Campilobacter, Listeria , Mucoplasma, криптококк
Другие заболевания	Лимфомы, лейкозы, аутоиммунная патология, атопия
Дебют	Первый год жизни (часто – первый месяц)

Система	Синдромальные ПИДС
Инфекции	Легкие, кожа, системные, кишечные, ЦНС
Частые возбудители	Условно-патогенная флора, вирусы, грибы, простейшие, пиогенные бактерии
Редкие возбудители	Campilobacter, Listeria , Mucoplasma, криптококк
Другие заболевания	Фенотипические особенности, врожденные аномалии органов, задержка умств. развития
Дебют	Первый год жизни (нередко – при рождении)

Система	ПИДС с нарушением ауорегуляции
Инфекции	Легкие, системные, кишечные, может не быть вообще
Частые возбудители	Candida, ВЭБ, ЦМВ
Редкие возбудители	НЕТ
Другие заболевания	Лимфопрлиферация, различные аутоиммные состояния (АГА, эндокринологические, др), опухоли
Дебют	Любой (нередко – первый год жизни)

	Фагоцитоз
Система	
Инфекции	Лимфадениты, абсцессы печени, легких, ПЖК, кишечные, кожные, мочевые
Частые возбудители	Каталаза-продуцирующие бактерии (Staph., Serratia, Klebsiella, E.coli), грибы, микобактерии
Редкие возбудители	Proteus, Salmonella
Другие заболевания	Редко
Дебют	Любой (к.п. первый год жизни)

	Неспец. иммунитет
Система	
Инфекции	Пневмония, менингит, кишечные, оститы, длительное носительство, системные
Частые возбудители	Грибы, микобактерии (в т.ч. атипичные), Salmonella
Редкие возбудители	Менингококки, вирусы
Другие заболевания	Васкулиты, язвенные поражения слизистых, нефрит, СКВ
Дебют	Любой (к.п. первый год жизни)

ИНФЕКЦИИ ПРИ ПИДС – ДИАГНОСТИКА

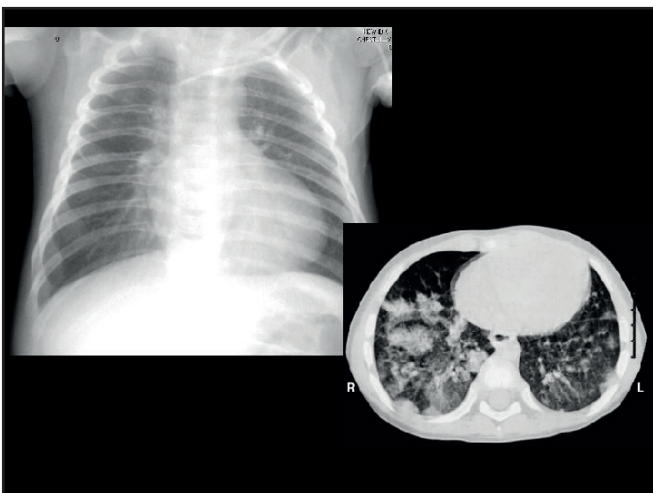
- Диагностика инфекций – посев\ПЦР

Ребенок В, СВО

- CMV Ig M – отр, IgG - отр
- ПЦР 28 000 коп/мкл

ИНФЕКЦИИ ПРИ ПИДС – ДИАГНОСТИКА

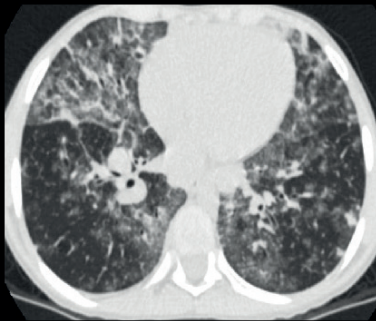
- Диагностика инфекций – посев\ПЦР
- Методы визуализации



**ИНФЕКЦИИ ПРИ ПИДС –
ДИФ. ДИАГНОЗ С
НЕИНФЕКЦИОННЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ**

- Синдром мальабсорбции (ИРЕХ, ТКИН, др)
- Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (различные КИН)

ИЛБЛ

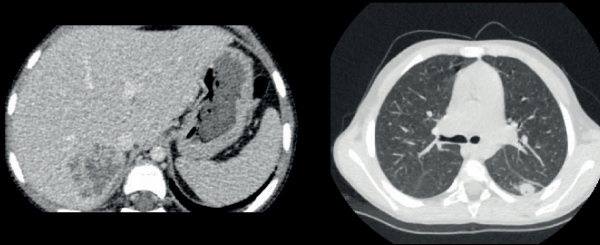


Bohina et al. ESHO 2014, abo 0487

**ИНФЕКЦИИ ПРИ ПИДС –
ДИФ. ДИАГНОЗ С
НЕИНФЕКЦИОННЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ**

- Синдром мальабсорбции (ИРЕХ, ТКИН, др)
- Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (различные КИН)
- Гранулематозное поражение (ХГБ, АВЗ)

ХГБ гранулемы



ИНФЕКЦИИ ПРИ ПИДС – ВЕДЕНИЕ

- Необходимость в/в противомикробной терапии
- Назначение с учетом посевов\ПЦР
- Помнить про оппортунистов
- Терапия ВВИГ
- Терапия основного заболевания

Наблюдение разными специалистами – важна настороженность (и координаты иммунолога!)

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ТГСК и генная терапия
- Модификаторы иммунного ответа (МоАб, цитокины)
- Профилактическая терапия – не только АБ!
- Заместительная терапия ВВИГ – адекватные дозы

Первичные иммунодефициты

При своевременной постановке диагноза возможно излечение или поддерживающая терапия



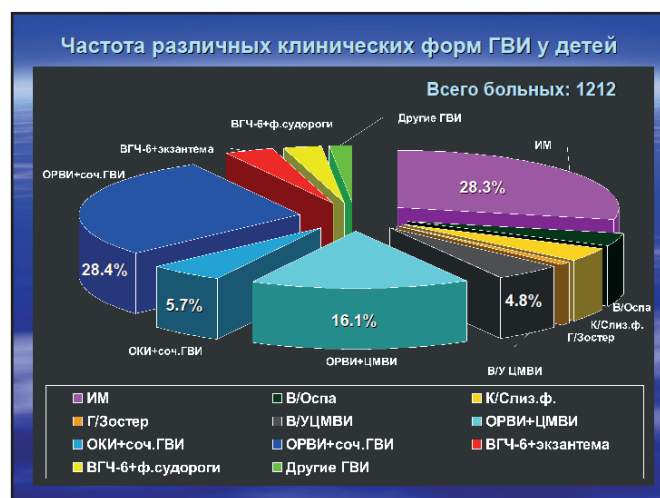
Ведущие факторы формирования контингента часто болеющих детей

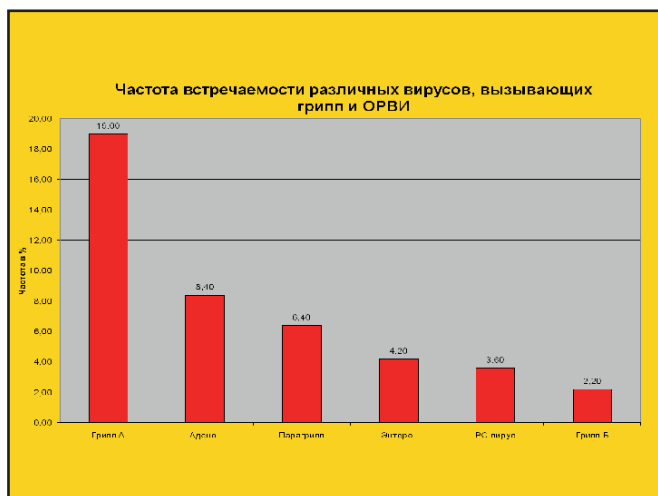
Боковой А. Г.

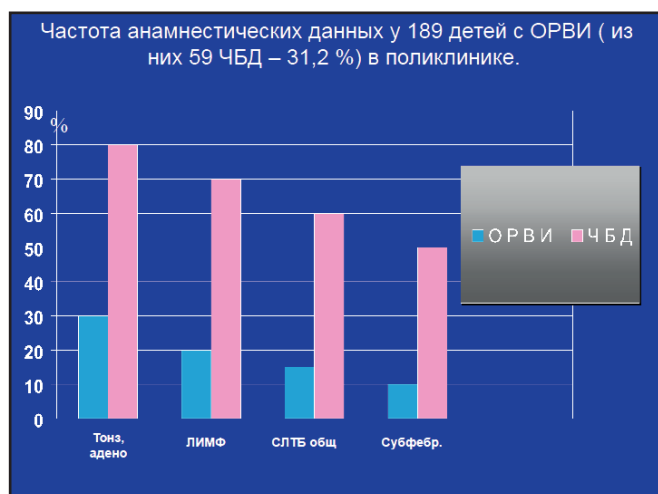
Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова

Клинические формы герпесвирусных инфекций

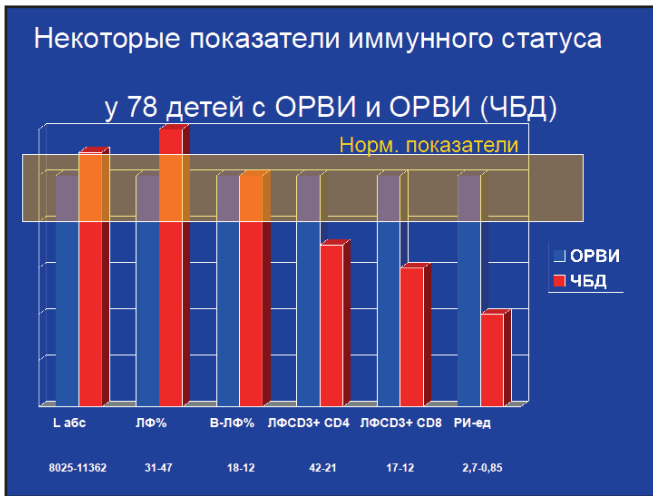
Герпесвирусы человека	Обозначения	Заболевания ассоциированные с типом вируса
Вирус простого герпеса первого типа	ВПГ-1 (ВГЧ-1)	- лабиальный герпес - герпес кожи и слизистых оболочек (стоматиты) - офтальмогерпес - генитальный герпес - менингоэнцефалиты - пневмония
Вирус простого герпеса второго типа	ВПГ-2 (ВГЧ-2)	- генитальный герпес - неонатальный герпес
Вирус Varicella-Zoster (ветряной оспы / опоясывающего герпеса)	ВЗВ (ВГЧ-3)	- ветряная оспа, опоясывающий герпес
Вирус Эпштейна-Барр (ассоциация с НЗК, аутоиммунными заболеваниями и ревматизмом)	ВЭБ (ВГЧ-4)	- инфекционный мононуклеоз - другие клинические формы: аденоиды, хронический тонзиллит, ринофарингит - гепатит, лимфома Беркита и т.д. - хроническая ЭБВ-инфекция
Цитомегаловирус	ЦМВ (ВГЧ-5)	- первичная инфекция: поражение слюнных желез и слухового нерва - синдром мононуклеоза: задержка внутриутробного роста, пороки развития, врожденные поражения ЦНС - ретинопатия, васкулиты - пневмония у детей и взрослых - стоматиты - гепатиты, пневмониты
Герпесвирусы человека 6-го и 7-го типов	ВГЧ-6 ВГЧ-7	- лимфотропные вирусы - синдром врожденной экзантемы и синдром хронической усталости - менингоэнцефалит асептический менингит, фебрильные судороги - дисорды неустановленной этиологии
Вирус герпеса 8-го типа	ВГЧ-8	- саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей - саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом



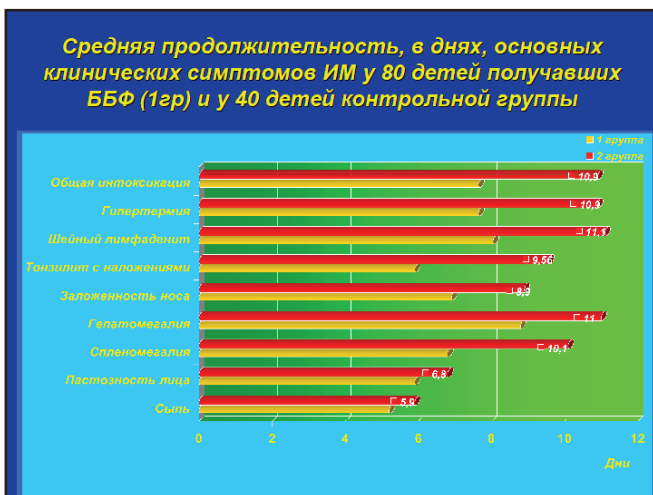


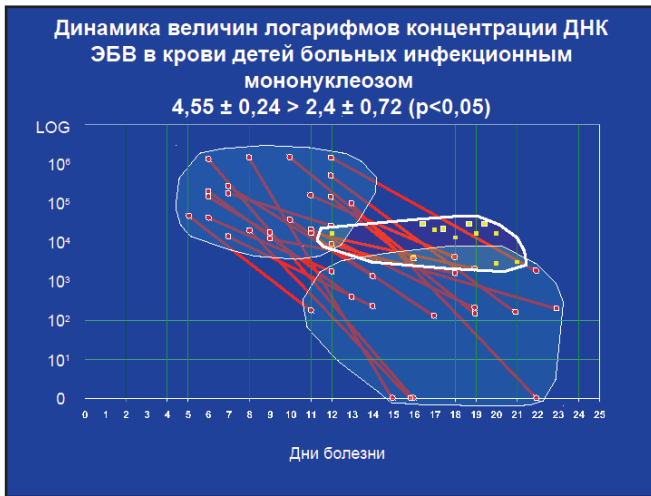


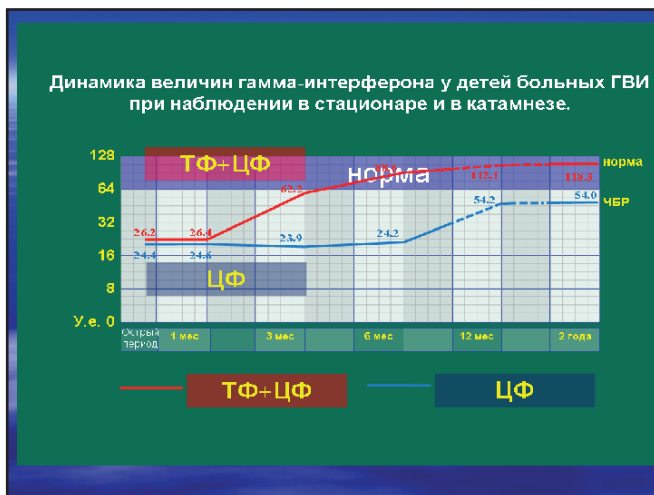
- Специальные методы обследований**
- 1 Подсчет атипичных мононуклеаров в ОАК.
 - 2 Определение М-антител и титров G-антител к ГВ в сыворотке крови.
 - 3 Выявление геномов ГВ в крови, моче слюне методом ПЦР.
 - 4 Исследование иммунного статуса.
 - 5 Исследование интерферонового статуса.
 - 6 Определение чувствительности лимфоцитов к иммуномодуляторам.





