

Ассоциация туберкулеза и инфекций, вызванных вирусами простого герпеса, *Varicella zoster* и цитомегаловирусом

А.С. Казанова^{1,2} (pendelbus@gmail.com), В.Ф. Лавров^{1,3}, А.В. Пантелеев², И.В. Лядова²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

²ФГБУ «Центральный научный институт туберкулеза», Москва

³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Резюме

С целью выявления развития у больных туберкулезом коинфекций, вызываемых вирусами простого герпеса (ВПГ – *Herpes simplex virus*), ветряной оспы (*Varicella zoster virus* – VZV), а также цитомегаловирусом (ЦМВ), было обследовано 45 пациентов с диагнозом «туберкулез легких». Контрольная группа включала 62 здоровых донора, 25 из которых были сотрудниками противотуберкулезного учреждения. 37 человек из контрольной группы не имели контактов с туберкулезными больными. Во время осмотра ни у кого из 107-ми обследуемых лиц везикулярных высыпаний на коже и слизистой, характерных для герпес-инфекций, обнаружено не было. С целью выявления субклинически протекающей инфекции, вызванной ВПГ, ЦМВ или VZV, использовали новый диагностический подход, основанный на определении IgG к соответствующим вирусным агентам с помощью ИФА в культуре мононуклеаров периферической крови (МНК). В результате у больных туберкулезом (ТБ) была установлена достоверно более высокая, по сравнению со здоровыми донорами, частота субклинических форм ЦМВ- (53,3%) и ВПГ-инфекций (40%). В группе здоровых доноров данные показатели были существенно ниже и составляли соответственно 19,4 и 16,1%. Разница в частоте выявления VZV-инфекции у больных ТБ (17,8%) и здоровых доноров (8,1%) не была статистически достоверной. Уровни IgG-антителообразования в культурах МНК у лиц обеих групп с VZV- и ЦМВ-инфекций практически не различались. Однако уровень IgG к ВПГ в культуре МНК больных ТБ ($1,106 \pm 0,297$ ед. ОП) с субклинической формой ВПГ-инфекции существенно превышали аналогичные показатели у доноров контрольной группы ($0,285 \pm 0,048$ ед. ОП, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциативных связей между туберкулезом легких и инфекциями, вызываемыми ЦМВ и ВПГ, влияние которых на развитие и тяжесть течения туберкулеза у людей нуждается в дополнительном изучении.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, туберкулез легких, коинфекция

Association of Tuberculosis and Infections of Herpes Simplex, Varicella Zoster Viruses and Cytomegalovirus

A.S. Kazanova^{1,2} (pendelbus@gmail.com), V.F. Lavrov^{1,3}, A.V. Panteleev², I.V. Lyadova²

¹Federal State Budgetary Institution «I.I. Mechnikov's Research institute for vaccines and sera», Moscow

²Federal State Budgetary Institution «Central Tuberculosis Research Institute», Moscow

³State Budgetary Educational Institution «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract

To determine frequency of Herpes simplex (HSV), Varicella zoster viral (VZV) and Cytomegaloviral (CMV) coinfection with tuberculosis (TB) we examined 45 patients with pulmonary TB and 62 healthy donors, 25 of them were healthcare workers in tuberculosis hospital and the rest 37 had no previous contact with TB. None of the participants had vesicular rash of skin or mucosa. For diagnosis of herpes viral infection enzyme-linked immunosorbent assay for detection of HSV, VZV, CMV IgG in PBMC supernatants was performed. A significant increase in CMV (53.3%) and HSV (40%) infection in TB patients was observed comparing to healthy donors ($p < 0.05$; 19.4 and 16.1% respectively). Frequency of VZV infection in TB patients (17.8%) and healthy donors (8.1%) differed statistically insignificantly. Levels of specific IgG secretion in PBMC culture in both groups in case of VZV and CMV infections didn't differ, but in case of HSV coinfection in TB patients mean level of HSV IgG secretion (1.106 ± 0.297 OD) significantly exceeded mean level of HSV IgG in PBMC supernatants of healthy donors with asymptomatic HSV infection (0.285 ± 0.048 OD, $p < 0,05$). The obtained data give evidence of an association of pulmonary TB and herpes viral infections. Influence of these coinfections on course and morbidity of TB requires further research.

