

- Siwecka M.A. et al. NTPase/helicase of Flaviviridae: inhibitors and inhibition of the enzyme. *Acta Biochim. Pol.* 2002; 49 (3): 597–614.
14. Morozova O.V., Safronov I.V., Bahvalova V.N., Dobrikov M.I. Affinity labelling of the tick-borne encephalitis virus RNA replicase proteins by 4-N-exo-base-substituted photoreactive CTP analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998; 8 (7): 787–92.
 15. Morozova O.V., Safronov I.V. Viral protein functions study by affinity modification. *Mini Rev. Med. Chem.* 2001; 1 (3): 283–91.
 16. Thomas D.B. *Viruses and the cellular immune response*. New York, Basel, Hong Kong; 1993.
 17. Ploss A., Dubuisson J. New advances in the molecular biology of hepatitis C virus infection: towards the identification of new targets. *Gut.* 2012; 61: 25–35.
 18. Büchler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012; 32 (Suppl. 1): 9–16.
 19. Schaeffer E.A., Chung R.T. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology.* 2012; 142 (6): 1340–50.
 20. Chopp S., Vanderwall R., Hult A., Klepser M. Simeprevir and sofosbuvir for treatment of hepatitis C infection. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2015; 72 (17): 1445–55.
 21. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., Fried M.W., Radu M., Rafalsky V.V. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 384 (9941): 403–13.
 22. Guedj J., Pang P.S., Denning J., Rodriguez-Torres M., Lawitz E., Symonds W., Perelson A.S. Analysis of hepatitis C viral kinetics during administration of two nucleotide analogues: sofosbuvir (GS-7977) and GS-0938. *Antivir. Ther.* 2014; 19 (2): 211–20.
 23. Liu M., Tuttle M., Gao M., Lemm J.A. Potency and resistance analysis of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor BMS-791325 on all major genotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (12): 7416–23.
 24. Wang C., Sun J.H., O'Boyle D.R. 2nd, Nower P., Valera L., Roberts S. et al. Persistence of resistant variants in hepatitis C virus-infected patients treated with the NS5A replication complex inhibitor daclatasvir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (5): 2054–65.
 25. Salloum S., Tai A.W. Treating hepatitis C infection by targeting the host. *Transl. Res.* 2012; 159 (6): 421–9.
 26. Stahla-Beek H.J., April D.G., Saedi B.J., Hannah A.M., Keenan S.M., Geiss B.J. Identification of a novel antiviral inhibitor of the flavivirus guanylyltransferase enzyme. *J. Virol.* 2012; 86 (16): 8730–9.
 27. Peiris J.S., Porterfield J.S. Antibody-mediated enhancement of flavivirus replication in macrophage cell lines. *Nature.* 1979; 282 (5738): 509–11.
 28. Phillipotts R.J., Stephenson J.R., Porterfield J.S. Antibody-dependent enhancement of tick-borne encephalitis virus infectivity. *J. Gen. Virol.* 1985; 66 (8): 1831–7.
 29. Barinskiy I.F., Lazarenko A.A., Alimbarova L.M., Davydova A.A. Efficacy of combined use of immunomodulators and vaccines in the tick-borne encephalitis in the experiment. *Voprosy virusologii.* 2011; 56 (4): 45–7. (in Russian)
 30. Kampmann T., Yennamalli R., Campbell P., Stoermer M.J., Fairlie D.P., Kobe B. et al. In silico screening of small molecule libraries using the dengue virus envelope E protein has identified compounds with antiviral activity against multiple flaviviruses. *Antiviral Res.* 2009; 84 (3): 234–41.

Поступила 21.11.13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.371:578.8911.03:616.36-002-022-06:616.241.015.46

Костинов М.П.¹, Чикина Е.Ю.¹, Кулакова Н.А.¹, Борисова В.Н.², Магаршак О.О.¹

Эффективность вакцинации против гепатита В у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности коррекции иммунного ответа

¹ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва; ²ЗАО «Комбиотех», 117871, г. Москва