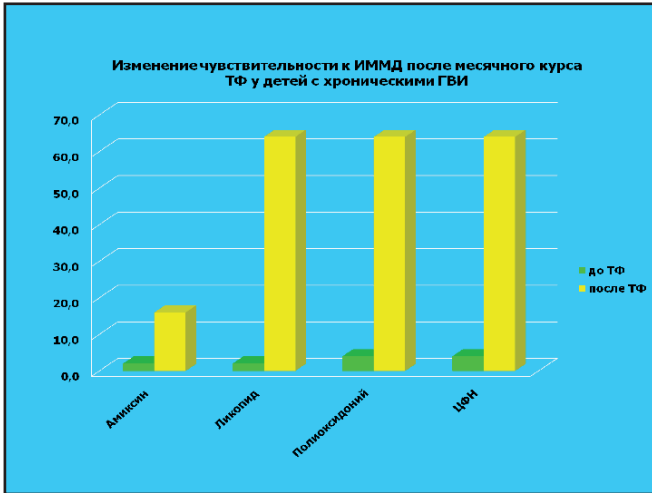






Трансфер факторы (Классик, Эдвенд)

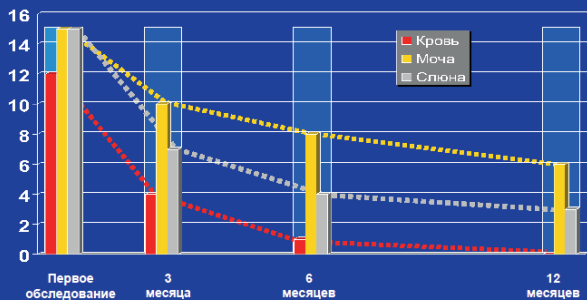
1. 8-44-аминокислотные пептиды с молекулярной массой 3000 -15000 дальтон.
2. Получены из молозива коров и куриных желтков методом ультрафильтрации.
3. Биохимический состав и функциональные свойства одинаковы у всех млекопитающих.
4. Медиаторы взаимодействия между клеткам иммунной системы – лимфоцитами, фагоцитами, дендритными клетками.
5. Индукторы быстрого иммунного ответа.
6. Ингибиторы аутоиммунных реакций.

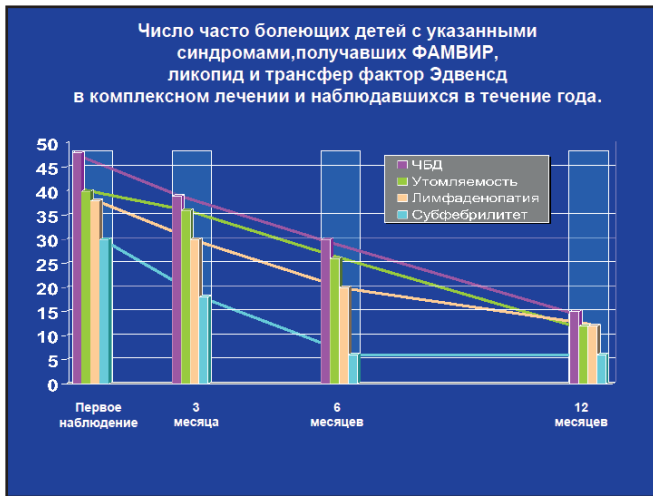


Комплексная терапия ЧБД

- 1 Аномальные нуклеозиды (ацикловир, фамвир, валтрекс)
- 2 Иммуномодуляторы (ликопид, полиоксидоний, иммуфан, бифидумбактерин форте, трансферфакторы).
- 3 Индукторы интерферонов (циклоферон, кагоцел).
- 4 Гипосенсибилизирующая, антибактериальная терапия по конкретным показаниям.
- 5 Витаминотерапия.

Число часто болеющих детей с указанным лабораторными тестами в ПЦР и ИФА), получавших ФАМВИР, ликопид и трансфер фактор Эдвенсд в комплексном лечении и наблюдавшихся в течение года.





Выводы

1. Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что ГВИ являются одним из ведущих факторов формирования контингента часто болеющих детей (ЧБД) и при целенаправленном и минимально достаточном обследовании выявляются у 82% - 88% этих пациентов.
2. Недостаточность клеточного иммунитета – второй ведущий фактор формирования контингента часто болеющих детей.
3. Рекомендуется а) проведение ПЦР в крови, моче, слюне желательным количественным методом для определения геномов ВГЧ-1, ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6; б) определение титров М- и G-антител к указанным вирусам; в) дополнительное исследование иммунного статуса и чувствительности к иммуномодуляторам; г) определение уровней α - и γ -интерферонов в крови
4. При наличии в крови или моче или слюне геномов герпесвирусов, IgM-, 3-х или 4-х кратном повышении титров IgG-антител в комплексной терапии ЧБД показано применение аномальных нуклеозидов, бифидумбактерина форте, иммуномодуляторов или индукторов интерферонов вне зависимости от выраженности клинических синдромов герпесвирусных инфекций.
5. Трансфер факторы существенно усиливают иммунный ответ организма.

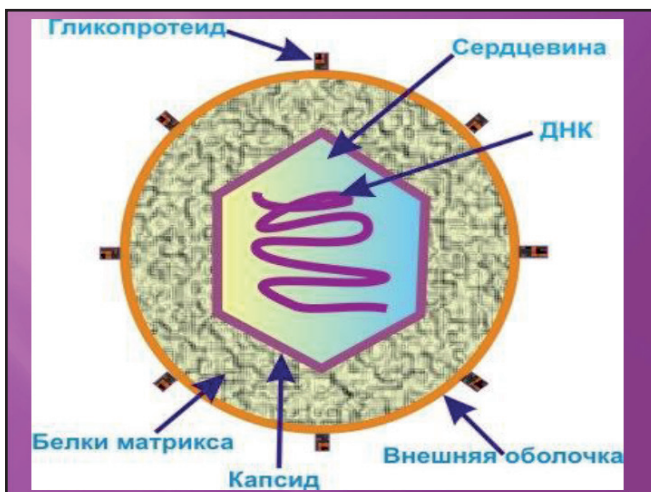
Герпесвирусы – недооцененная угроза человечеству

Львов Н. Д.

ГУ НИИВ РАМН

**Классификация вирусов семейства
Herpesviridae**

ПОДСЕМЕЙСТВО	РОД	НАЗВАНИЕ ВИРУСА
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	HSV - type 1,2
	Varicellovirus	VZV - type 3
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	CMV
	Roseolovirus	HHV - type 6
		HHV - type 7
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	EBV - type 4
	Rhadinovirus	KSHV - type 8



Нашими исследованиями еще в начале 80-х гг. прошлого столетия (Львов Н.Д.) впервые доказана возможность инфицирования новорожденных вирусом простого герпеса (ВПГ) через грудное молоко при вскармливании женщинами, страдающими генитальным герпесом.

Тогда же мы показали наличие герпесвирусных маркеров в слизистом отделяемом влагалища, сперме, крови, отделяемом носоротоглотки, ликворе, слезной жидкости и т. д. Это позволило нам (Львов Н.Д., 1985) выдвинуть рабочую гипотезу о передаче вирусов герпеса как через сперму, так и, возможно, инфицированную яйцеклетку, что определяет инфицированность плода и новорожденного уже при зачатии.

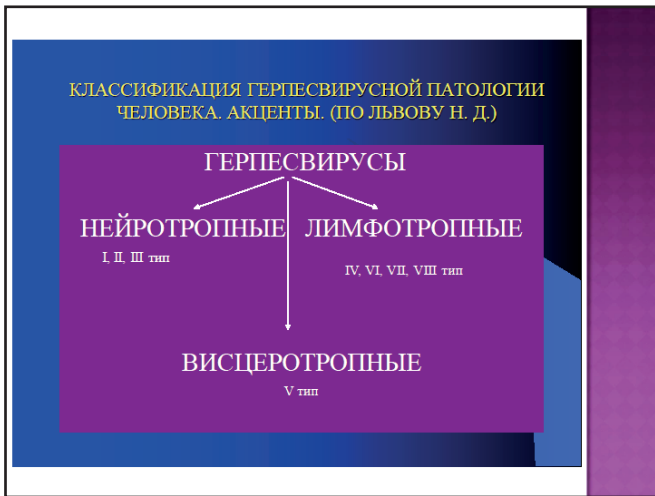
На наш взгляд, этого более, чем достаточно, для объяснения убиквитарности герпесвирусных инфекций.

Сложное комплексное взаимодействие герпесвирусов с иммунной системой макроорганизма, взаимодействие герпесвирусов между собой и с другими представителями мира микробов – бактериями, грибами, простейшими, другими вирусами, суммарное, комбинированное их влияние на барьерные функции человеческого макроорганизма и функции жизненно важных органов и тканей в значительной степени способствует, а скорее всего определяет процесс «дряхления», декомпенсации биологического потенциала организма и, соответственно, снижения интенсивности в работе жизненно важных органов, и изнашиванию и постепенному угасанию его приспособительных реакций, отвечающих за «коэффициент жизнедеятельности» биологического индивидуума.

**СОБСТВЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
(Львов Н.Д.)**

В результате работы конца 1990-х – начала 2000 годов:

- 1. Впервые в России разработана культуральная модель HHV-6 in vitro. Оптимизированы условия культивирования. Определен спектр высокочувствительных лимфобластных клеточных линий, обеспечивающих максимальную продукцию HHV-6.**
- 2. Оптимизированы условия получения высокоактивных концентрированных и очищенных антигенных препаратов HHV-6.**



- Клеточный тропизм герпесвирусов (по Львову Н.Д.)**
- Клетки центральной и периферической нервной системы
 - Клетки железистых тканей (железы внутренней секреции)
 - Клетки респираторного тракта
 - Клетки ЖКТ
 - Клетки печени
 - Клетки почек и мочевыделительной системы
 - Клетки системы кроветворения и кровообращения
 - Клетки кожно-слизистых покровов
 - Клетки иммунной системы
 - Лейкоциты
 - Моноциты
 - Тканевые
 - Фибробласты
 - Лимфоциты
 - Макрофаги
 - Натримальные киллерные клетки
 - Эндотелиальные клетки сосудов
 - Эпителиальные клетки
 - Нейроны, нейроглия
 - Олигодендроглиозиты
 - Фетальные астроциты
 - Гепатоциты

- Тканевой тропизм герпесвирусов (по Львову Н.Д.)**
- Головной и спинной мозг
 - Ткани глаза (собственно аппарат глаза, зрительный тракт)
 - Респираторный тракт (полость рта, трахея, бронхи, легкие)
 - ЖКТ (желудок, кишечник, печень, желчный пузырь, желчевыводящие пути, поджелудочная железа)
 - Мочевыводящая система (почки, мочеточники, мочевой пузырь, уретра)
 - Половая сфера (яички, предстательная железа, матка, влагалище, яичники, маточные трубы, шейка матки)
 - Сердечно-сосудистая система (ткани сердца, эндотелий сосудов)
 - Звуковоспринимающий аппарат человека (проводящие нервные пути и слуховые анализаторы головного мозга)
 - Ткани желез внутренней секреции
 - Иммунная система
 - Опорно-двигательная система (суставы, мышечная и костная ткани)

**Системный тропизм герпесвирусов
(По Львову Н.Д.)**

- **Патология ЦНС и ПНС**
 - Пороки развития
 - Отставание в психомоторном и умственном развитии
 - ДЦП
 - Судорожный синдром, эпилепсия
 - Нейросенсорная тугоухость
 - Поражение сосочка зрительного нерва
 - Энцефалит, менингоэнцефалит, менингит, арахноидит
 - Б-нь Альцгеймера
 - Инсульт
- **Поражение глаз**
 - Увеит
 - Хориоретинит
 - Помутнение хрусталика глаза
 - Фиброз стекловидного тела
 - Глаукома
 - Отслойка сетчатки
 - Конъюнктивит
 - Кератит

**Системный тропизм герпесвирусов по Львову Н.Д.
(продолжение)**

- **Поражение органов слуха**
 - Поражение слуховых анализаторов в ткани мозга
 - Поражение слухо-двигательных нервов
- **Поражение сердечно-сосудистой системы**
 - Перикардит, миокардит, эндокардит
 - Нарушение иннервации тканей сердца
 - Кардиосклероз
 - Инфаркт миокарда
- **Поражение респираторного тракта**
 - Гипертензивный синдром
 - Гипертоническая болезнь
 - Атеросклероз
 - Обструктивные бронхиты
 - Бронхопневмония
 - Пневмосклероз
 - Бронхиальная астма
 - Бронхоэктазы
 - Риниты, синуситы, фарингиты, ларингиты

**Системный тропизм герпесвирусов
по Львову Н.Д. (продолжение)**

- **Поражение ЖКТ**
 - Гепатиты
 - Цирроз печени
 - Колиты, энтериты, гастриты, эзофагиты
- **Поражение мочевыводящего тракта**
 - Гломерулонефрит
 - Пиелонефрит
 - Цистит
 - Мочекаменная болезнь
 - Уретриты
 - Энурез
 - Интерстициальный нефрит
- **Поражение генитального тракта**
 - Бесплодие
 - Эндометрит, миометрит, вагинит, цервицит
 - Снижение эректильной функции
 - Простатит
- **Поражение желез внутренней секреции**

Онкологические заболевания, связанные с герпесвирусной инфекцией

- Лимфома Беркитта (HHV- 4)
- Назофарингиальная карцинома (HHV- 4)
- Лимфомы, лимфосаркомы (HHV- 4)
- Аденокарцинома простаты (HHV- 5)
- Гемоцитобластоз, лимфоретикулез, лимфогрануломатоз (HHV- 6)
- Саркома Капоши (HHV- 8)
- Б-нь Каствльмана (HHV- 8)
- Первичная эффузионная лимфома полостей тела человека (HHV- 8)
- В-клеточная лимфома (HHV- 8)

HHV-8

Герпесвирус обнаружен в 1994 г. Выделен из кожных поражений больного Саркомой Капоши, возникшей на фоне СПИДА. Выявлена тесная связь вируса с первичной выпотной лимфомой (primary effusion lymphoma, PEL) или В-клеточной лимфомой полости тела (body cavity B-cell, BCBL), а также наиболее агрессивными вариантами мультицентрической болезни Каствльмана. HHV-8 содержит последовательности генома, гомологичные онкогенным герпесвирусам – герпесвирусу Саймири и вирусу Эпштейна – Барр и последовательностям генов человека, осуществляющих контроль за пролиферацией клеток. HHV-8 подразделяется на 3 варианта – А,В,С – по различиям в нуклеотидных последовательностях субсегментов генома. HHV-8, так же как VEB или HVS, инфицирует, в первую очередь, лимфоциты и ассоциирован с клеточной трансформацией и иммортализацией. Саркома Капоши-мультифокальное заболевание с преимущественным поражением кожных покровов а также с вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов. Типы саркомы Капоши: классическая, эндемическая, эпидемическая, иммуносупрессивно-посттрансплантационная, детская, СПИД-ассоциированная.