Key words: Herpes simplex virus, Varicella zoster virus, Cytomegalovirus, lung tuberculosis, coinfection

Введение

Туберкулез – тяжелое, остро или хронически протекающее заболевание, вызываемое микобак-

териями туберкулезного комплекса, – является одной из ведущих медицинских и социальных мировых проблем. Известно, что более трети населения

Земли латентно инфицировано микобактериями туберкулеза (Мбт). Ежегодно в мире регистрируется более 8,6 млн случаев туберкулеза (ТБ). Смертность от данного заболевания и его осложнений в 2012 году достигла 1,3 млн случаев [1]. Несмотря на активно проводимую этиотропную химиотерапию, туберкулезная инфекция часто приобретает затяжной, хронический характер, что актуализирует исследование иммунопатологических процессов и коморбидных факторов.

В большинстве случаев в основе патогенеза туберкулеза легких лежит прорыв первичной гранулемы и реактивация возбудителя Мбт. Как и при ряде других инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителя, это происходит вследствие снижения прессинга со стороны иммунной системы хозяина. К факторам риска развития туберкулеза относят алиментарную недостаточность, ВИЧ-инфекцию, стресс, состояние иммуносупрессии, в том числе в результате применения анти-ФНО препаратов и глюкокортикоидов [2]. Известно, что подобные состояния относят к факторам риска развития инфекций, вызываемых некоторыми патогенными агентами, включая вирусы семейства *Herpesviridae*, которыми латентно инфицирована большая часть взрослого населения Земли. Герпес-вирусные инфекции во многом имеют схожее с туберкулезом течение. Так, после первичного заражения вирусы герпеса не элиминируются из организма, а переходят в латентное состояние и пожизненно в нем персистируют. При снижении напряженности иммунитета (преимущественно его клеточного звена) происходит эндогенная реактивация вирусов, а вызываемый ими инфекционный процесс часто носит субклинический характер.

В нашем исследовании основное внимание уделялось изучению у больных туберкулезом легких коинфекций, вызываемых вирусами простого герпеса (ВПГ – *Herpes simplex virus*), вирусом ветряной оспы и опоясывающего герпеса (*Varicella zoster virus* – VZV), а также цитомегаловирусом (ЦМВ). Именно данными вирусами латентно инфицирована большая часть взрослого населения Земли (ВПГ – 60 – 90%, VZV – 99,6%, ЦМВ – 45 – 100%). Более того, показано, что при воздействии на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды, вызывающих ослабление иммунного контроля, эти вирусы достаточно часто выходят из состояния латенции и реактивируют [3 – 5].

Поскольку подавляющее большинство населения Земли к 30 – 35 годам жизни, как правило, уже инфицировано одним или даже несколькими вирусами герпеса и в крови зараженных лиц постоянно присутствуют антитела к этим патогенам, серологическая диагностика вирусного заболевания, возникшего вследствие повторного заражения вирусом или его реактивации, сопряжена с существенными трудностями. Это главным образом связано с невозможностью дифференцировки уже циркулирующих в крови анamnестических

от вновь образованных инфекционных IgG. Альтернативой традиционному серологическому методу лабораторной диагностики может стать новый модифицированный метод, в основе которого лежит определение (с помощью ИФА) противовирусных антител, но не в сыворотке или плазме крови, а в надосадочной жидкости культуры мононуклеаров, выделенных из периферической крови обследуемого. Принцип метода заключается в выделении и последующем культивировании без дополнительной антигенной стимуляции *in vitro* мононуклеаров периферической крови (МНК) человека, в состав которых входят В-лимфоциты и плазматические клетки. Эти клеточные элементы под воздействием антигенной (вирусной) стимуляции *in vivo* начинают продуцировать специфичные к данному вирусу антитела и продолжают их секрецию при культивировании *in vitro*. Данный подход был ранее предложен и успешно реализован при диагностике манифестной формы первичной ЦМВ-инфекции – инфекционного мононуклеоза. Также он показал свою эффективность и в ходе диагностики вторичной VZV-инфекции – опоясывающего герпеса [6, 7]. По своей диагностической эффективности данный метод превосходит ПЦР и традиционный ИФА (определение антител в сыворотке крови), что позволило нам применить его для детекции герпес-вирусной инфекции у больных ТБ [8, 9].