Проблема вакцинации против гепатита В пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) весьма актуальна, поскольку в настоящее время недостаточно изучены процессы формирования поствакцинального иммунитета, особенно при комбинированном введении вакцин и иммунокорректирующих препаратов, а также вопросы безопасности вакцинации и ее влияния на течение ХОБЛ. В связи с этим целью работы явилась оценка эффективности вакцинации против гепатита В пациентов, страдающих ХОБЛ, и возможности коррекции иммунного ответа препаратом Аффинолейкин. Было обследовано 59 больных ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения в возрасте от 35 до 65 лет, которым вводили вакцину против гепатита В (ЗАО «Комбиотех») по схеме 0–1–6 мес, у 25 из них вакцинация сочеталась с применением иммунокорректирующего препарата Аффинолейкин. Группу сравнения составили 34 здоровых человека, вакцинированные по аналогичной схеме. Вакцинация не сопровождалась ухудшением течения заболевания и развитием необычных реакций. Выявлены особенности поствакцинального иммунного ответа: после первого введения вакцины 70% пациентов с ХОБЛ в отличие от здоровых лиц были серонегативными, за исключением больных, которым дополнительно вводили Аффинолейкин. После второй вакцинации у 41% пациентов уровень антител был ниже защитного при 100% сероконверсии у больных, получавших Аффинолейкин. Введение третьей дозы вакцины привело к быстрому и значительному нарастанию уровня антител в основном в высоких концентрациях при 100% сероконверсии у всех пациентов в течение 6 мес. Сочетанное применение вакцины против гепатита В и Аффинолейкина у больных ХОБЛ приводит к достоверному снижению частоты рецидивов заболевания и улучшению показателей функции внешнего дыхания в течение года.

Ключевые слова: вакцинация; хроническая обструктивная болезнь легких; гепатит В; Аффинолейкин.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60 (6): 9–14.

Для корреспонденции: Чикина Елена Юрьевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. аллергодиагностики; e-mail: gelo.68@mail.ru

Anti-hepatitis B vaccination and postvaccinal immunity stimulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia; ²Kombiotekh, Ltd., 117871, Moscow, Russia

The problem of the anti-hepatitis B vaccination of patients with chronic obstructive lung disease (COPD) was discussed due to the lack of studies concerning the developing of the postvaccinal immunity, especially when vaccination is combined with the immunomodulating treatment. The data on the vaccination safety and its influence on the clinical course of COPD are also insufficient. Therefore, in this work we investigated the efficiency of the antihepatitis B vaccination in adults with chronic obstructive pulmonary disease under the treatment with the immunomodulating Affinoleikin drug. A total of 93 patients were tested including 59 patients with severe and moderate COPD (aged from 35 to 65 years). 34 of these 59 patients were vaccinated against hepatitis B (Kombiotekh) according to 0-1-6 month scheme, and 25 of them were vaccinated against hepatitis B during the treatment with Affinoleikin. The control group consisted of 34 healthy patients. Our study demonstrated good tolerance and high immune efficiency of the anti-hepatitis B vaccine.

However, after the first vaccination the level of HBs-AT was below protective level in patients with COPD compared to healthy patients. Also, 64 to 70 % of patients with COPD were seronegative excluding the patients receiving the Affinoleikin treatment, whose antibody titer was protective after the first vaccine dose, but did not reach the level typical of healthy patients.

After the second vaccination we detected low and medium protective antibody levels in 58.9% of patients from the 1st group, whereas 41% were seronegative. Introduction of the third vaccine dose led to fast and significant increase in the antibody level mainly in high concentrations with 100% seroconversion in all patients. Combined antihepatitis B vaccination and Affinoleikin treatment in patients with COPD leads to faster biosynthesis of HBs-AT in protective concentrations and decrease of seronegative response, but it has no effect on frequency and type of general and local postvaccinal response.

Key words: vaccination; chronic obstructive lung disease (COPD); hepatitis B; Affinoleikin.

Received 29.05.14

For correspondence: Elena Chikina, MD, PhD; e-mail: gelo.68@mail.ru
Citation: Voprosy virusologii. 2015; 60(6): 9–14. (In Russ.)

По оценке экспертов ВОЗ, около 2 млрд людей в мире инфицированы вирусом гепатита В, около 400 млн человек больны [1, 2]. В России заболеваемость вирусным гепатитом В (ВГВ) в последние годы составляет от 8,56 до 35 на 100 тыс. населения с явной тенденцией к повышению особенно среди лиц 15–30 лет [3, 4]. Высокий риск развития тяжелых и хронических форм осложненных, таких как цирроз и первичный рак печени, а также высокая смертность от терминального поражения печени (15%) позволяют считать ВГВ самым распространенным и опасным инфекционным заболеванием печени.

Поскольку до сих пор не существует специфического лечения данного заболевания, наиболее эффективным средством предупреждения возникновения и распространения ВГВ является вакцинация [5]. Несмотря на определенные практические достижения в профилактике гепатита В, остаются открытыми вопросы вакцинопрофилактики детей и взрослых, страдающих различными хроническими заболеваниями. Так, не изучены многие аспекты вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

ХОБЛ является одним из наиболее распространенных патологических состояний во всем мире и характеризуется высокой инвалидизацией и смертностью. По официальным данным Министерства здравоохранения РФ, в России зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ, однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн. [6, 7]. Проблема вакцинации пациентов с ХОБЛ требует дальнейшего изучения, поскольку в современной литературе мало данных о качестве формирующегося поствакцинального иммунитета, особенно при комбинированном введении вакцин, а также о безопасности вакцинации и ее влиянии на течение заболевания.