HHV-7

HHV-7 изолирован в 1994 г. из CD4+ Т-клеток и слюны здоровых людей и из мононуклеаров периферической крови пациентов с синдромом хронической усталости (СХУ). Гибридизационный анализ ДНК показал, что HHV-7 отличается от уже известных герпесвирусов, но имеет участки, идентичные последовательностям HCMV и HHV-6. Степень изоляции HHV-7 у детей составляет: 0-11 мес. – 0%, 12-23 мес. - 50%, 24-35 мес. - 75 %, старше 36 мес.– 100%, в контрасте с HHV-6, при котором сероконверсия отмечается в возрасте до 12 мес. Видимо, HHV-7 является причиной Exanthema subitum, но не прямо, а опосредованно, за счет реактивации HHV-6 из латентного состояния (возможно взаимоотношения, напоминающие таковые у адено- и аденоассоциированных вирусов). HHV-7 селективно тропен к CD4+ Т-клеткам. При взаимодействии HHV-7 и HIV проявляется конкурирующий эффект за очередность инфицирования CD4+ лимфоцитов. Этиологическая роль HHV- 7 в развитии каких-либо заболеваний человека окончательно не доказана.

HHV-6

- Выделен из В-лимфоцитов периферической крови больных с лимфопролиферативными (Т-клеточная лимфома, острая лейкемия, ангиоиммуобластидная лимфаденопатия) и иммунодефицитными (СПИД) заболеваниями. Изначально назван В-лимфотропным вирусом человека (HBLV). Позднее показан преимущественный тропизм к Т-клеткам. Переименован в HHV-6.
- HHV-6 содержит гены, гомологичные соответствующим последовательностям HCMV и ряда представителей подсемейства α -herpesvirinae. Антигенных связей с другими герпесвирусами не обнаружено.
- Изолировано 2 варианта: HHV-6 А и HHV-6В, отличающиеся по 9 генам. Различаются между собой по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, причастности к различным заболеваниям. Сегменты генома отличаются в пределах 4-25% по группам.

HHV-6

- Процесс созревания HHV-6 отличается от такового у остальных герпесвирусов тем, что в клеточной мембране инфицированных им клеток отсутствуют вирусные гликопротеины.
- CD4+ Т-лимфоциты инфицируются как вариантом HHV-6А, так и HHV-6В, тогда как CD8+ Т-клетки эффективно инфицируются лишь HHV-6А. Как и другие вирусы герпеса человека, HHV-6 способен к персистенции в организме хозяина после первичного инфицирования. Персистенция включает как собственно латентное состояние (отсутствует продукция инфекционного вируса), так и хроническая репликация на низком уровне, каждые, происходящие в различных анатомических зонах. Если слюнные железы и ткань мозга – площадки для персистенции HHV-6, латентное состояние характерно для моноцитов и ранних предшественников клеток красного костного мозга. Клетки пуповины плода свободны от латентной HHV-6, частой у периферических мононуклеаров крови взрослых. Предшественники клеток красного костного мозга содержат латентные геномы HHV-6.

HHV-6

- HHV-6 может быть реактивирован из латентного состояния суперинфекцией HHV-7, возможно через посредство трансактивирующего механизма.
- Существует ряд сообщений об интеграции генома HHV-6 в ДНК клетки хозяина как *in vitro*, так и *in vivo* на концах хромосом 1,17,22.
- HHV-6А - лимфогранулематоз, лимфоретикулез, гемоцитобластоз, рассеянный склероз.
- HHV-6 В – внезапная экзантема новорожденных (exanthema subitum or roseola infantum). HHV-6 - мононуклеоз с длительной лимфаденопатией. HHV-6 индуцирует у детей лимфопролиферативное заболевание с моноклональной пролиферацией В-клеток (дети от 3 мес. до 3 лет).
- HHV-6 –индуктор фульминантного гепатита.
- HHV-6 -проблема трансплантологии.

Клетки, инфицированные вирусом герпеса 6 типа, с исследуемыми сыворотками – реакция непрямого иммунофлюоресценции. (данные, полученные нами в 2002г., к.м.н. Мельниченко А.В.)



Свечение питоплазмы в виде «ободка»(++)

Контроль клеток

Свечение питоплазматических включений (+++)

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ ВИРУСА ГЕРПЕСА 6 ТИПА



Вирусная частица с частично разрушенной липопротеидной оболочкой (ув. х 60 000)

Вирусная частица, состоящая из икосаэдрального нуклеокапсида, капсомеров и липопротеидной оболочки. (ув. х 90 000)

HHV-5

- Пситомегаловирус (HCMV) будучи условным патогеном, как и остальные герпесвирусы человека, при иммунодефицитных состояниях биологического индивидуума может вызывать генерализованные заболевания с тяжелыми поражениями внутренних органов, часто заканчивающиеся гибелью пациентов. Широта спектра клинической патологии, обусловленной HCMV связана с выраженной пантропностью HCMV, что позволяет ему реплицироваться в большинстве клеток жизненно важных органов человека. Единственный из известных резервуаров HCMV – человек.
- Пути передачи HCMV: антенатальный, интранатальный, постнатальный, контактный (в том числе –вскармливание грудным молоком), половой, трансфузионный.
- HCMV способен преодолевать плацентарный барьер и поражать плод в любые сроки беременности. Активная фаза HCMV в организме беременной может приводить к самопроизвольным абортam, мертворождению.
- Симптомы у детей с врожденной HCMV: желтуха, тромбоцитопеническая пурпура, гепатоспленомегалия, пневмония, пороки развития, хорроретиниты, увеиты, поражение ЦНС, печени.
- Лабораторные изменения у детей с врожденной HCMV:
 - -гематологические: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, нейтропения, макроглобулинемия),
 - -поражение функции печени: повышение содержания гепатоцеллюлярных ферментов, гипербилирубинемия.
- Внутричерепное обызвествление, скелетная дисплазия.

HHV-5

- У детей, родившихся от матерей с активной ЦМВИ наблюдается отставание в умственном развитии, нейромышечные нарушения (церебральный паралич), соматосенсорная недостаточность, проблемы со слухом и зрением, пороки развития.
- Вирус в течение 0,5 часа персистирует на игрушках, в течение 2 часов на поверхности предметов, на которую попала слюна, и в течение 48 часов – на пеленках.
- ЦМВИ одна из наиболее распространенных, ассоциированных со СПИДом инфекций. У больных СПИДом, на фоне активной ЦМВИ наблюдается: слепота на почве хориоретинита – 37%, слабоумие и другие неврологические проявления – 42%, пневмония – 56%, почечная недостаточность, неукротимый понос – 34%.
- Геном HHV-5 персистирует в клетках крови (проблема трансплантологии).
- До 2% лейкоцитов доноров содержат предранние белки HHV-5 (данные Американских исследователей).

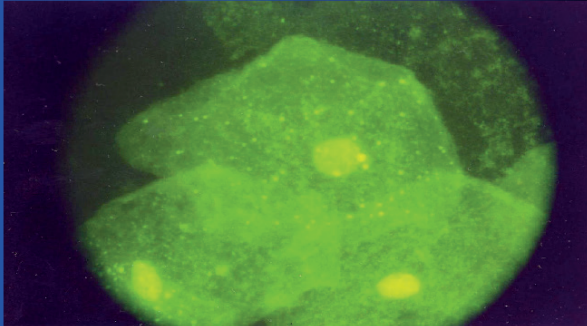
HHV-5

- После пересадки органов ~ у 90% реципиентов обнаруживаются признаки ЦМВИ, у 10% клинически выраженная ЦМВИ, у 20% - ЦМВИ пневмония (в 90% случаев, приводящая к летальному исходу).
- Кроме передачи вируса от донора к реципиенту, активизация латентного HHV-5 происходит при назначении иммуносупрессивной терапии в сочетании со стероидами и антибиотиками.
- HHV-5 способен вызывать иммуносупрессию, снижая число Т-хелперов в организме. До открытия ВИЧ в 1981 г., HHV-5 считался ведущим вирусным агентом, вызывающим иммунодефицитное состояние.
- Группы риска в отношении ЦМВИ: медицинские работники, беременные, новорожденные, дети с незрелой иммунной системой, реципиенты крови и органов, онкологические больные, пациенты с иммунодефицитным состоянием.

HHV-4

- Основные заболевания: инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, лимфосаркома, лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома, лимфопролиферативные посттрансплантационные лимфомы, синдром хронической усталости.
(ПЕРЕДАЕТСЯ РЕСПИРАТОРНО!)
- Клинические признаки инфекционного мононуклеоза:
- полилимфоаденопатия,
- температура тела 39-40°C на протяжении нескольких недель,
- атипичные мононуклеары в крови (до12%),
- гепатоспленомегалия,
- герпангина.
- Среди герпесвирусов HHV-4 уникален в своей способности вызывать не шпигулы, а размыкание пораженных клеток – В-лимфоцитов. HHV-4 способен к длительной персистенции в них.
- HHV-4 может инфицировать и трансформировать не только В-лимфоциты, но и эндотелиальные и эпителиальные клетки хозяина.
- Трансформированные вирусом В-лимфоциты становятся мишенью многокомпонентного иммунного ответа.
- Специфические Т-клетки, воздействующие на вирусный антиген на поверхности лимфоцитов, а также Т- супрессоры, тормозящие пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, препятствуют размножению зараженных клеток.
- У переболевших лиц обнаруживаются вирус-нейтрализующие антитела, предотвращающие инфицирование интактных В-лимфоцитов.
- Реактивация HHV-4 обычно протекает субклинически.

Проявления вируса простого герпеса в клетках плоского эпителия у пациентки с herpes genitalis – (реакция иммунофлуоресценции)



В настоящее время, в основном, в клинической практике используются следующие противогерпетические препараты

I. Собственно противовирусные препараты

1. Группа аминокремантана – тромантадин
2. Группа аномальных метаболитов или ациклических нуклеозидных аналогов
 - Зовиракс – ацикловир,
 - Валтрекс – валвир
 - Фамвир (фамцикловир)
 - Ганцикловир (цимевен)
 - Валганцикловир (вальцит)
 - Соривудин
 - Цидофовир
3. Группа аналогов тирозинфосфата – фоскарнет (тринатриевая соль фосфономуравьиной кислоты)

II. Препараты гамма –интерферона

- Ингарон

III. Препараты альфа –интерферона

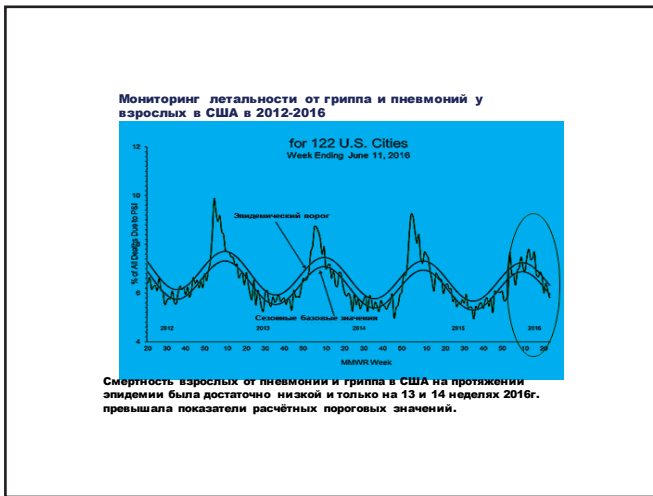
- Роферон А
- реаферон
- реальдирон
- интрон А

IV. Индукторы интерферона

- циклоферон
- амиксин
- неовир

V. Иммунокорректоры

- иммунофан
- ликопид
- полиоксидоний
- галавит
- иммуномакс



Стратегия борьбы с гриппозной инфекцией противовирусными препаратами необходима, оправдана и позволяет:

1. Ограничить распространение вируса как можно раньше.
2. Ограничить воспаление.
3. Усилить регенерацию тканей.
4. Снизить риск развития бактериальной инфекции.

в условиях, когда:

- ✓ современные вакцины не могут решить проблему:
 - антигенного сдвига вируса гриппа, связанного с механизмом реассортации фрагментов генома;
 - антигенного дрейфа вируса гриппа в процессе эволюции.
- ✓ вакцинное производство отстаёт от естественной эволюции вируса гриппа.

Принцип лечения – «чем раньше, тем лучше»

Противовирусные препараты

Блокаторы M2 - каналов	<ul style="list-style-type: none"> • Римаптадин • Амантадин
Ингибиторы нейраминидазы	<ul style="list-style-type: none"> • Осельтамивир • Занамивир • Перамивир
Увеличение детекторов вирусной инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • Ингавирин
Ингибитор гемагглютинаина	<ul style="list-style-type: none"> • Арбидол
Ингибитор РНК-полимеразы	<ul style="list-style-type: none"> • Рибавирин • Изопринозин
Индукторы интерферонов	<ul style="list-style-type: none"> • Эргоферон • Кагоцел • Амиксин

Механизм действия препарата Ингавирин

Стратегия действия вируса всегда противостоит стратегии наших клеток.
Основная задача вируса – размножиться внутри клетки, а для этого ему необходимо как можно дольше сохранять ей жизнь, и оставаться невидимым для иммунной системы клетки.
Клетке же необходимо, прежде всего, обнаружить вирус и активировать свою иммунную систему для его уничтожения.

Вирус :

Подавляет синтез специальных белков, которые отвечают за распознавание вируса (детекторы)
Соответственно вирус не может быть обнаружен клеткой
Все сигнальные пути, которые приводят к формированию антивирусного статуса клетки (т.е. активации иммунной системы) блокируются
Происходит размножение вируса и заражения соседних клеток.

Механизм действия препарата Ингавирин заключается в том, что происходит увеличение количества детекторов вирусной инфекции, т.е. белков, которые отвечают за распознавание вируса. И как только вирус оказывается рядом с клеткой, она тут же его распознает и начинает синтезировать факторы защиты и как следствие формируется антивирусный статус клетки.

Но активация иммунитета происходит только в присутствии вируса. Ингавирин сам не активирует синтез факторов защиты клетки.

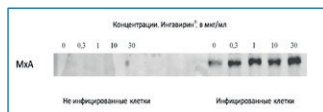
Он только увеличивает количество и активность детекторов.

Факторы защиты клетки МxA и PKR- белки вырабатываются клеткой только в присутствии вируса, что еще раз доказывает селективность препарата.

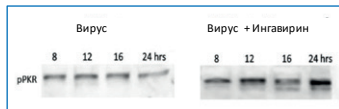
А.Ю. Егоров и соавт. 2012г., 2013г.
Т.М. Солопова и соавт. Цитогены и восстановление, 2015г.
Ашмар Т. и соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2016г.