Цель данного исследования – выявление инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, вирусом *Varicella zoster* (вирусом ветряной оспы/опоясывающего герпеса), цитомегаловирусом и сравнительный анализ частоты их выявления у больных туберкулезом легких и здоровых доноров.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 45 больных с подтвержденным микробиологическими и рентгенологическими методами диагнозом «туберкулез легких», получающих противотуберкулезную химиотерапию в стационаре Центрального научного института туберкулеза. В группе больных ТБ лиц, инфицированных ВИЧ, не было. Средний возраст пациентов основной группы составил $31,3 \pm 1,4$ года. Контрольная группа состояла из 62 человек, 25 из которых находились в длительном контакте с больными туберкулезом (работники стационара) – группа «контактов», и 37 человек, не имевших контактов с больными туберкулезом, – группа «здоровых» доноров. Средний возраст обследуемых в группе контроля составил $40,3 \pm 2,2$ года. Основная и контрольная группы различий по гендерному составу не имели.

У всех членов основной и контрольной групп на момент обследования отсутствовали клинические признаки лабиального или генитального герпеса, ветряной оспы или опоясывающего герпеса, а также инфекционного мононуклеоза – то есть симптомы типичных форм инфекций, вызываемых ВПГ, VZV и ЦМВ.

Культивирование моноклеаров периферической крови. Венозную кровь получали натошак в объеме 9 мл в пробирки, содержащие гепарин. Из разведенной фосфатно-солевым буферным раствором крови на градиенте плотности $\rho = 1,077$ г/мл (Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Канада) выделяли МНК, которые перенесли в другую пробирку, разводили в фосфатно-солевым буферном растворе и осаждали центрифугированием. Далее надосадочную жидкость удаляли и клетки соответствующим образом отмывали еще 2 раза в условиях холода. Затем МНК в течение 48 ч инкубировали при 37 °С, 5% CO₂ в питательной среде RPMI-1640 с добавлением L-глутамина, 1% пенициллина/стрептомицина и 10% эмбриональной телячьей сыворотки. После инкубации клетки осаждали центрифугированием, а полученный надосадок в объеме 300 мкл разливали по микропробиркам и хранили при t –20 °С до проведения ИФА.

Иммуноферментный анализ. Определение IgG, специфичных к VZV, ВПГ и ЦМВ в культуре МНК, проводили с помощью иммуноферментных тест-систем (ИФТС) производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) – «Векто VZV – IgG», «Векто ВПГ – IgG» «Векто ЦМВ – IgG». При постановке ИФА следовали методическим рекомендациям производителей иммуноферментных тест-систем (ИФТС). Величину оптической плотности измеряли при длине волны = 450 нм на спектрофотометре Sunrise (Tecan, Швейцария). Полученные данные выражали в единицах оптической плотности (ед. ОП). В соответствии с инструкциями по применению ИФТС, содержащими соответствующие противовирусные IgG признавали образцы жидкости культуры МНК, оптическая плотность которых превышала величину критической оптической плотности для соответствующей ИФТС.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft). Параметры выражали в виде средних значений со стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). При сравнении параметров использовали непараметрические методы статистики. Статистически достоверными признавали различия средних значений при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Поскольку в нашем исследовании выделенные из крови и отмывые от иммуноглобулинов сыворотки крови МНК культивировали в среде без дополнительной антигенной стимуляции, выявление в культуральной жидкости с помощью ИФА специфичных к соответствующему вирусному агенту IgG расценивались нами как признак активации адаптивного гуморального иммунитета в организме обследуемого. В свою очередь это указывало на активно протекающую в момент обследования у данного испытуемого инфекцию, к возбудителю которой были специфичны спонтанно секреторируемые в культуре МНК антитела.

Доля лиц со спонтанной секрецией IgG к ВПГ, VZV и ЦМВ в культуре МНК в группе больных туберкулезом, а также среди здоровых доноров, в том числе находящихся в контакте с больными ТБ (работники стационара) и не имеющих соответствующего контакта с выделителями *M. tuberculosis*, отражена в таблице 1.