Другой проблемой является наличие вторичной иммунной недостаточности у больных ХОБЛ, включающей как нарушение факторов местной защиты, так и изменения, затрагивающие клеточное и гуморальное звено иммунитета. Частые бактериальные и вирусные инфекции,

а также длительная иммуносупрессивная терапия усугубляют иммунные нарушения [6, 8, 9]. Вакцинация таких больных приводит к выработке специфических антител, однако их уровень ниже, чем у практически здоровых лиц, а у определенной части даже могут не обнаруживаться защитные титры антител. Поэтому введение иммунокорректоров в сочетании с вакцинами приводит к снижению частоты присоединения интеркуррентных заболеваний и созданию условий, способствующих продукции специфических антител [10–12].

В связи с этим целью исследования явилась оценка эффективности вакцинации против гепатита В взрослых, страдающих ХОБЛ, и возможности коррекции иммунного ответа.

Материалы и методы

Исследование проводилось в лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» и на базе пульмонологического отделения ГКБ № 57. В соответствии с целью и поставленными задачами было обследовано 93 человека, из них 59 больных ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения в возрасте от 35 до 65 лет. В зависимости от схемы вакцинации были сформированы 2 группы: I группа – 34 пациента, которым вводили вакцину против гепатита В (ЗАО «Комбиотех») по схеме 0–1–6 мес, II группа – 25 больных ХОБЛ, у которых вакцинация по аналогичной схеме сочеталась с применением препарата Аффинолеикин. Группу сравнения составили 34 здоровых реципиента, привитых только вакциной против гепатита В по той же схеме.

Вакцинацию проводили на фоне ремиссии при выписке из стационара, а также в амбулаторных условиях. Во время вакцинации заболевание контролировалось базисной терапией, включающей применение ингаляционных кортикостероидов и бронхолитиков в соответствии со стандартами лечения ХОБЛ.

Для вакцинации использовали рекомбинантную дрожжевую вакцину против гепатита В производства ЗАО «Комбиотех», которая представляет собой сорби-

Частота обострений и развития острых респираторных инфекций (ОРИ) у больных ХОБЛ в течение года до и после вакцинации против гепатита В

Группа	Частота обострений ХОБЛ в течение 12 мес		Частота развития ОРИ в течение 12 мес	
	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
I (n = 34)	2,63±0,24	2,63±0,16	1,88±0,15	1,92±0,15
II (n = 25)	2,5±0,23	1,63±0,12*	1,96±0,16	1,4±0,12**

Примечание. * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$ – различия с исходными данными.

рованный на гидроксиде алюминия белок (HBsAg), синтезированный рекомбинантным штаммом дрожжей и содержащий антигенные детерминанты поверхностного антигена вируса гепатита В [13]. В 1 мл препарата содержится 20 мкг HBsAg, 0,5 мг алюминия гидроксида и не содержится консерванта.

В соответствии с инструкцией по применению препарата вакцину против гепатита В вводили внутримышечно в дельтовидную мышцу в дозе 1 мл. Пациентам II группы при каждом введении вакцинного препарата дополнительно однократно вводили Аффинолейкин подкожно в плечо другой руки в дозе 2 Ед, разведенный в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида для инъекций [14]. Иммуномодулирующий препарат Аффинолейкин производства ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России представляет собой комплекс низкомолекулярных белков, выделенных из мембран лейкоцитов человека и лиофилизированных с глицерином (5,4 мг в ампуле).

Иммунологическую эффективность вакцинации оценивали на основании определения содержания антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» в соответствии с прилагаемой инструкцией. Забор крови осуществляли до вакцинации и через 1, 2, 6, 7 и 12 мес после первого введения вакцины. В качестве защитного титра рассматривали концентрацию анти-HBs 10 МЕ/л, уровень анти-HBs классифицировали как низкий при 10–100 мМЕ/мл, средний – 101–1000 мМЕ/мл и высокий – более 1000 мМЕ/мл.

Переносимость вакцины против гепатита В изучали среди привитых по частоте возникновения, выраженности и продолжительности системных (общих) и местных реакций на каждое введение препарата в течение 30 мин и далее в течение 5 дней после вакцинации путем опроса и осмотра пациента.