В условиях инфекции Ингавирин активирует:

А. Выработку антивирусного белка МxA, ингибирующего внутриклеточный транспорт вирусных капсидных белков

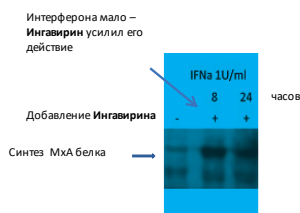


Б. Выработку и активацию PKR, препятствующую синтезу вирусных белков



А.Ю. Егоров и соавт. 2012г., 2013г., 2016г.

Ингавирин повышает чувствительность клеток к интерфероновому сигналу



А.Ю. Егоров и соавт. 2012г., 2013г., 2016г.



Результаты изучения клинической эффективности Ингавирина

Подтверждение этиологии заболевания:

1. ОТ-ПЦР для индикации геномов вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н1N1)рdm09, H3N2, гриппа В, парагриппа, аденовируса, РС-вируса в мазках со слизистой оболочки носа;
2. твердофазный ИФА для индикации антигенов вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н1N1)рdm09, H3N2, гриппа В, парагриппа, аденовируса в назальных смывах;
3. изоляция вирусов гриппа на культуре клеток MDCK и развивающихся куриных эмбрионов;
4. определение титров антител в РТГА, РСК, ИФА.

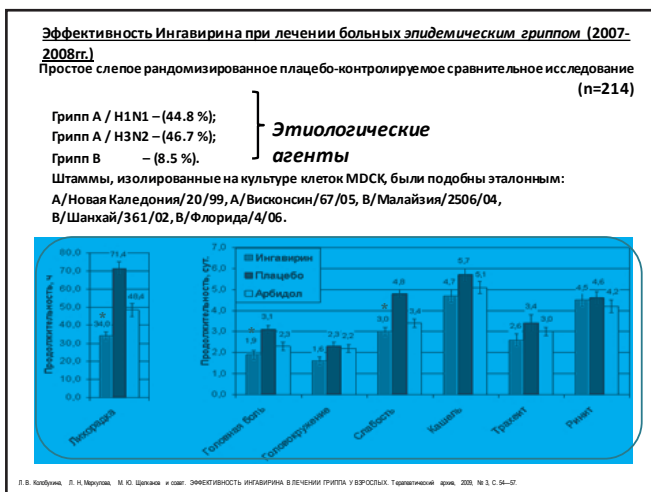
Схемы лечения у взрослых:

Ингавирин: по 90 мг в капсулах 1 раз в сутки в течение 5 дней. Курсовая доза – 450 мг.

Препараты сравнения

Плацебо: капсулы с той же кратностью и продолжительностью.
Умифеновир: 200 мг 4 раза / сут. в течение 5 дней.
Осельтамивир: 75 мг 2 раза / сут. в течение 5 дней.

Все пациенты получали симптоматическое лечение, исключая жаропонижающие.



Обоснование включения Ингавирина в комплексную терапию пациентов с осложненным течением гриппа (от опыта к доказательной медицине)

- Клинические/лабораторные признаки вирусной инфекции на фоне развившегося бактериального осложнения (пневмония, ангина).
- Угнетение вирусом гриппа факторов неспецифической защиты: фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов.
- Ингавирин активирует гены рецепторов врожденного иммунитета: сигнальные факторы TLR7/8, хеликазы RIG1, MDA3, IPS, белок Mx1 и фермента OAS1.¹
- Ингавирин усиливает антимикробное действие антибиотиков повышает эффективность антибактериальной терапии при лечении респираторной инфекции в эксперименте на животной модели.²

1. А.Ю. Егоров и соавт. 2012г., 2013г.; Т.М. Соколова и соавт. Цитовин и его аналоги. 2015г.; Ашкер Т. и соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016г.
2. <http://eprints.com>

Оптимизация лечения бактериальных осложнений вирусных инфекций

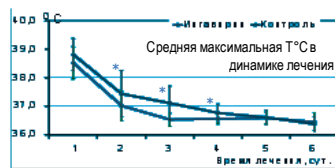
Эффективность Ингавирина в комплексной терапии вирусно-бактериальной (лакунарная ангина) микст-инфекции (2011г.).

Дизайн: открытое сравнительное исследование у госпитализированных больных



Схемы лечения: Ингавирин® по 30 мг в капсулах 1 раз в сутки в течение 5 дней; курсовая доза – 450 мг.

Антибактериальные препараты: β-лактами.



Продолжительность симптомов интоксикации (в среднем, продолжительность, сут.)



Колдобина Л.В., Марутова Л.Н., Цорская М.Ю. и соавт. Эффективность Ингавирина в комплексной терапии ОРВИ основных видов. Вестник оториноларингологии. № 6, 2011г. Стр. 9-16.

Профилактическая эффективность Ингавирина в отношении ОРВИ/гриппа (2010-2011гг.)

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ (400 пациентов)

Период исследования	n/N*		ОР**	ИЭ***	КЭ (%)
	Ингавирин	Плацебо			
с 1 по 7 день	10/200	27/200	0,37	2,7	63
с 8 по 37 день	5/190	5/173	0,91	1,1	8,95
с 1 по 37 день	15/200	32/200	0,47	1,1	53

* n – число контактных лиц, заболевших ОРВИ/гриппом, N – число контактных лиц, находящихся под риском заболевания ОРВИ/гриппом;

** Относительный Риск – ОР (Отношение Риска развития гриппа и других ОРВИ в группе, получавших Ингавирин, к Риску развития гриппа и других ОРВИ в группе, получавших плацебо);

*** ИЭ – Индекс Эффективности;

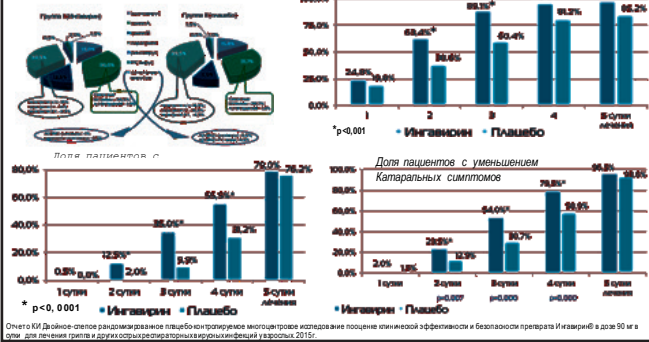
**** КЭ – Коэффициент Эффективности.

Шульженко А.А., Лепиха Е.П., Ерофеева М.К. и соавт. Клинико-эпидемиологическая эффективность противогриппозного препарата Ингавирин. Вестник оториноларингологии № 4 - 2012г. С.62-66.

Оценка эффективности Ингавирина в лечении гриппа/ОРВИ у большой популяции (445) взрослых пациентов (2010-2014гг.).

Протокол №6Р/08

Методология - двойное слепое рандомизированное ПЛАСЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ; (9 КЦ, IV фаза)



Принципы лечения герпесвирусных инфекций

Сапронов Г. В.

ФГБУ «ЦКБП» УД Президента РФ

Биологические особенности герпесвирусов

- Убиквитарность и всеобщая восприимчивость
- В течение жизни человек инфицируется новыми генотипами
- В организме возможно одновременное сосуществование нескольких типов вирусов.
- Пантропизм
- Внутриклеточное паразитирование
- Пожизненная персистенция в нервных ганглиях
- Иммуносупрессивность
- Оппортунистичность
- Онкогенность

Классификация герпесвирусов человека

- **Альфа-вирусы: HSV-1, HSV-2, VZV**
 - Короткий репродуктивный цикл, быстрое распространение в тканевой культуре.
 - Тропность к эпителиальным клеткам; быстрое разрушение зараженных клеток; латентное выживание преимущественно в чувствительных нервных ганглиях
- **Бета-вирусы: HHV-5 (CMV), HHV-6, HHV-7**
 - Долгий репродуктивный цикл
 - Медленное распространение в культуре клеток
 - Т-лимфотропность вирусов (инфицируют и реплицируются в CD4+ Т-лимфоцитах)
 - Легко возникает персистенция в лимфоретикулярных клетках, секреторных железах, почках
- **Гамма-вирусы: HHV-4 (EBV), HHV-8**
 - В-лимфотропные вирусы, специфичны к Т и В лимфоцитам.
 - EBV изменяет структуру и вызывает гибель В-клеток (CD19+, CD21+)
 - Репликация EBV может происходить в эпителиальных клетках.
 - HHV-8. Саркома Капоши. Выделен из эпителиальных клеток, макрофагов, клеток сосудистого эндотелия

Группы препаратов для лечения герпес вирусов

- **Противовирусные препараты (А):**
 - Ациклические аналоги гуанозина, цитидина
 - Ингибиторы вирусспецифической ДНК-полимеразы
 - Специфические ингибиторы с другим механизмом действия
- **Интерфероны (В)**
- **Иммуноглобулины (В)**
- **Индукторы интерферонов, иммуностимуляторы**
- **Вакцины (А)**

Ациклические аналоги гуанозина

Ацикловир

- Аналог компонента ДНК HSV (фосфорилирование тимидинкиназой)
- Высокая избирательность и низкая токсичность
- Неодинаковая эффективность при различных герпетических инфекциях. Порядок убывания чувствительности: HHV-1, HHV-2, HHV-3 > HHV-4, HHV-5 > HHV-6, HHV-7
- Низкая биодоступность при пероральном приеме (только 15%) и короткий период полувыведения
- Формирование резистентности прямо пропорционально длительности приема препарата

Валацикловир

- Пролекарство, которое превращается в действующее вещество ацикловир под влиянием кишечного и печеночного фермента валацикловир-гидроксилазы.
- Биодоступность препарата составляет 54–70%. Можно применять реже (2–3 раза в сутки)
- Наиболее высокая чувствительность у альфа вирусов.



Фамцикловир



- Механизм действия аналогичен ацикловиру. Тропность тимидинкиназы к пенцикловиру в 100 раз выше, чем к ацикловиру
- Хорошо всасывается в тонкой кишке (77%), где превращается в активную форму – пенцикловир
- Более выраженная селективность к зараженным клеткам, более длительный периоде внутриклеточной полужизни (7–20 ч)
- Препарат эффективен в лечении инфекций, вызванных HHV-1, HHV-2, HHV-3, EBV, CMV (HHV-6 и HHV-7?)
- В некоторых случаях может быть применяется в случае резистентности к ацикловиру
 - Herpes labialis с повторными эпизодами 1500 мг однократно.
 - Генитальный герпес:
 - Повторные эпизоды 1000 мг 2 раза в день 1 день
 - Длительная профилактика (супрессивная терапия) повторных эпизодов 250 мг 2 раза в день
 - Herpes zoster 500 мг 3 раза в день 7 дней

U.S. Food and Drug Administration 2018

Ингибиторы ДНК-полимеразы

Ганцикловир

- Механизм действия сходен с таковым у ацикловира, однако не требует активного участия вирусной тимидинкиназы. Применяют преимущественно при HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7, у которых недостаточно эффективен ацикловир
- Токсичность



Валганцикловир

- Пролечарство, которое превращается в ганцикловир после всасывания в кишечнике
- Биодоступность в 10 раз выше, чем у ганцикловира
- Показан только при тяжелых инфекциях, вызванных герпесвирусами, не чувствительными к ацикловиру



Не зарегистрированные препараты

Фоскарнет

- Ингибитор ДНК-полимеразы
- Эффективен по отношению к HHV-1, HHV-5, HHV-6, HHV-7
- Применяется только внутривенно из-за низкой биодоступности при приеме внутрь.
- Обладает высокой токсичностью (считается средством второго ряда)



Цидофовир

- Ациклический фосфонатный аналог цитидина
- Обладает более высокой эффективностью, чем ацикловир и ганцикловир
- Дозозависимая нефротоксичность, нейтропения
- Предназначен для лечения ЦМВ ретинита у ВПЧ инфицированных. Так же допускается применение при VZV, EBV, HHV-6, HHV-8. Менее активен против вируса простого герпеса
- Используется при тяжелых, угрожающих жизни формах герпесвирусных инфекций при условии известной или ожидаемой резистентности к ацикловиру и ганцикловиру.
- **Обладает: мутагенным, эмбриотоксическим, гонадотоксическим, тератогенным, канцерогенным эффектами**



€ 1600

Терапия простого герпеса

Периоды	Стандартная схема	Укороченная схема
Первый эпизод	Ацикловир 200 мг 5 р/д 5 дней Ацикловир 400 мг 3 р/д 5 дней Валтрекс 500 мг 2 р/д 5 дней Фамвир 250 мг 3 р/д 5 дней	
Эпизодическая супрессивная терапия	Ацикловир 200 мг 5 р/с 5 дней Ацикловир 400 мг 3 р/с 5 дней Валтрекс 500 мг 2 р/с 5 дней Фамвир 125 мг 2 р/с 5 дней	Ацикловир 800 мг 3 р/д 2 дня Фамвир 1 гр 2 р/д 1 день Валтрекс 500 мг 2 р/д 3 дня
Супрессивная терапия	Ацикловир 200 мг 4 раза в день Ацикловир 400 мг 2 раза в день Валтрекс 250 мг 2 раз в день Фамвир 250 мг 2 р/с	

Herpes Virus Association HSV guidelines 2016
European guidelines for the management of genital herpes 2010

Лечение ветряной оспы у взрослых без иммунологических нарушений

Препарат	Разовая доза	Кратность в сутки	Продолжительность (дней)
Ацикловир	800 мг	5	7-10
Валацикловир	1000 мг	3	7
Фамцикловир	500 мг	3	7

МЭИ, 2000, 342-437

Лечение ВЭБ-инфекции

Зона неопределенности

- Пять рандомизированных контролируемых исследований **ацикловира** в лечении ИМ продемонстрировали транзиторное снижение орофаренгиальной вирусной нагрузки во время лечения, с возобновлением репликации вируса после прекращения лечения
- Использование **ацикловира** не позволило значительно снизить уровень ВЭБ в периферической крови, а также не оказало влияние на длительность и тяжесть клинических симптомов*
- Рандомизированное сравнительное исследование лечения **валацикловиром** в сравнении с отсутствием лечения у 20 молодых лиц с ИМ показало временное снижение ВЭБ вирусной нагрузки в ротоглотке во время терапии, а также снижение тяжести и числа симптомов в группе валацикловира, но при этом не отмечено достоверных различий в двух группах относительно ВЭБ нагрузки в периферической крови**
- Не получено веских доказательств в пользу существенной клинической эффективности **ГКС** в их использовании при не осложненном ИМ

* - Wilson NE. Curr Infect Dis Rep 2004;8:200-207
 ** - Waldorf HK, Nakazon H, Soneoka M, et al. J Clin Virol 2007;50:18-21

Лечение ЦМВ-инфекции

Противовирусные препараты:

1. Ганцикловир (Цимевен) 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки 14-21 дня
2. Валганцикловир (поддерживающая терапия. 900 мг 1 раз в сутки)
3. Цидофовир (нет в России)
4. Фоскарнет (нет в России)

Иммуноглобулины:

1. Специфический противоцитомегаловирусный иммуноглобулин **Цитотект** 1 мл/кг в сутки внутривенно капельно медленно 3 введения с интервалом 1-2 недели.
2. Поликлональные иммуноглобулины для внутривенного введения (**Пентаглобин** по 5 мл/кг ежедневно 3 дня с повторением).