Необходимо отметить, что у части испытуемых в группе здоровых доноров без клинических признаков вирусной инфекции, независимо от того, находились ли они длительное время в условиях туберкулезного стационара (работники отделений) или нет, наблюдалась спонтанная секреция анти-ВПГ (16,1%), анти-VZV (8,1%) или анти-ЦМВ IgG (19,4%), что указывало на активно протекающую субклиническую герпес-вирусную инфекцию. Таким

Таблица 1.
Частота инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Varicella zoster (VZV) и цитомегаловирусом (ЦМВ) в группе больных туберкулезом легких и контрольной группе (доноры, «контакты» – находящиеся в контакте с больным туберкулезом, «здоровые» – не имеющие контакта)

Инфекция	Больные туберкулезом легких		Контрольная группа доноров					
	n = 45		Общая n = 62		«Контакты» n = 25		«Здоровые» n = 37	
	n	% ± m%	n	% ± m%	n	% ± m%	n	% ± m%
ВПГ	18	40 ± 7,4%	10	16,1 ± 4,7%*	4	16 ± 7,5% *	6	16,7 ± 6,3% *
VZV	8	17,8 ± 5,8%	5	8,1 ± 3,5%	2	8 ± 5,5%	3	8,1 ± 4,5%
ЦМВ	24	53,3 ± 7,5%	12	19,4 ± 5,1%*	5	20 ± 8,7% *	7	18,9 ± 6,5% *
VZV и/или ВПГ и/или ЦМВ	28	62,2 ± 7,4%	20	32,3 ± 6%*	9	36 ± 9,8%	11	29, ± 7,6%*
> одного вируса	18	40 ± 7,4%	7	11,3 ± 4,1%*	2	8 ± 5,5%*	5	13,5 ± 5,7%*

Примечание: *достоверные различия по сравнению с группой больных туберкулезом ($p < 0,05$).

образом, можно заключить, что субклиническая ВПГ-инфекция (ВПГИ), VZV-инфекция (VZVI) и ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) может достаточно часто встречаться даже у здоровых доноров, что согласуется с данными о субклинической ВПГИ у 19% населения, бессимптомной VZV-инфекции у 5% и бессимптомном выделении ЦМВ со слюной у 7 – 22% здоровых взрослых добровольцев [10 – 12].

Достоверно чаще, чем у здоровых доноров у больных туберкулезом легких наблюдалось развитие ВПГ- и ЦМВ-инфекций, причем превалировала ЦМВ-инфекция (у 53,3% больных, у здоровых доноров – не более чем у 20%). Следующей по частоте выявления оказалась ВПГИ, сопутствующая туберкулезу в 40% случаев, что достоверно превышало частоту ВПГИ в контрольной группе (16,1%).

Статистически значимых различий в частоте субклинической VZV-инфекции у больных туберкулезом легких (17,8%) и «здоровых» доноров обеих групп (8,1 и 8% соответственно) установить не удалось, что, вероятнее всего, было следствием небольшого числа случаев инфекции, наблюдаемой в каждой из групп (см. табл. 1). При продолжении исследования и увеличении выборки можно ожидать получения статистически значимых различий.

Высокий показатель субклинической формы вирусной инфекции среди больных ТБ, скорее всего, в большей степени является отражением угнетенного состояния их иммунной системы, чем негативного влияния окружающей среды. Так, у здоровых доноров, длительно находящихся, как и больные ТБ, в условиях данного стационара (работники отделения), частота выявления герпес-вирусных инфекций практически не отличалась от таковой у доноров, не имеющих контактов с больными ТБ.

Можно заключить, что у больных туберкулезом легких по сравнению со здоровыми донорами более чем в 2,5 раза чаще развивается ЦМВИ, в 2,5 раза чаще – ВПГИ, и в 2,2 раза чаще – субклиническая форма VZV-инфекции. Интересно отметить, что наиболее выраженное отличие, более чем в 3,5 раза, между группой здоровых доноров и больных ТБ отмечено при развитии у туберкулез-

ных больных смешанных герпес-вирусных инфекций, когда наблюдали активацию гуморального иммунитета одновременно к двум и более различным вирусам герпеса. Так, герпес-вирусная микстинфекция была диагностирована у 40% больных ТБ, в то время как у здоровых доноров подобный тип инфекции был установлен лишь в 11,3% случаев. Вероятнее всего, данный факт можно рассматривать в качестве свидетельства выраженного нарушения функциональной активности иммунитета у больных туберкулезом.