Для оценки влияния вакцинации на течение ХОБЛ проведен сравнительный анализ частоты обострений и респираторных инфекций, а также основных показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в течение года до и после вакцинации. Частоту обострений ХОБЛ и респираторных инфекций за год, предшествующий вакцинации, изучали по данным медицинской документации. Частоту обострений ХОБЛ контролировали ежемесячно в течение года от момента введения первой дозы вакцины. Вентиляционную функцию легких изучали с помощью спирометра «Спиро С-100» (Россия). Исследуемые величины выражали в процентах к должным, что значительно упрощает сравнение различных групп пациентов, исключая необходимость стандартизации по возрасту, полу, массе тела, росту. Исследования ФВД проводились в первой половине дня не ранее чем через 4 ч после приема пищи. Основными оцениваемыми параметрами являлись форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁/ФЖЕЛ) – модифицированная проба Тиффно.

Результаты и обсуждение

Системные поствакцинальные реакции отмечались только после введения первой дозы вакцины и составили 1,7% (у 1 пациента II группы в виде общего недомогания), что сопоставимо с результатами в контрольной группе (2,9%). При этом в I группе не было отмечено развития системных реакций. При введении последующих доз вакцин развития реакций не зарегистрировано.

Местные реакции в виде гиперемии, болезненности в месте введения вакцины и отека до 2 см в диаметре в поствакцинальном периоде возникли лишь при введении

первой дозы и выявлены у 4 (6,8%) больных ХОБЛ: у 3 (5,1%) пациентов I группы и у 1 (1,7%) пациента II группы. В группе сравнения аналогичные местные реакции зарегистрированы у 3 (8,8%) человек. Все реакции оценивали как легкие, они самостоятельно купировались в течение 48 ч.

Следовательно, поствакцинальный период протекал благоприятно без развития нежелательных явлений как у здоровых, так и у больных ХОБЛ, привитых вакциной против гепатита В. Все поствакцинальные реакции не требовали лечения, купировались самостоятельно в течение 1–2 дней.

В соответствии с поставленными задачами была проведена оценка влияния вакцинации против гепатита В на течение основного заболевания, для чего контролировали частоту респираторных инфекций и обострений ХОБЛ в течение года (табл. 1).

У пациентов I группы частота обострений ХОБЛ и присоединения респираторных инфекций за год, предшествующий вакцинации, достоверно не отличалась от аналогичных показателей в течение года после вакцинации.

У больных ХОБЛ II группы после вакцинации количество обострений снизилось с 2,5±0,23 до 1,63±0,12 в год ($p < 0,01$). При этом через 12 мес после вакцинации против гепатита В в сочетании с Аффинолейкином у пациентов регистрировали более низкое число обострений заболевания по сравнению с больными I группы ($p < 0,01$).

Анализ полученных данных показал, что количество ОРИ у пациентов II группы снизилось с 1,96±0,16 до 1,4±0,12 в год ($p < 0,05$), к тому же число ОРИ в течение года после вакцинации во II группе исследования было ниже, чем у больных I группы ($p < 0,05$).

Для оценки влияния вакцинации против гепатита В на течение заболевания было проведено измерение основных показателей вентиляционной способности легких у больных ХОБЛ до и через 12 мес после вакцинации (табл. 2).

При статистическом анализе данных установлено, что абсолютные и относительные показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁ и индекса Тиффно у больных I группы достоверно не отличаются от исходных значений и составляют 2474,71±85,04 мл, или 65,67±3,11%, 1658,19±55,24 мл, или 58,43±2,17%, и 54,4±2,13% соответственно.

Спустя 12 мес после вакцинации у пациентов II группы ФЖЕЛ составила 2490,02±100,8 мл (62,67±3,7%), что достоверно больше, чем исходная ФЖЕЛ. У пациентов II группы с ХОБЛ через 12 мес после вакцинации против гепатита В в сочетании с Аффинолейкином также наблюдалось увеличение как абсолютного, так и относительного показателя ОФВ₁, что составило 1969,06±25,7мл, или 73,73±1,75%. В результате исследования было выявлено, что спустя 12 мес после начала

Показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁ и индекса Тиффно у пациентов с ХОБЛ через 12 мес после вакцинации против гепатита В

Группа	ФЖЕЛ		ОФВ ₁		Индекс Тиффно, %	
	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
I (n = 34)	2481,97±86,0 мл 65,99±3,12%	2474,71±85,0 мл 65,67±3,1%	1652,12±57,2 мл 59,1±2,5%	1658,19±55,2 мл 58,43±2,17%	54,6±2,3	54,4±2,1
II (n = 25)	2417,5±98,3 мл 60,91±3,61%	2490±100,8 мл* 62,67±3,7%*	1568,94±65,6 мл 54,28±2,82%	1612,6±71,1 мл** 58,51±3,13%**	50,6±2,6	53,4±3,0*

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – различия с исходными данными.