*Ацикловир и его аналоги мало эффективны в отношении ЦМВ.
 Применение интерферонов, индукторов интерферонов у лиц с активной ЦМВИ не обосновано в связи с отсутствием исследований, доказывающих их эффективность!*



Инозин пранобекс (Изопринозин)

- Иммуностимулирующий препарат
- Восстанавливает функции Т-лимфоцитов в условиях иммуносупрессии: стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов
- Препарат проявляет противовирусную активность *in vivo* в отношении вирусов *Herpes simplex 1, 2, VZV, EBV*
- При комбинированном назначении усиливает действие противовирусных препаратов, интерферона-альфа
- *Рекомендуемая доза взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15–20 кг) составляет: 50 мг/кг/сут, разделенная на 3–4 приема. Взрослым — по 6–8 табл./сут, детям — по 1/2 табл./5 кг/сут. в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания. В бессимптомный период — по 1 табл. 2 раза в день в течение 30 дней для уменьшения числа рецидивов.*

Индукторы интерферонов

- Большой класс разных по химическому строению лекарственных средств класса синтетических или природных иммуномодуляторов
- Их объединяет общее свойство, позволяющее индуцировать в клетках организма собственный или эндогенный интерферон, не обладающий антигенностью
- Лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН
- Даже однократное введение обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН

Основные механизмы действия циклоферона:

Интерферон-индуцирующее действие:

- Стимуляция продукции эндогенного ИФН- α/β и ИФН- γ лейкоцитами, макрофагами, эпителиальными клетками.

Иммунокорректирующее действие:

- Увеличение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов, нейтрофилов
- Увеличение функциональной активности NK-клеток
- Коррекция субпопуляционного дисбаланса Th-1 и Th-2-клеток
- Ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α).

Противовирусное действие:

- Блокирует инкорпорацию вирусной генетической информации в пресформированные капсиды

Преимущества комплексной терапии

- Обеспечивает аддитивный или потенцирующий эффект снижает длительность клинических проявлений болезни
- Снижает вероятность развития устойчивости вирусов к данному препарату
- В ряде случаев позволяет снизить дозу противовирусного препарата (уменьшение токсического воздействия на организм больного), сокращает вероятность развития побочных эффектов
- Достижение иммунокорригирующего эффекта в различные периоды заболевания

Вакцинация от ветряной оспы

- При производстве вакцины используется ослабленный вирус «ОКА».
- Применяется у взрослых и детей, после года
- Детям, однократно в 1 год, далее ревакцинация в 6 лет. Детям, не достигшим 13-летнего возраста, для формирования иммунной защиты достаточно введения одной дозы любой разрешенной вакцины. Подросткам и взрослым требуется двукратное введение с интервалом в 1,5 – 3 месяца.
- Может быть введена как профилактическое средство в течение 72 часов после непосредственного контакта с носителем инфекции (90% эффективности).
- Вакцина обеспечивает защиту от инфицирования на 10-20 лет. Циркулирующий вирус ветряной оспы способствует "ревакцинации" привитых, увеличивая длительность иммунитета.
- Иммунитет у вакцинированных лиц начинает формироваться с первого дня и обычно завершается через 6 недель.
- После вакцинации от ветряной оспы следует избегать беременности в течение 3 мес.
- До сих пор нет документированных свидетельств того, что вакцина против ветряной оспы, введенная детям или взрослым, даст защиту от опоясывающего герпеса



Терапия герпесвирусных инфекций

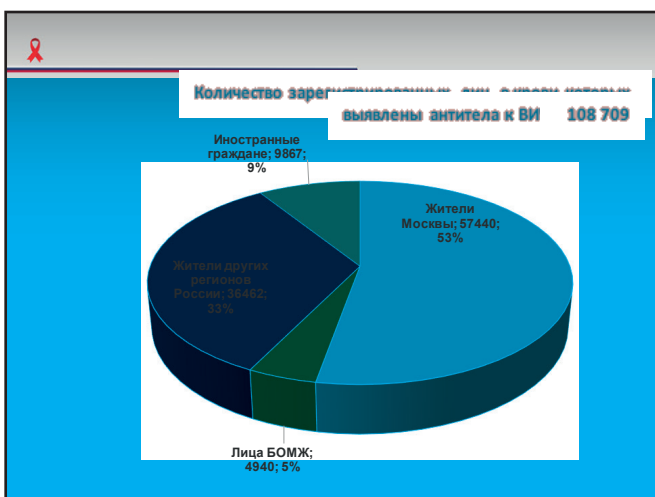
1. Должна быть достаточно агрессивной и продолжительной. Выжидательная стратегия не соответствует уровню современного понимания проблемы
2. Необходимо учитывать различия в чувствительности разных типов вирусов к препаратам, а также особенности иммунного статуса пациента
3. Конечной целью лечения должно быть не просто подавление репродукции вируса, а установление надлежащего контроля со стороны иммунной системы организма больного
4. Врачи всех специальностей должны уметь правильно диагностировать и адекватно лечить герпесвирусные инфекции в рамках своих специальностей

Особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в московском мегаполисе

Мазус А. И., Серебряков Е. М.

МГЦ СПИД



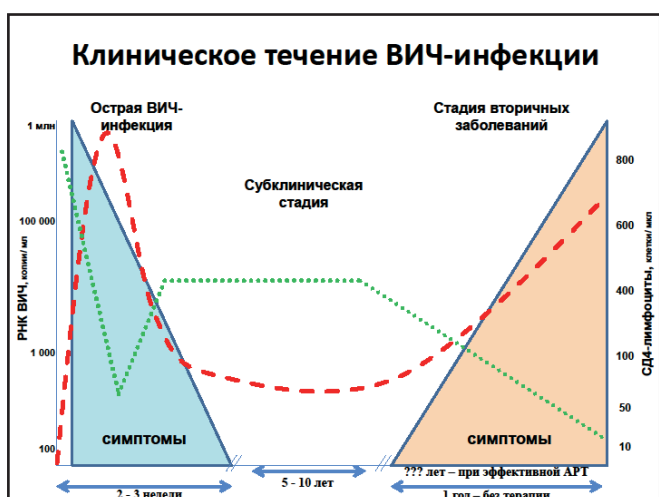


Клиническое течение различных форм ВИЧ-инфекции

Цыганова Е. В.

Кафедра инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова



Стадия инкубации

период от момента заражения до появления клинических проявлений "острой инфекции" и/или выработки антител

Продолжительность: 3 недели – 3 месяца

Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставится на основании эпидемиологических данных и лабораторно подтверждается обнаружением в крови пациента РНК ВИЧ *

N.B. У 90 – 95% - антитела появляются в течение 3 месяцев после заражения
У 5 – 9% - через 6 месяцев после заражения
У 0,5 – 1% - в более поздние сроки

* СП 3.1.5.2826-10 "Профилактика ВИЧ-инфекции" с изменениями и дополнениями от 21 июля 2016 г.

Стадия первичных проявлений

Бессимптомная - определяются только анти-ВИЧ

Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний
у 50%-90% больных
лихорадка, высыпания на коже и слизистых, увеличение л/у,
фарингит, менингеальный синдром, мононуклеозоподобный и
краснухоподобный синдромы у 15-30% больных,
у остальных 1-2 симптома в любых сочетаниях

Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями
10-15% случаев
ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая
инфекция

Особенности острой ВИЧ-инфекции

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции - **2-3 недели**

Клинические проявления острой фазы могут рецидивировать

Длительное (>14 дн.) и тяжелое (вторичные заболевания)
течение острой фазы прогностически неблагоприятно -
вероятность быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции

У большинства пациентов **начальная стадия (длительность 1 год)**
переходит в латентную, но возможен переход в стадию
вторичных заболеваний

Латентная стадия (субклиническая)

продолжительность связана с сохранением
уровня CD4-лимфоцитов > 500

Фазу латентной инфекции нельзя называть бессимптомной - частым
и единственным типичным клиническим проявлением в этой стадии
может быть увеличение л/у

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия: увеличение
не менее двух л/у более чем до 1 см, в двух и более группах, кроме
переднейшейных и паховых в течение не менее 3 месяцев

У большинства ВИЧ-инфицированных наблюдаются
1-3 увеличенных л/у (преимущественно заднешейных,
надключичных, подмышечных, локтевых, затылочных,
подколенных, переднешейных и паховых)

Стадия вторичных заболеваний

Кожа и слизистые	Себорейный дерматит, бактериальный ангиоматоз, дерматомикозы, опоясывающий лишай, саркома Капоши, контагиозный моллюск, афтозный стоматит, орофарингеальный кандидоз, волосатая лейкоплакия полости рта, саркома Капоши, плоскоклеточный рак
ЖКТ	Эзофагит (кандидозный, ЦМВ, герпетический), гепатит и панкреатит на фоне АРТ
Система кроветворения	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Лимфатическая система	Лимфаденопатия
ЦНС	ЦМВ энцефалит, токсоплазмоз, первичная лимфома, криптококковый менингит, лейкоэнцефалопатия, туберкулез, ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства
Органы дыхания	Пневмоцистная пневмония, туберкулез, ЦМВИ с поражением легких, саркома Капоши
Мочевыделительная система	ОПН, ХПН, ВИЧ-ассоциированная нефропатия

СПИД-индикаторные заболевания

- Кандидоз слизистых оболочек пищевода, трахеи, бронхов или легких
- Внелегочный криптококкоз
- Криптоспоридиоз с диареей, длящейся более 1 мес
- Цитомегаловирусные поражения других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов, у детей старше 1 мес
- Инфекции вирусом простого герпеса, вызывающим многоочаговые язвы, незаживающие >1 мес, или бронхит, пневмонит или эзофагит любой длительности
- Саркома Капоши у лиц моложе 60 лет
- Лимфома мозга (первичная) у больного моложе 60 лет
- Инфекции возбудителями комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* - (МАК) или *M. Kansasii* диссеминированная (с локализацией поражений вне легких, кожи, шейных или воротных лимфатических узлов)
- Пневмоцистная пневмония
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
- Токсоплазмоз головного мозга у больных старше 1 мес

Кандидозный эзофагит

Симптомы эзофагита: разлитые боли за грудиной, дисфагия, боли при глотании (одинофагия); лихорадка не характерна

**Обычно сочетается с кандидозным стоматитом и фарингитом
Количество лимфоцитов CD4 < 100**

При наличии типичных симптомов обычно назначают эмпирическое лечение

При эндоскопии обнаруживаются белые бляшки на слизистой пищевода; при гистологическом исследовании и в посевах обнаруживаются *Candida spp.*

Цитомегаловирусный ретинит

Симптомы ЦМВ ретинита могут быть разными и включают появление «плавающих мушек» перед глазами, выпадение полей зрения, скотомы, снижение остроты зрения

Цитомегаловирусный ретинит развивается обычно у CD4 < 50

При осмотре глазного дна: на сетчатке обнаруживаются периваскулярные желтовато-белые инфильтраты ± кровоизлияния в сетчатку (симптом «омлета с кетчупом»).

Опытный окулист обычно устанавливает диагноз при офтальмоскопии на основании типичных изменений глазного дна

Диагностика: определение ДНК ЦМВ в сыворотке крови и лейкоцитах

Поражение ЖКТ при ЦМВИ

Типичные симптомы ЦМВ эзофагита: лихорадка, одинофагия ± боль за грудиной, обычно четко локализованная.

Для ЦМВ колита характерны лихорадка, потеря веса, боли в животе, диарея и ЖКК.

ЦМВ колит может привести к тяжелому кровотечению или перфорации стенки кишки

Эндоскопическое исследование: крупные неглубокие язвы слизистой оболочки; при гистологическом исследовании биоптата слизистой выявляются типичные внутриядерные и цитоплазматические включения, а также воспалительная реакция по краю язвы

Диагностика: определение ДНК ЦМВ в сыворотке крови и лейкоцитах

Поражение ЦНС при ЦМВИ

Поражения ЦНС при ЦМВИ: энцефалит, вентрикулоэнцефалит и восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит)

Клинические проявления полирадикуломиелопатии:

- 1) прогрессирующий парез нижних конечностей, затем нарушение функции мочевого пузыря и кишечника
- 2) в СМЖ — полиморфноядерные лейкоциты и повышенное содержание белка

Клинические проявления энцефалита:

- 1) быстро прогрессирующий делирий, поражение черепно-мозговых нервов, атаксия и нистагм
- 2) в СМЖ — повышенное содержание белка и моноклеарный цитоз
- 3) на МРТ усиление интенсивности сигнала от перивентрикулярной зоны

Для больных с вентрикулоэнцефалитом характерны быстро прогрессирующие симптомы поражения ЦНС с очаговыми неврологическими нарушениями и усиление интенсивности сигнала от перивентрикулярной зоны на МРТ

Пневмоцистная пневмония

Характерны **подострое** начало с **постепенным** (в течение нескольких дней или недель) нарастанием одышки при физической нагрузке, **непродуктивный кашель**, лихорадка и боли в груди. При физикальном осмотре выявляются лихорадка, тахикардия, тахипноэ ± хрипы в легких
Активность ЛДГ обычно > 500 МЕ/л

Рентгенограмма грудной клетки: **двусторонние симметричные интерстициальные инфильтраты**, однако, в 20% случаев патологические изменения на рентгенограмме отсутствуют

К атипичным проявлениям относятся очаги, полости и кисты. Довольно часто развивается пневмоторакс, который служит характерным осложнением этого заболевания

При КТ с использованием тонких срезов обнаруживается феномен «**матового стекла**» (диффузное уменьшение прозрачности легочной ткани)

Стандартным методом начальной диагностики пневмоцистной пневмонии служит исследование образца индуцированной мокроты или смывов бронхов, полученных при бронхоальвеолярном лаваже

Токсоплазмоз головного мозга

Начало заболевания

Постепенное - 78,7%

с нарастанием интоксикации (повышение Т тела до 38-40°C у 87% больных) и неврологической симптоматики

Острое - 21,3%

Повышение Т тела до 38-40°C у 54,6%

Мозговая кома
25%

Судороги
25%

По типу ОНМК -
50%

А.Б. Перезудова (МГЦ СПИД)

Варианты клинических проявлений токсоплазмоза

Больные поступают в **неврологические, нейрохирургические и терапевтические отделения, психиатрические больницы**

с диагнозами:

- нарушение мозгового кровообращения
- очаговое поражение ЦНС
- опухоль головного мозга
- сепсис
- пневмония
- делирий
- шизофрения

Лабораторные маркеры определения форм течения ВИЧ-инфекции

Ольшанский А. Я.