Для оценки интенсивности гуморального иммунного ответа на ВПГ, VZV и ЦМВ мы провели сравнительный анализ уровней специфичных к данным вирусам IgG в образцах культур МНК лиц обеих групп. Средние значения противовирусных IgG, секретируемых в культурах МНК больных герпес-вирусными инфекциями из разных групп, представлены в таблице 2.

При общей тенденции к несколько превалирующему среднему уровню анти-VZV и анти-ЦМВ IgG в культуре МНК больных туберкулезом статистически достоверных различий в уровне специфичных антител у здоровых доноров и больных туберкулезом обнаружено не было. При сравнении уровня секретируемых в культуре МНК анти-ВПГ IgG у больных туберкулезом легких нами была установлена достоверно более высокая, чем у лиц из контрольной группы, продукция специфичных антител. Таким образом, только при развитии ВПГ-инфекции, выраженность образования специфичных IgG у больных туберкулезом была выше, чем у здоровых доноров, что может быть связано с более высоким уровнем иммунного ответа непосредственно на ВПГ и/или, вероятно, с большей интенсивностью течения ВПГИ у больных туберкулезом легких. Полученные данные могут свидетельствовать о специфической роли ВПГ-инфекции в развитии туберкулезного процесса.

ЦМВИ, течение которой было обнаружено нами более чем у половины больных туберкулезом, требует отдельного рассмотрения, поскольку на сегодняшний день известно несколько механизмов

Таблица 2.

Средние уровни специфичных к вирусу простого герпеса (ВПГ), вирусу *Varicella zoster* (VZV) и цитомегаловирусу (ЦМВ) IgG у больных туберкулезом и представителей контрольной группы (включая находящихся в постоянном контакте с больным туберкулезом – «контактов» – и не имеющих контакта, т.н. «здоровых» доноров) с субклинической герпес-вирусной инфекцией

Средний уровень IgG-Ат специфичных к:	Больные туберкулезом n = 45	Контрольная группа доноров		
		Общая n = 62	«контакты» n = 25	«здоровые» n = 37
ВПГ, ед.ОП	1,108 ± 0,297	0,285 ± 0,048*	0,254 ± 0,053*	0,306 ± 0,075*
VZV, ед.ОП	0,681 ± 0,177	0,43 ± 0,137	0,235 ± 0,015	0,56 ± 0,203
ЦМВ, ед.ОП	0,805 ± 0,146	0,576 ± 0,12	0,533 ± 0,107	0,607 ± 0,199

Примечание: * достоверные различия по сравнению с группой больных туберкулезом $p < 0,05$.

иммуносупрессивного действия ЦМВ, во многом совпадающих с процессами, лежащими в основе иммунопатогенеза туберкулеза. Одной из наиболее тяжелых форм ЦМВИ, развивающейся преимущественно у иммунокомпрометированных лиц, является цитомегаловирусная пневмония, что подтверждает тропизм данного вируса к легочной ткани. При этом ЦМВ, как и Мбт, инфицирует макрофаги, а также дендритные клетки, которые под влиянием инфекции снижают продукцию ИЛ-12 что, может нарушать функциональную активность Th1-ответа и приводить к утяжелению туберкулезного процесса [13]. Последнее также может быть опосредовано воздействием ИЛ-10, гомолог которого синтезируют зараженные ЦМВ клетки [14]. Также известно, что персистенции Мбт в макрофагах способствует нарушение процесса апоптоза клеток, подобным антиапоптотическим действием обладают продукты ряда генов ЦМВ [15, 16]. Другим возможным механизмом развития иммуносупрессии, на фоне ЦМВИ, вероятно выступает нарушение функциональных свойств НК-клеток и снижение активности Т-клеточного ответа [17 – 19].

Таким образом, можно предположить, что ЦМВИ, сопровождающая туберкулезный процесс более чем в половине случаев, играет роль коморбидного фактора, который может негативно влиять на развитие и тяжесть заболевания тубер-

кулезом. Это, несомненно, актуализирует исследования, связанные с изучением роли вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии туберкулезной инфекции.