наблюдения индекс Тиффно был выше у пациентов II группы – $53,37 \pm 3,01\%$ ($p < 0,001$).

В соответствии с поставленными задачами нами была изучена иммунологическая эффективность вакцины против гепатита В у пациентов с ХОБЛ, для чего определяли концентрацию антител в сыворотке крови к HBsAg (табл. 3).

У больных ХОБЛ до начала исследования содержание антител IgG к HBsAg в сыворотке крови выявлялось в пределах от $3,4 \pm 0,32$ до $4,2 \pm 0,37$ мМЕ/мл, т. е. достоверных различий между группами, а также по сравнению со здоровыми лицами не обнаружено.

По данным серологического обследования через 1 мес после первой вакцинации пациенты с ХОБЛ I группы имели уровень антител к HBsAg ниже протективного – $9,59 \pm 0,92$ мМЕ/мл, при этом серонегативными были 70,6% больных, а протективный уровень анти-HBs низкой концентрации отмечен у 29,4% (табл. 4).

У пациентов II группы через 1 мес после введения первой дозы вакцины отмечалось нарастание концентрации антител до $123,3 \pm 31,7$ мМЕ/мл, что выше ($p < 0,001$), чем в I группе, но ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц ($143,3 \pm 54,91$ мМЕ/мл). Среди больных ХОБЛ II группы содержание специфических антител ниже защитного уровня наблюдалось у 31%, тогда как серопозитивными были 69% пациентов. Из них у 31% концентрация анти-HBs была низкой, а у 38% зарегистрированы средние значения содержания антител. Доля серонегативных лиц в I группе была выше, чем во II и контрольной группах ($p < 0,05$).

Через 1 мес после второго введения вакцины у всех больных ХОБЛ регистрировался защитный уровень HBs-антител, однако содержание специфических антител в I группе было ниже, чем во II группе и у здоровых лиц, и составило $95,2 \pm 14,2$ мМЕ/мл. Концентрация антител во II группе составила $427,4 \pm 74,8$ мМЕ/мл, что ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц ($630,5 \pm 147,8$ мМЕ/мл).

Число серонегативных пациентов через 1 мес после второй вакцинации снизилось и составило в I группе 41,1%, во II – 14,1%. Процент серонегативных пациентов в I группе был выше, чем среди здоровых лиц (12,7)

и пациентов II группы. Не было выявлено различий между этими показателями во II и контрольной группах ($p > 0,05$).

После второй вакцинации против гепатита В среди серопозитивных пациентов I группы защитный уровень анти-HBs низкой концентрации регистрировался у 44,1% больных, а средней концентрации – у 14,8%, что достоверно выше, чем во II и контрольной группах соответственно. Среди пациентов II группы низкая концентрация антител обнаружена у 14%, средняя – у 64%, высокая (более 1000 мМЕ/мл) – у 8,9% пациентов. Процент лиц с высоким и средним уровнем защитных антител во II группе больных ХОБЛ достоверно выше ($p < 0,01$), чем в I группе.

Введение третьей дозы вакцины привело к значительному нарастанию концентрации HBs-антител у больных ХОБЛ. Так, спустя месяц после третьей вакцинации титр антител в I группе составил $3551,47 \pm 584,15$ мМЕ/мл, во II группе – $4042,32 \pm 541,2$ мМЕ/мл при 100% сероконверсии во всех группах исследования. Большинство пациентов имели высокий уровень антител: в I группе 70,5%, во II – 75% ($p > 0,05$), при этом лишь 1 (2,9%) пациент из I группы имел низкий защитный титр антител. Эти данные сопоставимы с результатами, полученными при обследовании контрольной группы спустя месяц после третьей вакцинации.

Через 6 мес после законченной вакцинации выявлено некоторое снижение концентрации специфических антител у больных ХОБЛ, однако титр антител оставался на достаточно высоком протективном уровне. Так, в I группе концентрация антител равнялась $1953,27 \pm 284,23$ мМЕ/мл, во II – $2986,1 \pm 212,4$ мМЕ/мл и в контрольной группе – $2845,0 \pm 421,76$ мМЕ/мл при 100% уровне сероконверсии.