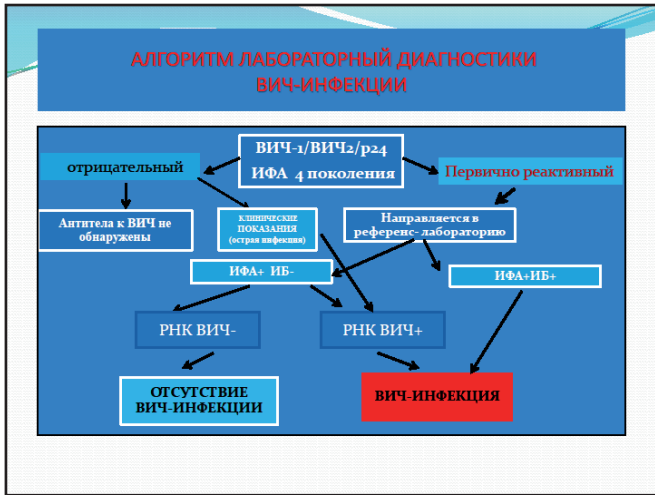
МГЦ СПИД

**ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ ТЕСТИРОВАНИЯ ВИЧ
(КОНЕЦ ЭРЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНОСТИ)**

- **Проблема:** 25 % ВИЧ-инфицированных не знают о своем статусе; 40% лиц с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекция выявлены менее чем за 1 год до появления клинических симптомов.
- **Предлагаемое решение:**
 1. Рутинный скрининг должен, помимо всего прочего, предлагаться пациенту при любом обращении за медицинской помощью.
 2. Специального согласия для тестирования на ВИЧ больше не требуется, общее информированное согласие на медицинское обследование подразумевает обследование на ВИЧ.

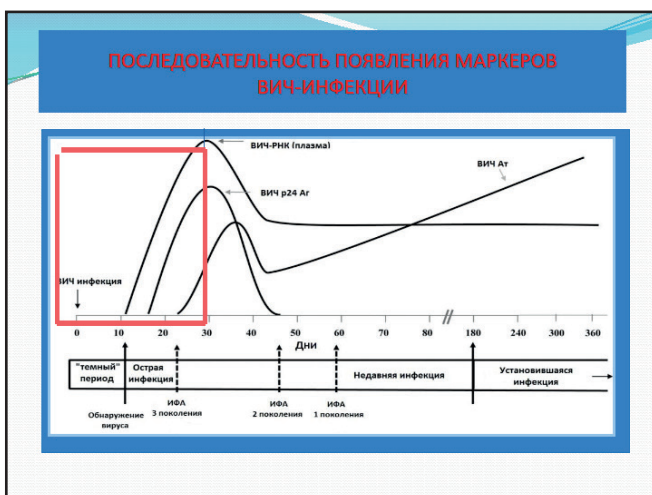
**ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ...
(продолжение)**

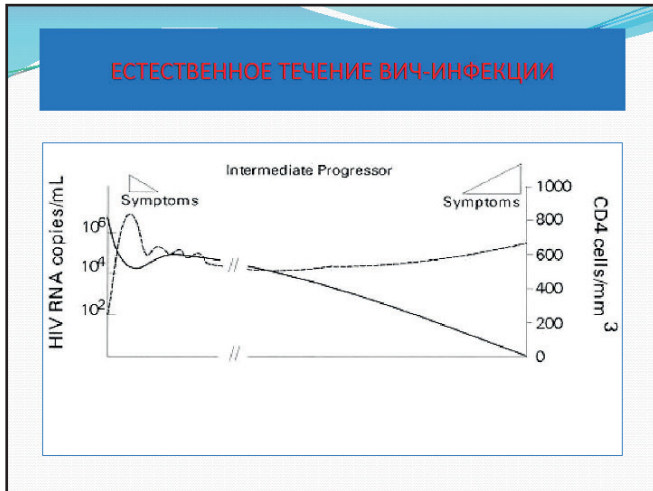
- **Для чего:**
 - Риск передачи ВИЧ-инфекции:
 - Переливание ВИЧ+ крови - 9 250 передач на 10 000 экспозиций
 - Перинатальное заражение – 2 255 передач на 10 000 экспозиций (без профилактики)
 - Инъекционные наркотики - 63 передачи на 10 000 экспозиций
 - Половые контакты - от 4 до 138 передач на 10 000 экспозиций

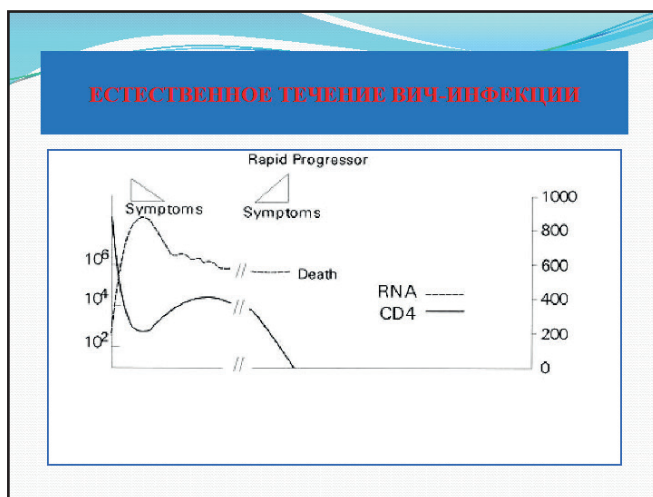


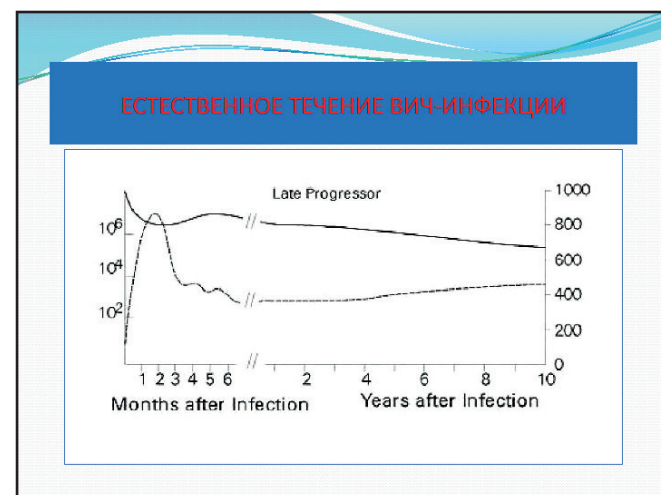
ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

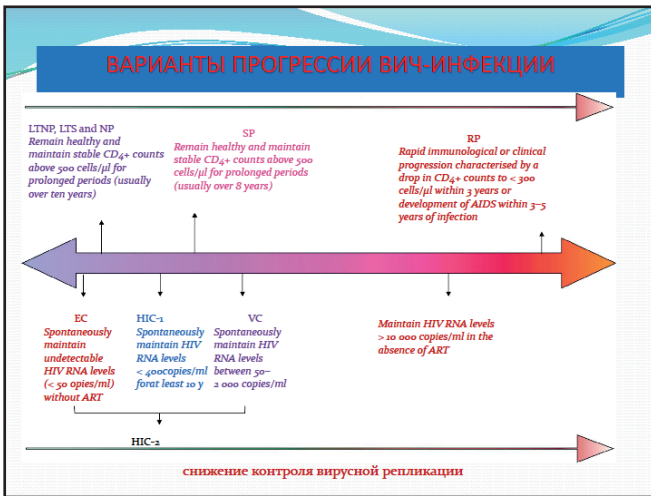
№ п/п	Код обследования (стан. форма ИФА)	Результат ИФА	Результат ИБ	РНК ВИЧ (коп/мл)
1	113	отрицательный	отр.	21 761
2	108	отрицательный	отр.	14 248
3	108	отрицательный	отр.	7 411
4	113	положительный	отр.	>10 млн.
5	113	положительный	отр.	190 244
6	113	положительный	отр.	6 977 010
7	113	положительный	отр.	>10 млн.
8	113	положительный	отр.	586 782
9	113	положительный	отр.	1 482 667
10	113	положительный	отр.	232 406
11	113	положительный	Неопр. (p24)	3 500 000
12	113	положительный	отр.	955286
13	113	положительный	отр.	3525293
14	113	положительный	отр.	>10 млн.
15	113	положительный	отр.	>10 млн.
16	113	положительный	отр.	5760000
17	113	положительный	Неопр. (p27)	6621000
18	113	положительный	Неопр. (p41)	>10 млн.
19	113	положительный	отр.	>10 млн.
20	113	положительный	отр.	2652000











НЕОБЫЧНЫЕ ФОРМЫ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

- СЕРОНЕГАТИВНАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ
- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ИММУННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Лечение ВИЧ-инфекции: проблемы и достижения. Перинатальная профилактика передачи ВИЧ

Набиуллина Д. Р., Влацкая Ю. Ф.
МГЦ СПИД

Цели и задачи АРТ

Цели АРТ



- Увеличение продолжительности жизни пациентов
- Улучшение качества жизни
- Сохранение трудоспособности пациентов на максимально длительный срок

Задачи АРТ

- **Клинические**
Предотвращение развития оппортунистических инфекций
- **Вирусологические**
Максимальное подавление размножения ВИЧ
- **Иммунологические**
Сохранение или восстановление функции иммунной системы
- **Эпидемиологические**
уменьшить число случаев передачи ВИЧ

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых, 2014

Принципы выбора АРТ

Факторы, связанные с препаратом	Факторы, связанные с пациентом
	
Эффективность	Иммунный статус
Переносимость	Уровень РНК ВИЧ перед началом АРТ
Удобство схемы терапии (число таблеток в сутки, кратность приема, требования по совместному приему пищи/жидкости)	Возраст, пол
Фармакокинетика	Беременность и возможность наступления беременности
Межлекарственные взаимодействия	Сопутствующие заболевания и состояния (ССЗ, зависимость от психоактивных веществ, болезни печени, почек, психические расстройства, туберкулез и др.)
	Результаты исследования вируса на резистентность методом генотипирования
	Мотивация и готовность больного к пожизненной терапии



Современные возможности АРТ

Удобство режима

- Весь режим в 1 таблетке
- Прием 1 раз в сут
- Нет ограничений по приему пищи
- Избегать назначения избыточного количества препаратов

• Приверженность – одна из ключевых составляющих успеха терапии ВИЧ-инфекции и минимизации риска развития резистентности

1. Thompson M, et al. Ann Intern Med 2012;156(11):817-33
2. Ortego C, et al. AIDS Behav. 2011;15:1381-96

Беременность и ВИЧ

- Всем беременным с ВИЧ-инфекцией независимо от количества СД4 и РНК ВИЧ показана АРТ с целью профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку
- Проведение АРТ во время беременности, в родах и новорожденному снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку с 20-30% до 1-3%

Эффективность химиопрофилактики

- При условии соблюдения всех профилактических мероприятий риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции составляет **0,8-1%**
- Отсутствие одного из звеньев химиопрофилактики **увеличивает риск** перинатального ВИЧ-инфицирования **в 10-15 раз**

Берлинский пациент № 1

- Описан в 1999 г. д-ром Хайко Йессеном (Берлин) в журнале The New England Journal of Medicine
- Пациент остался анонимным
- 1996 г. - Острая ВИЧ-инфекция
- АРТ: диданозин, индинавир, гидроксимочевина (препарат не одобрен FDA для лечения ВИЧ-инфекции)
- После нескольких перерывов арт прекращена, РНК ВИЧ – не обнаружена
- 2014 г. - в журнале The New England Journal of Medicine высказано предположение, что пациент имеет такие результаты не из-за сверхраннего начала терапии, а из-за того, что является **непрогрессором**

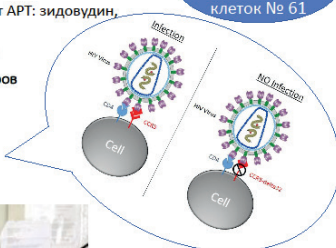


Д-р Хайко Йессен

БЕРЛИНСКИЙ ПАЦИЕНТ № 2

1995 г. выявлена ВИЧ-инфекция, 10 лет АРТ: зидовудин, криксиван
 2006 г. - Острый миелоидный лейкоз
 Всемирный реестр потенциальных доноров
13 млн. → 232 → №61

Донор
стволовых
клеток № 61



Д-р Геро Хюттер

07.02.2017 трансплантация костного мозга

↓

ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА

2008 Повторная трансплантация костного мозга

Существует теоретическая возможность удаления ВИЧ из организма

- дефицит доноров с мутацией гена корецептора CCR5 и одновременно иммунологически совместимых с реципиентом
- высокая стоимость
- высокий риск осложнений, вплоть до летального исхода
- до конца не известно, позволяет ли метод удалить ВИЧ из его резервуаров

Трентонский пациент

- 2012 г. группа под руководством проф. Пабло Тебаса (университет Пенсильвании), испробована методика генно-инженерной обработки *in vitro* собственных лимфоцитов пациента, для искусственной "поломки" рецепторов CCR5, с последующим возвращением их в организм пациента
- 12 нед. РНК ВИЧ не определялась без АРТ
- В настоящее время принимает АРТ

UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA
Abramson Cancer Center
Профессор Пабло Тебас

Выявление двухнитевых разрывов ДНК как ранних патогенетических биомаркёров в онкоиммунологии

Волкова М. В.

НИЛ ГУО БелМАПО

D. Reinhold

Институт молекулярной и клинической иммунологии,

Магдебургский университет Отто фон Герике

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ПУТЕМ ОКРАШИВАНИЯ H2AX

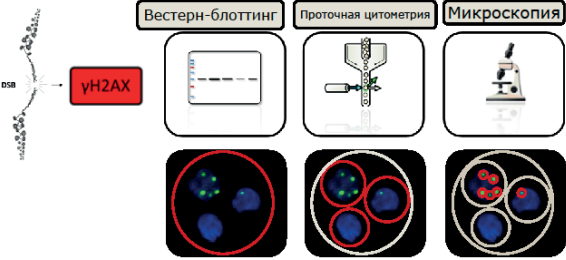
При двухнитевом разрыве ДНК происходит фосфорилирование H2AX в месте повреждения

Двунитевой разрыв ДНК определяется как дискретный фокус при иммунофлюоресцентном окрашивании анти-H2AX антителами



Методы анализа γH2AX

	Вестерн-блоттинг	Проточная цитометрия	Микроскопия
Определение отдельной клетки	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Определение отдельного фокуса	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>






Методы анализа γ H2AX

мануальный

полуавтоматический

полностью
автоматизированный

длительность	🕒🕒🕒	🕒🕒	🕒
персонал	😞😞😞	😞😞	😞
параметры	📄	📄📄📄	📄📄

Клиническая значимость определения повреждения и восстановления повреждений ДНК в онкологии

1. Универсальный биомаркер опухолевого процесса
2. Биомаркер индивидуальной дозы радиочувствительности
3. Биомаркер чувствительности к химиопрепаратам, оценка резистентности и токсичности химиотерапии
4. Биомаркер эффективности иммунотерапии, успешности трансплантации?