Выводы

1. У ряда здоровых лиц происходит субклиническая инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса (16,1%), вирусом ветряной оспы (8,1%) и цитомегаловирусом (19,4%).
2. У больных туберкулезом легких достоверно чаще, чем у здоровых доноров, наблюдается сопутствующая субклиническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (40%) и цитомегаловирусом (53,3%).
3. Достоверно чаще, чем у здоровых доноров (11,3%), течение туберкулеза легких у больных осложняется герпес-вирусными микстинфекциями (40%).
4. Если в случае субклинической ЦМВИ и VZV-инфекции, уровень секретируемых в культуре МНК специфических IgG у больных туберкулезом и здоровых доноров практически не различался, то при ВПГИ у больных туберкулезом наблюдалась достоверно большая интенсивность IgG-ответа.
5. Полученные данные указывают на ассоциацию герпес-вирусных инфекций и туберкулеза легких. ■

Литература

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO; 23 Oct. 2013. Доступно на: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html.
2. Narasimhan P., Wood J., Macintyre C.R., Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm. Med.* 2013; 2013: 828939.
3. Vendrell J.P., Segondy M., Fournier A.M., Huguet M., Reynes J., Ducos J. et al. Spontaneous in vitro secretion of antibody to cytomegalovirus (CMV) by human peripheral blood mononuclear cells: a new approach to studying the CMV-immune system interaction. *J. Infect. Dis.* 1991; 164 (1): 1 – 7.
4. Казанова А.С., Лавров В.Ф., Кузин С.Н., Эбралидзе Л.К., Ведунова С.Л., Малышев Н.А. и др. Новый метод диагностики инфекции, возникающей вследствие реактивации вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 4 (65): 57 – 62.
5. Казанова А.С., Лавров В.Ф., Кузин С.Н., Эбралидзе Л.К., Ведунова С.Л., Малышев Н.А. и др. Сравнительная оценка эффективности традиционного серологического и модифицированного метода диагностики опоясывающего герпеса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 2: 89 – 95.
6. Казанова А.С., Боровикова Е.А., Фам Х.Ф., Малышев Н.А., Русанова С.А., Кузина Л.Е. и др. Оценка значимости двойной полимеразной цепной реакции и анализа спонтанной продукции специфических антител в диагностике инфекции, возникающей вследствие реактивации вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса. Материалы конференции молодых ученых. Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН; Москва. 2013: 154 – 164.
7. Kilgore P.E., Kruszon-Moran D., Seward J.F., Jumaan A., Van Loon F.P., Forghani B. et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J. Med. Virol.* 2003; 70 (Suppl. 1): 111 – 118.
8. Smith J.S., Robinson N.J. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J. Infect. Dis.* 2002; 186 (suppl 1): 3 – 28.
9. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20 (4): 202 – 213.
10. Cannon M.J., Hyde T.B., Schmid D.S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol.* 2011; 21 (4): 240 – 255.
11. Казанова А.С., Боровикова Е.А., Лавров В.Ф., Сидоров А.В., Сирина Ю.М. Субклиническая реактивация вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая у здоровых доноров. *Медицинский академический журнал. Приложение*. 2012: 323 – 325.
12. Furuta Y., Fukuda S., Chida E., Takasu T., Ohtani F., Inuyama Y. et al. Reactivation of *Herpes simplex virus* type 1 in patients with Bell's palsy. *J. Med. Virol.* 1998; 54 (3): 162 – 166.
13. R Ile A., Olweus J. Dendritic cells in cytomegalovirus infection: viral evasion and host countermeasures. *APMIS*. 2009; 117 (5 – 6): 413 – 426.
14. McNab F.W., Ewbank J., Howes A., Moreira-Teixeira L., Martirosyan A., Ghilardi N. et al. Type I IFN induces IL-10 Production in an IL-27-independent manner and blocks responsiveness to IFN- γ for production of IL-12 and bacterial killing in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *J. Immunol.* 2014 Sep 3. pii: 1401088.
15. Wang Q., Liu S., Tang Y., Liu Q., Yao Y. MPT64 protein from *Mycobacterium tuberculosis* inhibits apoptosis of macrophages through NF- κ B-miRNA21-Bcl-2 pathway. *PLoS One*. 2014 Jul 7; 9 (7): e100949.
16. Castillo J.P., Kowalik T.F. HCMV infection: modulating the cell cycle and cell death. *Int. Rev. Immunol.* 2004 Jan-Apr; 23 (1 – 2): 113 – 139.
17. Cosman D., M Ilberg J., Sutherland C.L., Chin W., Armitage R., Fanslow W. et al. ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor. *Immunity*. 2001; 14 (2): 123 – 133.
18. Cebulla C.M., Miller D.M., Zhang Y., Rahill B.M., Zimmerman P., Robinson J.M. et al. Human cytomegalovirus disrupts constitutive MHC class II expression. *J. Immunol.* 2002; 169 (1): 167 – 176.
19. Senechal B., Boruchov A.M., Reagan J.L., Hart D.N., Young J.W. Infection of mature monocyte-derived dendritic cells with human cytomegalovirus inhibits stimulation of T-cell proliferation via the release of soluble CD83. *Blood*. 2004; 103 (11): 4207 – 415.