Среди серопозитивных лиц зарегистрирован защитный уровень антител средней и высокой концентрации, пациентов с низким защитным титром спустя 6 мес после введения третьей дозы вакцины не было, в I группе концентрация антител на уровне 101–1000 мМЕ/мл выявлена у 29,4%, во II – у 28% пациентов. Высокий уровень HBs-антител отмечен у большинства больных ХОБЛ, что составило от 57,1 до 72%.

Таблица 3

Динамика содержания IgG к HBsAg у больных ХОБЛ и здоровых лиц до и после вакцинации против гепатита В (в мМЕ/мл)

Группа	До вакцинации	Через 1 мес после V1	Через 1 мес после V2	Через 1 мес после V3	Через 6 мес после V3
I (n = 34)	$3,5 \pm 0,32$	$9,59 \pm 0,92^{**}$	$95,2 \pm 14,2^{***}$	$3551,5 \pm 584,2^{***}$	$1953,3 \pm 284,2^{***}$
II (n = 25)	$4,20 \pm 0,37$	$123,3 \pm 31,7^{***}$	$427,4 \pm 74,8^{*,***}$	$4042,3 \pm 541,2^{***}$	$2986,1 \pm 212,4^{***}$
Контроль (n = 34)	$3,4 \pm 0,33$	$143,3 \pm 54,9^{***}$	$630,5 \pm 147,8^{***}$	$3278,6 \pm 568,9^{***}$	$2845,0 \pm 421,8^{***}$

Примечание. * – $p < 0,001$ – различия с показателями у здоровых лиц; ** – $p < 0,05$, *** – $p < 0,0001$ – различия с исходными данными. Здесь и в табл. 4: V1 – первая вакцинация; V2 – вторая вакцинация; V3 – третья вакцинация.

В результате исследования у больных ХОБЛ 35–65 лет с тяжелым и среднетяжелым течением при вакцинации против гепатита В было установлено, что частота и характер поствакцинальных реакций не отличались от таковых у здоровых лиц. Это свидетельствует о хорошей переносимости пациентами с ХОБЛ вакцинации против гепатита В с использованием рекомбинант-

Таблица 4

Соотношение серонегативных и серопозитивных лиц, вакцинированных против гепатита В

Группа	Срок наблюдения	Серонегативные, %	С анти-НВs 10–100 мМЕ/мл, %	С анти-НВs 101–1000 мМЕ/мл, %	С анти-НВs выше 1000 мМЕ/мл, %
I	1 мес после V1	70,6	29,4	0	0
	1 мес после V2	41,1	44,1	14,8	0
	1 мес после V3	0	2,9	17,6	70,5
	6 мес после V3	0	2,9	29,4	67,7
II	1 мес после V1	31,0	31,0	38,0	0
	1 мес после V2	14,1	14,0	64,0	8,9
	1 мес после V3	0	0	25,0	75,0
	6 мес после V3	0	0	28,0	72,0
Контрольная	1 мес после V1	23,5	29,4	47,1	0
	1 мес после V2	12,7	16,8	52,9	17,6
	1 мес после V3	0	0	21,3	78,7
	6 мес после V3	0	0	30,2	69,8

ной дрожжевой вакцины производства ЗАО “Комбиотех”. Введение в схему иммунизации Аффинолейкина не приводит к развитию нежелательных поствакцинальных явлений и не имеет отличий в частоте и характере системных и местных постпрививочных реакций от группы без лекарственной поддержки.

В ходе исследования обнаружено, что иммунизация больных ХОБЛ вакциной против гепатита В без использования иммуномодулирующих средств не влияет на количество ОРИ и частоту обострений основного заболевания. Анализ полученных данных показал, что у пациентов II группы с ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения, которые одновременно с вакциной против гепатита В получали препарат Аффинолейкин, отмечалось достоверное снижение числа обострений основного заболевания с $2,5 \pm 0,23$ до $1,63 \pm 0,12$ случая в год ($p < 0,01$) и ОРИ с $1,96 \pm 0,16$ до $1,4 \pm 0,12$ случая в год ($p < 0,05$) в течение года после вакцинации. При этом наблюдалось достоверное снижение числа обострений и ОРИ по сравнению как с исходными данными, так и с показателями у пациентов I группы.

В результате изучения основных показателей вентилиционной способности легких, таких как ФЖЕЛ, ОФВ, и индекс Тиффно, до начала исследования и спустя 12 мес после вакцинации у больных ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения установлено, что проведение вакцинации против гепатита В не оказывает негативного влияния на функциональное состояние органов дыхания, а именно: основные показатели ФВД не изменяются. Применение иммуномодулирующего препарата Аффинолейкин в сочетании с вакциной против гепатита В приводит к улучшению всех основных показателей вентилиционной способности легких в течение года как следствие снижения числа респираторных инфекций и увеличения длительности периода ремиссии.