Универсальный биомаркер опухолевого процесса

Измерение повреждения ДНК в периферической крови путем оценки γ -H2AX является предиктором колоректального рака (OR=6.72, 95% CI=4.54-9.94), плоско-клеточного рака головы и шеи (OR=2.73; 95% CI=1.17-6.35)

[DNA Repair \(Amst\)](#). 2016 Apr;40:18-26. doi: 10.1016/j.dnarep.2016.02.003. Epub 2016 Mar 2

[DNA Repair \(Amst\)](#). 2017 May;53:24-30.





Биомаркер индивидуальной дозы радиочувствительности

При раке предстательной железы пациенты с поздними радиационными осложнениями демонстрируют снижение экспрессии генов, участвующих в репарации ДНР ДНК и более высокое содержание фокусов γ -H2AX (чувствительность 82%, специфичность 64%)

[FASEB J. 2016 Nov;30\(11\):3786-3799. Epub 2016 Aug 5.](#)

ДНР ДНК в периферических лимфоцитах при радио-йод-терапии рака щитовидной железы имеют доза-зависимый эффект

[J Nucl Med. 2016 Feb;57\(2\):173-9.](#)

Заключение

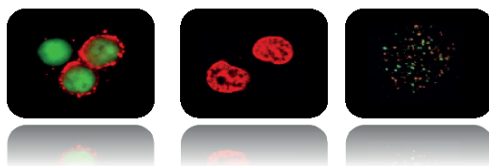
Оценка повреждения и восстановления поврежденных ДНК является универсальным биомаркером, отражающим самые ранние изменения на генетическом уровне.

Современные технологии позволяют оценить степень повреждения и восстановления количественно и с использованием стандартизированного подхода

Перспективы

Использование дополнительных маркеров позволяет существенно расширить понимание механизмов и роли повреждения ДНК и восстановления поврежденных при опухолевом росте и в процессе терапии злокачественных заболеваний.

субпопуляции клеток апоптоз Маркеры оксидативного стресса



Результаты лечения: динамика биохимии.
- Размеры печени и селезенки не изменялись при лечении.

Показатель	После лечения, % больных		
	Нормализация	Снижение	Без изменения
АЛТ, ед	59	41	-
АСТ, ед	59	41	-
ГГТ, ед	41	49	10
ЩФ, ед	47	25	6
О.билирубин	55 (8 из 14)	45 (6 из 14)	-

Биобран как активатор противоопухолевого иммунитета

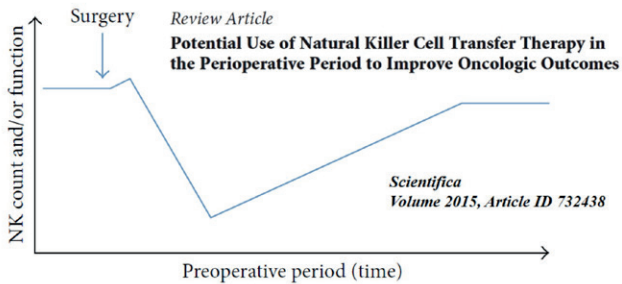
Болибок В. А.





ИММУННАЯ СИСТЕМА при онкозаболеваниях

«ОБРУШЕНИЕ» количества/функции НК-клеток в послеоперационном периоде



ИММУННАЯ СИСТЕМА при онкозаболеваниях



АКТИВАЦИЯ
иммуноterapia

СУПРЕССИЯ
хирургия
радиотерапия
химиотерапия

БиoBran® - история открытия

- Ингибирование роста саркомы 180 мышей полисахаридами из *Lentinus edodes* (грибов шиитакэ)
- Сделано предположение, что вводимые вещества не обладают прямой цитотоксической активностью, а противоопухолевый эффект опосредован через организм хозяина.
 - Национальный институт рака, Токио, 1969

Letters to Nature

Nature 222, 687-688 (17 May 1969) | Received 24 February 1969

Inhibition of Mouse Sarcoma 180 by Polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing.

GORO CHIHARA, YUKIKO MAEDA, JUNJI HAMURO, TAKUMA SASAKI & FUMIKO FUKUJOKA

1. National Cancer Center, Research Institute, Tokyo, Japan.

POLYSACCHARIDE preparations from bamboo leaves¹, bagasse²⁻³ and wheat straw⁴ inhibit the growth of sarcoma 180 implanted subcutaneously in mice. It was proposed that this activity was host mediated, not cytotoxic.



BioBran® evidence based review

Review Article

**Evidence-Based Review of BioBran/
MGN-3 Arabinoxylan Compound as a
Complementary Therapy for
Conventional Cancer Treatment**

Integrative Cancer Therapies
1-14
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1534735417735379
journals.sagepub.com/home/ict
SAGE

Soo Liang Ooi, MMath, BHSc (Comp Med)¹, Debbie McMullen, BHSc (Comp Med)²,
Terry Golombick, PhD, Dipl Nut³, and Sok Cheon Pak, PhD²

Обзор по 30 статьям и 2 рефератам, из них 11 статей по результатам клинических испытаний и 7 клинических случаев (всего 166 пациентов).

Biological Response Modulators (BRM) - иммуномодуляторы

«**Иммунотерапия**, которая использует нехимические биологические вещества, называемые модификаторами биологического реакций (BRM), или иммуномодуляторами, для индуцирования, повышения или восстановления естественной защитной способности организма бороться с раком, **в настоящее время признается важной стратегией лечения рака**, которая может работать в сочетании с традиционной терапией»

Evidence-Based Review of BioBran, 2017

BioBran® evidence based review

ВЫВОДЫ:

- Текущие данные ... свидетельствуют о том, что MGN-3 может быть эффективным BRM [иммуномодулятором], дополняющим традиционное лечение рака путем активизации иммунной системы пациента, особенно в форсировании активности NK-клеток.
- MGN-3 [BioBran] оказался безопасным в своем применении без каких-либо неблагоприятных эффектов на сегодняшний день.
- **BioBran может использоваться как комплементарная иммунная терапия для уменьшения побочных эффектов, улучшения результатов лечения и повышения долгосрочной выживаемости онкобольных**

BioBran® European conference, Krakow, Polska, June 2017



с prof. Rupert Handgretinger, клиника лейкозов, детский госпиталь Тюбинген, Германия

с Yosef Brenner, MD, основатель клиники "New Hope", Israel; автор книги «Жизнь без рака»

BioBran® в России с 2012

RosOncoWeb
ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
В СОСТАВЕ ПРОЕКТА ONCOLOGY.ru

RUSSCO oncology.ru®

Общество | Мероприятия | Рабочие группы | Газета | Журнал | Общественная деятельность | Контакты

Адрес: Москва, ул. Прохонская, д. 10
Россиентерапия

Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей RUSSCO

Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO

Рекомендации для поддержания качества жизни онкологических больных с профилактической целью

По назначению и составлению

Зарубежье

Вопросы и ответы

Обучение по телеконференции

Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO

Редакция 2013

Практические рекомендации:

- АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
- ТОШНОТА И РВОТА
- ОСТЕОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

Питательные смеси, предназначенные для больных с иммунодефицитными состояниями.

6. Фармаконутриентные смеси.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

BioBran® в России с 2012

«Если человека нельзя вылечить, это не значит, что ему нельзя помочь»

Пожалуйста, проинформируйте своих пациентов, что БИОБРАН доступен в России

Ранняя диагностика колоректального рака

Н.Б. Кухтина, Зеленина М. А., Пюръвеева К. В.
ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

Эпидемиология

Колоректальный рак (КРР) – широко распространенная патология.

Так, ежегодно регистрируется приблизительно 1 миллион новых случаев КРР во всем мире, из них ≈ 500 000 в Европейском регионе и более 60 000 в РФ. Около 65% всех новых случаев регистрируются в странах с высоким уровнем доходов.

В Европе КРР является второй по счету наиболее распространенной формой рака у женщин после рака молочной железы и рака кожи, у мужчин - после рака легких и рака предстательной железы.

<http://www.euro.who.int>



Эпидемиология

заболеваемости злокачественными опухолями в России КРР занял 3 место после рака лёгкого и опухолей кожи.

Заболеваемость на 100 000 населения:		
	Рак ободочной кишки	Рак прямой кишки
мужчины	14	14
женщины	12	8

Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики РФ», Клинические рекомендации, 2014 г.



Лабораторная диагностика КРР

Иммунохимический тест

Качественный **Количественный**

- Измерение только Hb или Hb/Tf из разовой порции кала
- Ручной способ измерения
- Ответ в формате «есть/нет»
- Визуальная оценка результата
- Время измерения 10-20 мин




Иммунохимический тест

Качественный **Количественный**

Одновременное исследование на Hb и Tf (HTSA) 2-дневным методом.

Результат теста признается положительным при концентрации фекального Hb > 100 нг/мл, фекального Tf > 50 нг/мл.

Тест позволяет оценить вероятность, стадию и локализацию поражения во всех отделах кишечника!



Лабораторная диагностика КРР

Иммунохимический тест

Одновременное исследование на Hb и Tf (HTSA) 2-дневным методом.

Результат теста признается положительным при концентрации фекального Hb > 100 нг/мл, фекального Tf > 50 нг/мл.

Тест позволяет оценить вероятность, стадию и локализацию поражения во всех отделах кишечника!

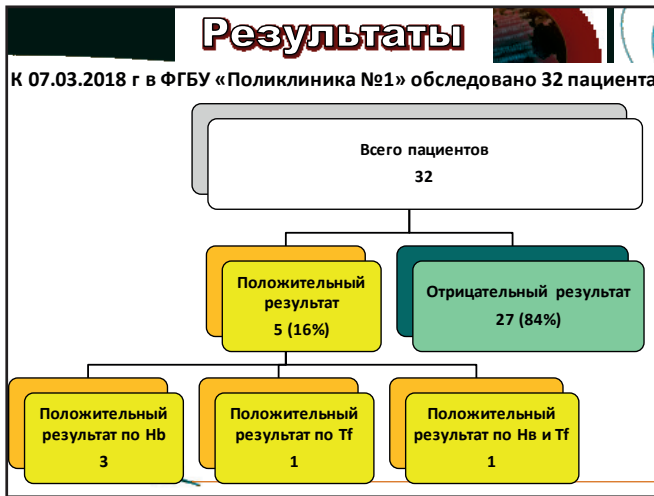




Интерпретация результатов

Hb < 100 нг/мл Tf < 50 нг/мл	Hb 50-500 нг/мл Tf 25-250 нг/мл	Hb 500-5 000 нг/мл Tf 250-500 нг/мл	Hb > 5 000 нг/мл Tf > 500 нг/мл
	Возможная причина: воспалительный процесс, гельминтоз, инфекция, предраковые состояния, ранняя стадия рака	Возможная причина: инфекция, предраковые состояния, рак	Возможная причина: КРР
Плановое повторное исследование через 1-2 г, группы повышенного риска – 1 раз в 6 месяцев.	Повторное исследование через 3 месяца	Консультация специалиста: терапевта, гастроэнтеролога, онколога, проктолога или др.	Консультация онколога (проктолога), гастроэнтеролога





- ### Выводы
- Возможность проведения большого количества исследований
 - Хранение образцов до 7 суток
 - Объем поступающего в КДЛ образца в 3 000 раз меньше, отсутствие контакта с образцом при выполнении анализа
 - Получение дополнительной информации о вероятности, стадии и локализации образования



Иерархия востребованности иммунологических исследований в 2017 году (стационар/амбулатория)

↑ Количество исследований	Пациенты стационара	Амбулаторные пациенты
	инфекционная серология	инфекционная серология
специфические белки	онкомаркеры	
онкомаркеры	аллергологический статус	
оценка сывороточного звена иммунитета	оценка сывороточного звена иммунитета	
аллергологический статус	специфические белки	
аутоиммунная патология	аутоиммунная патология	
оценка клеточного звена иммунитета	оценка клеточного звена иммунитета	

Спасибо за внимание!



Лабораторная служба ЦКБ
+ 7(495)530-09-45
Lab.centrcckb@gmail.com
www.cchp.ru

9

Качественный иммунологический анализ – важнейший вектор диагностики и лечения

Резников Ю. П.

ФГБУ «ЦКБП» УД Президента РФ

Схема иммунной системы человека

Иммунология и аллергология.
Под редакцией А.А.Воробьева и др.
Москва 2006 г.

Болезни иммунной системы, как правило «созревают» довольно долго, первые клинические признаки неспецифичны, поэтому лабораторный анализ становится самым ранним доказательством формирования патологии. Сложная архитектура иммунной системы, вовлекаясь в патологический процесс, подаёт сигналы об этом и главная наша задача их своевременно уловить.

Ю.П. Резников, 2017

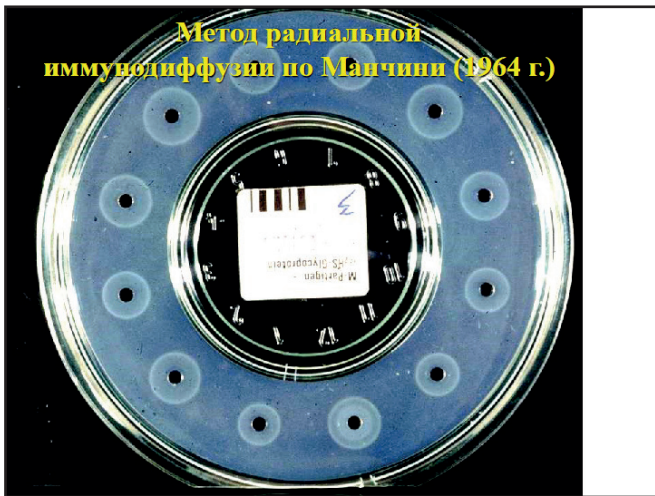


Глоточная миндалина
Правая подключичная вена
Толстая кишка
Аппендикс
Лимфатические узлы
Лимфатические сосуды

Миндалины
Тимус
Грудной проток
Селезенка
Целлеровы бляшки
Костный мозг
Кожа (клетки Лангерганса)

Особенности иммунологических исследований сегодня (2012-17 годы)

- Обеднение репертуара клинических лабораторий, стремление соединить все виды исследований в рамках одной лаборатории
- Запрет на использование радиоизотопных in vitro методов и как следствие переход (в лучшем случае) на менее чувствительные и технологичные (функциональная активность Т-лимфоцитов, аллергодиагностика)
- Прекращение выпуска отечественной промышленностью иммунохимических реагентов и как следствие - исключение из практики иммунопреципитационных методов, в частности, радиальной иммунодиффузии Манчини
- Отказ от врачебного персонала в пользу лаборантского («Врачи нам не нужны, работу должны выполнять автоматы»)
- Усталость персонала
- Отстранение администрацией специалистов от политики закупок реактивов и лабораторного оборудования, всем правит «тендер».