References

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO; 23 Oct 2013. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html.
2. Narasimhan P., Wood J., Macintyre C.R., Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm. Med.* 2013; 2013: 828939.
3. Vendrell J.P., Segondy M., Fournier A.M., Huguet M., Reynes J., Ducos J. et al. Spontaneous in vitro secretion of antibody to cytomegalovirus (CMV) by human peripheral blood mononuclear cells: a new approach to studying the CMV-immune system interaction. *J. Infect. Dis.* 1991; 164 (1): 1 – 7.
4. Kazanova A.S., Lavrov V.F., Kuzin S.N., Ebralidze L.K., Vedunova S.L., Malyshev N.A. et al. A new method for diagnosis of infection that occurs due to reactivation of *Varicella zoster virus*. *Epidemiology & Vaccinal Prevention.* 2012; 4 (65): 57 – 62 (In Russian).
5. Kazanova A.S., Lavrov V.F., Kuzin S.N., Ebralidze L.K., Vedunova S.L., Malyshev N.A. et al. Comparative evaluation of effectiveness of traditional serologic and modified methods of herpes zoster laboratory diagnostics. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2013; 2: 83 – 90 (In Russian).
6. Kazanova A.S., Borovikova E.A., Fam H.F., Malyshev N.A., Rusanova S.A., Kusina L.E. et al. Evaluation of effectiveness of double-nested PCR and analysis of spontaneous specific antibodies production in diagnosis of infection that occurs due to *Varicella zoster virus* reactivation. *Proceedings of the Conference of young scientists. I.I. Mechnikov's Scientific Research Institute for Vaccines and Sera RAMS. Moscow.* 2013: 154 – 164 (In Russian).
7. Kilgore P.E., Kruszon-Moran D., Seward J.F., Jumaan A., Van Loon F.P., Forghani B. et al. *Varicella* in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J. Med. Virol.* 2003; 70 (Suppl. 1): 111 – 118.
8. Smith J.S., Robinson N.J. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J. Infect. Dis.* 2002; 186 (suppl 1): 3 – 28.
9. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20 (4): 202 – 213.
10. Cannon M.J., Hyde T.B., Schmid D.S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol.* 2011; 21 (4): 240 – 255.
11. Kazanova A.S., Borovikova E.A., Lavrov V.F., Sidorov A.V., Silina Yu.M. Subclinical *Varicella zoster virus* reactivation in healthy donors. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal.* 2012. Suppl. 323 – 325 (In Russian).
12. Furuta Y., Fukuda S., Chida E., Takasu T., Ohtani F., Inuyama Y. et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J. Med. Virol.* 1998; 54 (3): 162 – 166.
13. Rille A., Olweus J. Dendritic cells in cytomegalovirus infection: viral evasion and host countermeasures. *APMIS.* 2009; 117 (5 – 6): 413 – 426.
14. McNab F.W., Ewbank J., Howes A., Moreira-Teixeira L., Martirosyan A., Ghilardi N. et al. Type I IFN Induces IL-10 Production in an IL-27-Independent Manner and Blocks Responsiveness to IFN- γ for Production of IL-12 and Bacterial Killing in Mycobacterium tuberculosis-Infected Macrophages. *J. Immunol.* 2014 Sep 3. pii: 1401088.
15. Wang Q., Liu S., Tang Y., Liu Q., Yao Y. MPT64 protein from Mycobacterium tuberculosis inhibits apoptosis of macrophages through NF- κ B-miRNA21-Bcl-2 pathway. *PLoS One.* 2014 Jul 7; 9 (7): e100949.
16. Castillo J.P., Kowalik T.F. HCMV infection: modulating the cell cycle and cell death. *Int. Rev. Immunol.* 2004 Jan. – Apr.; 23 (1 – 2): 113 – 139.
17. Cosman D., Milberg J., Sutherland C.L., Chin W., Armitage R., Fanslow W. et al. ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor. *Immunity.* 2001; 14 (2): 123 – 133.
18. Cebulla C.M., Miller D.M., Zhang Y., Rahill B.M., Zimmerman P., Robinson J.M. et al. Human cytomegalovirus disrupts constitutive MHC class II expression. *J. Immunol.* 2002; 169 (1): 167 – 176.
19. Senechal B., Boruchov A.M., Reagan J.L., Hart D.N., Young J.W. Infection of mature monocyte-derived dendritic cells with human cytomegalovirus inhibits stimulation of T-cell proliferation via the release of soluble CD83. *Blood.* 2004; 103 (11): 4207 – 415.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Госпитализация при ветряной оспе и опоясывающем герпесе до и после однодозной схемы вакцинации против ветряной оспы в Австралии: экологическое исследование.