Проанализировав динамику содержания анти-НВs в сыворотке крови исследуемых до и после вакцинации, можно сделать вывод, что процесс формирования специфического иммунного ответа у больных ХОБЛ на вакцину против гепатита В имеет ряд особенностей. Во-первых, у пациентов с ХОБЛ в отличие от здоровых лиц после первого введения вакцины уровень анти-НВs оставался ниже протективного, в I группе через 1 мес после введения первой дозы препарата серопозитивными стали только 29,4% пациентов.

При этом титры анти-НВs зарегистрированы в пределах низких концентраций, что существенно отличалось от картины у здоровых лиц, у которых сероконверсию наблюдали в 76,5% случаев; у 47,1% привитых титры антител достигали средних значений.

Исключение составляют больные ХОБЛ, которым вместе с вакциной вводили Аффинолейкин, титр антител у них был защитным уже после введения первой дозы вакцины, но не достигал значений, наблюдаемых у здоровых лиц.

Во-вторых, защитный титр антител на низком и среднем уровне (от $50,6 \pm 1,1$ до $95,2 \pm 14,2$ и $630,5 \pm 147,8$ соответственно; $p < 0,05$) регистрировался после второй вакцинации в 58,9% случаях в I группе, а 41% составили серонегативные лица.

Замедленное формирование поствакцинального антителообразования у больных ХОБЛ обусловлено наличием вторичной иммунной недостаточности, включающей как нарушение факторов местной защиты, так и изменения, затрагивающие клеточное и гуморальное звено иммунитета [9, 13].

Вакцинация таких больных приводит к выработке специфических антител, однако их уровень ниже, чем у здоровых лиц, а у определенной части даже могут не обнаруживаться защитные титры антител, что отмечено рядом авторов при проведении вакцинации против различных инфекций больным с соматической патологией [10].

Введение третьей дозы вакцины привело к быстрому и значительному нарастанию уровня антител в основном в высоких концентрациях при 100% сероконверсии у всех пациентов с ХОБЛ. Через 6 мес после законченной вакцинации концентрация анти-НВs несколько снизилась, но оставалась на достаточно высоких протективных уровнях.

Сочетанное применение вакцины против гепатита В и Аффинолейкина у больных ХОБЛ приводит к более быстрому синтезу анти-НВs в защитных концентрациях, сокращению числа серонегативных лиц, не влияя при этом на частоту и характер системных и местных постпрививочных реакций.

Сходные результаты получены при изучении влияния вакцинации против гепатита В с применением Аффинолейкина у детей с различной хронической патологией, в том числе хроническим рецидивирующим бронхитом, хронической патологией ЛОР-органов, аллергопатологией и другими заболеваниями [15, 16].

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали иммунологическую эффективность вакцины против гепатита В у больных ХОБЛ после завершения курса иммунизации. Введение Аффинолейкина усиливает поствакцинальный иммунный ответ и улучшает клиническое течение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 7 см. REFERENCES)

- Онищенко Г.Г. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2003; 4: 93–9.
- Онищенко Г.Г. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. *Руководство по клинической вакцинологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Бабанов С.А., Гайлис П.В. Хроническая обструктивная болезнь легких. *Терапевт*. 2010; 4: 59–67.
- Чучалин А.Г., ред. *Пульмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

9. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения. *Русский медицинский журнал*. 2008; 5: 246–50.
10. Костинов М.П., ред. *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей*. М.: МДВ; 2002.
11. Костинов М.П. *Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья*. М.: МДВ; 2006.
12. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. *Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита*. Ульяновск; 2006.
13. Фельдблюм И.И. Вакцинопрофилактика гепатита В в России: опыт использования отечественных медицинских иммунобиологических препаратов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 4: 61–7.
14. Мац А.Н., Боков М.Н., Кузьмина М.Н. Концепция низкомолекулярных антигенспецифичных цитокинов и ее новые практические приложения. *Аллергология и иммунология*. 2008; 4: 444–7.
15. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И., Микава Е.И. *Способ вакцинации против гепатита В детей со сниженной иммунореактивностью*. Патент РФ № 2294213; 2007.
16. Протасов А.Д. *Клинико-иммунологические аспекты вакцинопрофилактики бактериальных и вирусных инфекций у больных с хронической обструктивной болезнью легких*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