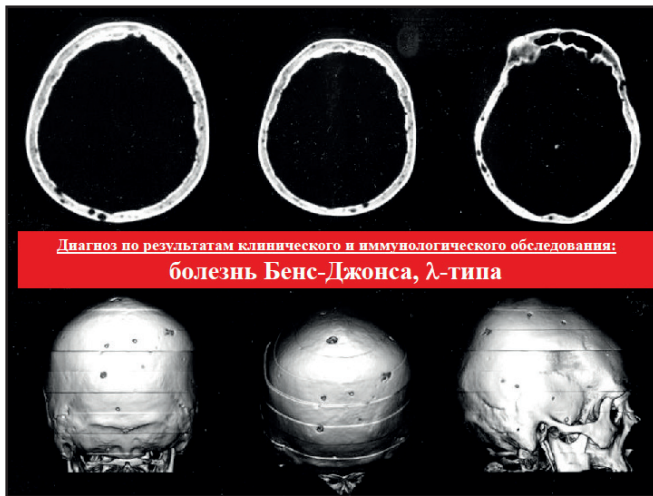


Варианты случаев невиявления парапотеина в нефелометрии

№ п/п	Пациент. Тип парапотеина	Концентрация заинтересованного белка	
		РИД, г/л	Нефелометрия, г/л
1	М., Gλ	19,8/8,4	18,9
2	П., Gλ	13,2/5,4	12,2
3	А., Gλ	25,6/13,2	29,6
4	Р., Gλ	23,6/8,0	23,6
5	К., Gλ	22,8/12,8	25,0
6	Г., Gλ	27,6/12,2	33,7
7	Н., Gλ	16,0/7,8	20,4
8	С., Gλ	20,4/16,4	29,6
9	С., Аλ+ВJλ	126,0/0,3	<0,29
10	Ш., М	21,4	1,03

Установление диагноза по результатам иммунологического обследования
 Пациентка С.И.Н., 76 лет, и/6411579.
 При поступлении в стационар: жалобы на боли в плечевых суставах связанные с движением, массивные отеки ног, слабость.

Исследования, единицы нормы	Исследования, единицы нормы	Исследования, единицы нормы	Исследования, единицы нормы
Лейкоциты, абс., 4000-9000 кл/мкл	11000	IgG, 10-18 г/л	4,1
Лейкоциты, абс., 1280-2500 кл/мкл	1330	IgA, 1,6-5,3 г/л	<0,25
Т-лимф., абс., (CD3+), 950-2000 кл/мкл	760	IgM, 0,95-2,2 г/л	0,28
В-лимф., м (CD19+), 150-400 кл/мкл	170	IgD, 0-45 кЕ/л	
CD3+CD4+, 31-55 %	28	Св. κ-цепи в сыворотке, нет	нет
CD3+CD4+ абс., 670-1300 кл/мкл	372	Св. λ-цепи в сыворотке, нет	>1:20
CD3+CD8+, 11-38 %	25	β2-микроглобулин (сыв.), до 3 мг/л	8,8
CD3+CD8+ абс., 200-800 кл/мкл	332	КЭА, до 3,5 мкг/л	0,1
CD3+CD4+/CD3+CD8+, 1-2,5	1,12	АФП, до 7,0 Мед/мл	2,5
Общий белок сыворотки, г/л	53	Электрофорез: М-градиент в γ-фракции	
Белок в моче, мг/л	9800	МРТ: полиморфные изменения в телах позвонков	



Больная Р.А.В. 1945 г/р. Тер. корпус, пульмонология.
Д-з при поступлении из ВОНЦ: полисегментарная пневмония, аутоиммунная тромбоцитопения

Исследования, единицы нормы	09.07.07	
IgG, 8,4 – 21,2 г/л	2,4	Д-з по данным лаборатории иммунологии: ОВИД.
IgA, 0,7 – 4,0 г/л	0,85	
IgM, 0,7 – 3,5 г/л	0,21	
Лейкоциты, абс. 4000-9000 кл/мкл	4200	Заключение стапновара: вторичный иммунодефицит вследствие лечения мабтерой (авти-CD20).
Лимф., абс. 1250-2500 кл/мкл (25-55 %)	1010 24	
Т-л. (CD3+) абс., 1000-2000 кл/мкл (55-75 %)	920 91	
Митогенный ответ, 0,24-2,2 имп/мин	0,7	
В-лимф. (CD19+) абс., 120-380 кл/мкл (6-15 %)	0 0	
CD3+CD4+ абс., 640-1364 кл/мкл (35-55 %)	394 39	
CD3+CD8+ абс., 235-761 кл/мкл (15-30 %)	485 48	
CD3+CD4+/CD3+CD8+, 1,4-2,4	0,81	
Фагоцитоз, 100-350 мВ	122	
CR-белок, 0-1 мг/л	29,5	
АНФ, 1:20 титр	1:40	

Никакое высокотехнологичное оборудование не заменит мозгов и рук высококвалифицированных кадров, от которых в конечном итоге зависит здоровье, а порой и жизнь пациента

Профессор Ю.П. Резников

20 января 2005 г.	15 января 2009 г.
18 января 2006 г.	27 мая 2009 г.
18 января 2007 г.	16 марта 2016 г.
21 ноября 2007 г.	24 марта 2016 г.
18 января 2008 г.	12 апреля 2016 г.
	24 ноября 2017 г.

Пациентка Г.М.Р. 1957 г/р
(Результат одного из центров диагностики ВИЧ
в г. Москве) Дата исследования 12.09.06 г.

Параметр	Методика	Результат
Анти-HIV 1/2	Murex HIV Ag/Ab Combo	Обнаружено
ВИЧ иммуноблот	NEW LAV Blot I	Сомнительно
ВИЧ подтверждающий	Bio-Rad, Франция Geenscreen Ag/Ab	Не обнаружено
ВИЧ подтверждающий 2	Murex HIV Ag/Ab Combo (Другая серия)	Не обнаружено
Заключение: рекомендовано исследование крови на ДНК ВИЧ методом ПЦР, повторный анализ крови на анти-ВИЧ через 2-3 недели		

Пациентка Г.М.Р. 1957 г/р
(Результат ЛКИ) Дата исследования 14.12.06 г.

Методы		14.12.2006
И Ф А	Антиген (p24)/Антитела ВИЧ 1/2 (Murex, Abbott)	ДА
	Антиген p24 ВИЧ-1 (Bio-Rad)	НЕТ
Иммунохроматографический метод "Determine HIV 1/2",		НЕТ
Агглютинационный тест (Serodia HIV 1/2, Fujirebio)		НЕТ
Подтверждающий тест на антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (ЛИА ВИЧ 1,2, Innogenetics, Бельгия)		НЕТ
Заключение: результат отрицательный, позитивность в комбинированном тесте возможно из-за неспецифических перекрестных реакций, повторных исследований не требуется		

Критерии качества выдаваемых лабораторных анализов, используемых в оценке иммунного статуса

T + B + NK = 100%
CD4CD45RO + CD4CD45RA = CD4
Th1 + Th2 = Th
CD3-CD16+CD56+ + CD3-CD16-CD56+ + CD3-CD16+CD56- = NK
CD71 = 0
IgG1 + IgG2 + IgG3 + IgG4 = IgG
Гранулоциты + Моноциты + Лимфоциты = Лейкоциты
Альбумин (60%) + Глобулины (40%) = Общий белок
Нормальное соотношение гаммаглобулинов: α1 = 4±1%; α2 = 8±1%; β = 12±2%; γ = 16±2%
CD3+CD4+/CD3+CD8+ = не менее 1,2



Заключение

Иммунологические анализы пациента, выполненные в разных лабораториях, даже на основе высококачественных реактивов, могут не совпасть и в ряде случаев привести к излишним волнениям и материальным затратам, чаще всего, пациента. Решающую роль здесь играет квалификация персонала и культура его работы. Оценка динамики иммунологических показателей должна быть произведена на базе одной лаборатории



ФГБУ ЦКБ с Поликлиникой УД Президента РФ

Резников Ю.П.: Качественный иммунологический анализ – важнейший вектор диагностики и лечения. Порой, ему нет цены!



ЦКБП – 60 лет. Москва 2017 г


Оценка эффективности применения отечественной вакцины против вирусов простого герпеса

Алимбарова Л.М., Львов Н.Д., Корогодина Д.Д., Чиркова Е.Ю., Баринский И.Ф.
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Герпесвирусные инфекции (ГИ), вызываемые вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, относятся к числу социально-значимых инфекций, заболеваемость которыми имеет выраженную тенденцию к росту. Особенности течения ГИ являются: полиморфная клиническая картина, длительное рецидивирующее течение в сочетании с вторичной иммунной недостаточностью, появление штаммов ВПГ, устойчивых к традиционной терапии. Химиопрепараты, такие как ацикловир (АЦВ), способны ограничить выраженность симптомов у больных с ГИ, однако неспособны прекратить выделение вируса (даже на фоне супрессивной терапии), предотвратить рецидивы и скорректировать изменения в иммунном статусе. Целью работы явилось изучение эффективности и безопасности отечественной инактивированной вакцины против ВПГ 1 и 2 типов (Витагерпавак, Москва) у больных в возрасте 20-45 лет с верифицированным диагнозом заболевания. В рамках проведения рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования пациенты с ГИ случайным образом были распределены между двумя группами (опытной и контрольной) в соотношении 2:1. Больным в контрольной группе (25 чел.) проводили стандартную терапию АЦВ. Больные в опытной группе (50 чел.), наряду с применением АЦВ, получали на 2-м этапе терапии Витагерпавак в периоде ремиссии, не ранее 14 дней после последнего рецидива. Курс вакцинации составил 5 в/к инъекций в дозе 0,2 мл, которые проводили с интервалом в 7 дней. Группы достоверно не отличались по основным характеристикам, по показателям инфицированности ВПГ-1/-2, клеточного, гуморального иммунитета к ВПГ, выявляемых в сыворотке крови методом ИФА с использованием наборов NovaLisa HSV1-2 IgM/IgG (NovaТес, Германия). Эффективность вакцины составила 86% и не зависела от серотипа ВПГ, вызвавшего заболевание, от возраста участников исследования и их исходного серологического статуса. Оценка, проведенная в течение года после введения последней дозы вакцины, показала, что прекращение рецидивов наблюдалось у 32%, снижение частоты рецидивов и сокращение длительности рецидивов с 8-10 дней до 3-4 дней - у 54%; эффект был мало выражен - у 14% больных. Прекращение выделения вируса было отмечено, как после окончания вакцинации, так и в отдаленные сроки. Улучшение клинической симптоматики сопровождалось достоверным улучшением показателей иммунитета (усилением специфической Т-киллерной активности лимфоцитов, фагоцитирующей активности нейтрофилов, активацией NK-клеток, повышением продукции цитокинов), изменением направленности иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип. Применение АЦВ существенного влияния на показатели клеточного иммунитета не оказывало. Поствакцинальных и аллергических реакций зарегистрировано не было. Вывод: Витагерпавак может быть использован как эффективное, безопасное и доступное средство профилактики рецидивов ГИ, обусловленных ВПГ типа 1 и 2.

Селцинк

К созданию благоприятного фона в организме для оптимального действия иммунокорректоров



Ингредиент	Биологическое действие
Zn, Se	Участвуют в построении мембран клеток, вообще, и иммунокомпетентных, в частности.
Витамин А	Один из эффективнейших витаминов для защиты органов зрения, кровеносной и сердечно-сосудистой систем, обладающий, по-видимому карцинопротективным действием, прежде всего, против рака молочной железы и простаты
Витамин С	Или аскорбиновая кислота, считающийся антиоксидантом наиболее широкого спектра действия, он помимо борьбы со свободными радикалами повышает устойчивость клеток к проникновению чужеродных агентов, способствует созреванию В-лимфоцитов и их трансформации в антителопродуцирующие клетки, стимулирует работу фагоцитов — мощных «пожирателей» вирусов и бактерий прямо в кровяном русле
Витамин Е	Способствует быстрому рассасыванию тромбов и снятию воспалений, являясь антиоксидантом, он особенно эффективен в защите кожи от дегидратации, а, следовательно, эффективен при лечении кожных заболеваний, язв, ран и т.д.).

К созданию благоприятного фона в организме для оптимального действия иммунокорректоров



Ингредиенты и их биологическое действие

- Zn, Se** → Участвуют в построении мембран клеток, вообще, и иммунокомпетентных, в частности
- Витамин А** → Один из эффективнейших витаминов для защиты органов зрения, кровеносной и сердечно-сосудистой систем, обладающий, по-видимому карцинопротективным действием, прежде всего, против рака молочной железы и простаты
- Витамин С** → Или аскорбиновая кислота, считающийся антиоксидантом наиболее широкого спектра действия, он помимо борьбы со свободными радикалами повышает устойчивость клеток к проникновению чужеродных агентов, способствует созреванию В-лимфоцитов и их трансформации в антителопродуцирующие клетки, стимулирует работу фагоцитов — мощных «пожирателей» вирусов и бактерий прямо в кровяном русле
- Витамин Е** → Способствует быстрому рассасыванию тромбов и снятию воспалений, являясь антиоксидантом, он особенно эффективен в защите кожи от дегидратации, а, следовательно, эффективен при лечении кожных заболеваний, язв, ран и т.д.).

Дополнительное потребление селена может уменьшить риск рака яичников у женщин

Terry PD, Qin B, Camacho F, Moorman PG, Alberg AJ, Barnholtz-Sloan JS, Bondy M, Cote ML, Funkhouser E, Guertin KA, Peters ES, Schwartz AG, Schildkraut JM, Bandera EVJ Nutr. 2017 Apr; 147(4):621-627.

Цель: оценивали эти ассоциации среди 406 случаев заболевания раком яичников у женщин афро-американского происхождения, набранных из AACES (African American Cancer Epidemiology Study), оценивались исследования «случай-контроль» из 11 географических районов США, которые изучают факторы, влияющие на здоровье и заболеваемость населения.

Результаты: у женщин с высоким потреблением **дополнительного селена (>20 мкг/г)** ~ на 30% ниже риск развития рака яичников, по сравнению с женщинами не потребляющими селен. (OR: 0.67; 95% CI: 0.46, 0.97; P-trend = 0.035)

N. В.! 1 таблетка Селцинка плюс содержит не менее 40 мкг Селена

Выводы: Прослеживается четкая потенциально обратная связь с **дополнительным потреблением селена**. Не было никакой связи с диетическим потреблением селена, связь с каротиноидом была слабая и незначимая. (P = 0.07-0.60). Не наблюдалось никаких ассоциаций с диетическим или дополнительным потреблением витамина С и витамина Е.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202637>

NEW!

Сывороточные уровни Селена и риск рака простаты
Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G.
Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(5):e5944

Обсервационные исследования показали, что повышенные уровни в сыворотке крови Селена связаны со снижением риска рака простаты. В результате поиска литературы в pubmed и embase, medline и Кокрановской библиотеки вплоть до сентября 2016 года определены для анализа **17 исследований** около **35 000 пациентов**. Мета-анализ был проведен по результатам этих исследований, чтобы изучить связь между уровнем селена в сыворотке крови и риском развития рака простаты.

↓

В результате мета-анализа исследования показали обратную зависимость между уровнем селена в сыворотке крови и риском рака простаты: повышенный уровень сывороточного селена связан с уменьшенным риском рака простаты.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293444/>

Благодарим за участие!