Резюме статьи A.E. Heywood, H. Wang, K.K Macartneyb, P. McIntyreb «*Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study*»

Цель. Изучить тенденции в госпитализации при ветряной оспе и опоясывающем герпесе (ОГ) до и после финансирования в рамках Национальной программы иммунизации по однодозовой схеме вакцинации против ветряной оспы в Австралии.

Методы. Данные об охвате вакцинацией против ветряной оспы детей, родившихся с 2001 по 2009 год, были получены из Австралийского реестра иммунизации детей. Основные или иные кодированные сведения о госпитализации из-за ветряной оспы и ОГ были взяты из национальной базы данных о заболеваемости с 1998 по 2010 год. Была проведена оценка тенденций в сфере госпитализации представителей разных возрастных групп и лиц с разным статусом принадлежности к коренному населению. Соотношения коэффициентов заболеваемости (СКЗ) были рассчитаны для периодов до и после выделения финансирования в рамках программы иммунизации.

Результаты. В первый год реализации финансируемой программы иммунизации охват вакцинацией против ветряной оспы достиг 75% среди детей в возрасте 24 месяцев и более 80% – в возрасте 60 месяцев. По сравнению с довакцинальным периодом показатель госпитализации при ветряной оспе в период реализации финансируемой программы был значительно ниже для возрастных групп в

возрасте до 40 лет; при этом наибольшее снижение показателя выявлено у детей в возрасте 18 – 59 месяцев (СКЗ: 0,25; 95% ДИ: 0,22 – 0,29). У детей коренных народов отмечался более высокий уровень госпитализации из-за ветряной оспы по сравнению с детьми некоренного населения до проведения вакцинации (СКЗ: 1,9; 95% ДИ: 1,4 – 2,7), но впоследствии был достигнут паритет (СКЗ: 1,1; 95% ДИ: 0,7 – 1,6). Нормализованный с учетом возраста показатель госпитализации с диагнозом «ОГ» снизился между указанными периодами (СКЗ: 0,95; 95% ДИ: 0,92 – 0,97).

Вывод. Быстрое достижение высокого уровня охвата прививками против ветряной оспы привело к снижению показателя госпитализаций не только в целевой возрастной группе, особенно в группе детей коренных народов, но и в нецелевых возрастных группах без увлечения числа госпитализаций из-за ОГ. Это указывает на то, что высокий охват однодозной вакциной против ветряной оспы может оказывать существенное положительное влияние на противодействие этому тяжелому заболеванию.

Источник: *Bull World Health Organ.* 2014; 92: 593 – 604. Doi: 10.2471/BLT.13.132142