REFERENCES

1. Weekly Epidemiological Monitor, November 2012. Available at: <http://www.emro.who.int>.
2. WHO. Weekly Epidemiological record. 2005; 33. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/ru/index.
3. Onishchenko G.G. The spread of viral hepatitis as a threat to national security. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2003; 4: 93–9. (in Russian)
4. Onishchenko G.G. *On the Sanitary-epidemiological Situation in the Russian Federation in 2009: The State Report. [O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossiyskoy Federatsii v 2009 godu: Gosudarstvennyy doklad]*. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2010. (in Russian)
5. Uchaykin V.F. Shamsheva O.V. *Manual of Clinical Vaccinology. [Rukovodstvo po klinicheskoy vaktinologii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
6. Babanov S.A., Gaylis P.V. Chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevt*. 2010; 4: 59–67. (in Russian)
7. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institutes of Health. 2009. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2009
8. Chuchalin A.G., ed. *Pulmonary: National Leadership [Pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
9. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities Part II. COPD and non-cardiac lesions. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 5: 246–50. (in Russian)
10. Kostinov M.P., ed. *Vaccination of Children with Impaired Health Status: A Practical Guide for Physicians. [Vaktinatsiya detey s narushennym sostoyaniem zdorov'ya: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: MDV; 2002. (in Russian)
11. Kostinov M.P. *Immunocorrection vaccination process in patients with impaired health. [Immunokorreksiya vaktinal'nogo protsesssa u lits s narushennym sostoyaniem edorov'ya]*. Moscow: MDV; 2006. (in Russian)
12. Solov'eva I.L., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. *Features Vaccination of Children with a Modified Premorbid Background Against Hepatitis B, Measles, Mumps [Osobennosti vaktinatsii detey s izmenennym premorbidnym fonom protiv gepatita V, kori, epidemicheskogo parotita]*. Ul'yanovsk; 2006. (in Russian)
13. Fel'dblyum I.I. Vaccinal prevention hepatitis B in Russia: Experience in of domestic medical immunobiological preparations. *Epidemiologiya i vaktinoprofilaktika*. 2012; 4: 61–7. (in Russian)
14. Mats A.N., Bokov M.N., Kuz'mina M.N. Concept of low molecular weight antigen-specific cytokine and its new practical applications. *Allergologiya i immunologiya*. 2008; 4: 444–7. (in Russian)
15. Solov'eva I.L., Kostinov M.P., Kusel'man A.I., Mikava E.I. *Method of Hepatitis B Vaccination of Children with Reduced Immunoreactivity. Patent RF N 2294213; 2007*. (in Russian)
16. Protasov A.D. *Clinical and Immunological Aspects Vaccinal Prevention of Bacterial and Viral Infections in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diss. Moscow; 2011*. (in Russian)

Поступила 29.05.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.828.61-092:612.017.1.064]-036.22

Москалейчик Ф.Ф.¹, Лага В.Ю.¹, Дельгадо Е.², Вега И.², Фернандес-Гарсия А.², Перес-Альварес Л.², Корнилова Г.В.¹, Прошин А.Ю.³, Жернов Ю.В.¹, Томсон М.М.², Бобкова М.Р.¹, Карамов Э.В.¹

Стремительное распространение циркулирующей рекомбинантной формы CRF02-AG ВИЧ-1 на территории России и сопредельных стран

¹Институт вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва; ²Национальный центр микробиологии, Институт Салуда Карлоса III, Махадаонда, Мадрид, Испания; ³ГУЗ МО «Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», 129110, г. Москва

Статья посвящена исследованию распространения циркулирующей рекомбинантной формы CRF02-AG ВИЧ-1 по территории стран бывшего СССР на основе частичных и полногеномных сиквенсов. Впервые получен полногеномный сиквенс рекомбинанта CRF02-AG, циркулирующего в России (Московский регион). Построено общемировое филогенетическое дерево полногеномных сиквенсов CRF02-AG. Выявлены 3 четко кластеризующиеся географические группы: СНГ, Южная Корея и Франция, что, по-видимому, свидетельствует о единичном заносе вируса в каждый из регионов. Кластер СНГ характеризуется наименьшим генетическим разнообразием и является сравнительно молодым. Филогенетический анализ в пределах СНГ на основе последовательностей гена *env* четко дискриминирует 3 ветви: 2 российские и 1 узбекскую. Низкое генетическое разнообразие в двух российских кластерах свидетельствует как минимум о двух недавних независимых заносах рекомбинанта CRF02-AG на территорию России.

Ключевые слова: ВИЧ; субтип; циркулирующая рекомбинантная форма; молекулярная эпидемиология; филогенетическое дерево.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60 (6): 14–19.

Для корреспонденции: Москалейчик Федор Феликсович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.; e-mail: fedor.mosckaleychick@gmail.com