

- plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67(1): 130-7.
32. Zhao F.P., Liu X., Zhong Z.M., Lu J., Yu B.L., Zeng F.Y., et al. Positivity of both plasma Epstein-Barr virus DNA and serum Epstein-Barr virus capsid specific immunoglobulin A is a better prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma. *BBA Clin.* 2014; 2: 88-93.
 33. Kondratova V.N., Botezatu I.V., Shelepov V.P., Lichtenstein A.V. Tube gel isotachopheresis: a method for quantitative isolation of nucleic acids from diluted solutions. *Anal. Biochem.* 2011; 408(2): 304-8.
 34. Henle G., Henle W. Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer.* 1976; 17(1): 1-7.
 35. Lawrence J.B., Villnave C.A., Singer R.H. Sensitive, high-resolution chromatin and chromosome mapping in situ: presence and orientation of two closely integrated copies of EBV in a lymphoma line. *Cell.* 1988; 52(1): 51-61.
 36. Chi K.R. The tumour trail left in blood. *Nature.* 2016; 532(7598): 269-71.
 37. Lichtenstein A.V., Melkonyan H.S., Tomei L.D., Umansky S.R. Circulating nucleic acids and apoptosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; 945: 239-49.
 38. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2(3): 210-9.
 39. Skvortsova T.E., Rykova E.Y., Tamkovich S.N., Bryzgunova O.E., Starikov A.V., Kuznetsova N.P., et al. Cell-free and cell-bound circulating DNA in breast tumours: DNA quantification and analysis of tumour-related gene methylation. *Br. J. Cancer.* 2006; 94(10): 1492-15.
 40. Gu A.D., Zeng M.S., Qian C.N. The criteria to confirm the role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma initiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(10): 13737-47.
 41. Peng H., Chen L., Zhang Y., Guo R., Li W.F., Mao Y.P., et al. Survival analysis of patients with advanced-stage nasopharyngeal carcinoma according to the Epstein-Barr virus status. *Oncotarget.* 2016; 7(17): 24208-16.
 42. Zhao F.P., Liu X., Chen X.M., Lu J., Yu B.L., Tian W.D., et al. Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncol. Lett.* 2015; 10(5): 2888-94.
 43. Chen W.H., Tang L.Q., Zhang L., Chen Q.Y., Guo S.S., Liu L.T., et al. Combining plasma Epstein-Barr virus DNA and nodal maximal standard uptake values of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography improved prognostic stratification to predict distant metastasis for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2015; 6(35): 38296-307.
 44. Chen W.H., Tang L.Q., Guo S.S., Chen Q.Y., Zhang L., Liu L.T., et al. Prognostic Value of Plasma Epstein-Barr Virus DNA for Local and Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(5): e2642.
 45. Zhang Y., Li W.F., Mao Y.P., Guo R., Tang L.L., Peng H., et al. Risk stratification based on change in plasma Epstein-Barr virus DNA load after treatment in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7(8): 9576-85.

Поступила 10.10.17

Принята в печать 17.10.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.98:578.825.11|06:616.15|=078

Ярославцева Н.Г.¹, Тихомиров Д.С.¹, Романова Т.Ю.¹, Игнатова Е.Н.¹, Туполева Т.А.¹, Филатов Ф.П.², Гапонова Т.В.¹

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-го ТИПА, У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва;

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Введение. Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) может вызывать серьезные инфекционные осложнения у пациентов со сниженным иммунитетом. Он также обладает способностью к интеграции в геном зараженной клетки. При лабораторной диагностике интеграция может быть принята за активную инфекцию. Вопрос об определении формы инфекции лабораторными методами актуален. При этом крайне скудны данные о взаимодействии ВГЧ-6 с другими герпесвирусами, особенно у пациентов с заболеваниями системы крови. Цель работы – охарактеризовать лабораторные маркеры и тип ВГЧ-6-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материал и методы. В исследование включено 98 пациентов, в крови которых в момент развития инфекционного осложнения обнаружена ДНК ВГЧ-6. Оценивали наличие маркеров герпесвирусных инфекций (вирусные ДНК и противовирусные иммуноглобулины), а также число лейкоцитов периферической крови. **Результаты.** У большинства больных (66 из 98; 67,3%) лабораторно обнаружена латентная ВГЧ-6-инфекция. У 2 больных зафиксирована высокая вирусная нагрузка (1,5·10⁵ и 1,7·10⁵ копий/10⁵ кл.), что позволило заподозрить интегрированную форму инфекции, которая в дальнейшем не подтвердилась. При исследовании маркеров цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр показано, что у большинства больных ВГЧ-6 встречался в виде моноинфекции (20 из 32, 62,5%). В случае смешанной инфекции наиболее частым коинфектом оказался ЦМВ – в 9 из 12 (75%) случаев. При активной ВГЧ-6-инфекции в периферической крови наблюдалась умеренная лейкопения.

Выводы. При лабораторной диагностике ВГЧ-6 у пациентов с заболеваниями системы крови чаще встречались лабораторные признаки латентной инфекции. В случаях активной инфекции ВГЧ-6 выявлялся в виде герпесвирусной моноинфекции, а в случаях смешанной инфекции наиболее часто в качестве коинфекта обнаруживали ЦМВ. Не зафиксировано ни одного случая интегрированной формы ВГЧ-6. Концентрация ДНК ВГЧ-6 в лейкоцитах и плазме крови больных почти в 3 раза ниже при смешанной инфекции, чем при моноинфекции. Активная репликация ВГЧ-6, протекающая с высокой вирусной нагрузкой, сопряжена с умеренной лейкопенией.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа; вирусная интеграция; лабораторная диагностика.

Для корреспонденции: Ярославцева Наталья Гургеновна, канд. биол. наук, ведущий специалист Научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и её компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва. E-mail: nygar@yandex.ru

Для цитирования: Ярославцева Н.Г., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю., Игнатова Е.Н., Туполева Т.А., Филатов Ф.П., Гапонова Т.В. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(2): 84-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-84-90>

Yaroslavtseva N.G.¹, Tikhomirov D.S.¹, Romanova T.Yu.¹, Ignatova E.N.¹, Tupoleva T.A.¹, Filatov F.P.², Gaponova T.V.¹

LABORATORY DIAGNOSTICS OF ACTIVE AND LATENT HHV 6-INFECTION IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

¹ National Medical Research Center of Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation;

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation

Introduction. Human herpes virus type 6 (HHV 6) can cause serious infectious complications in immunodeficient patients. It is also capable of integrating into the genome of the infected cell. Due to this, there can be a misdiagnosis between viral integration and active infection during laboratory diagnostics. Thus, determination of HHV 6 infection using proper laboratory tools is relevant. Also the data on viral interference of HHV 6 and other herpes viruses are very poor especially for patients with hematological malignancies.

The aim of the study was to identify laboratory markers of HHV 6 and the form of infection in patients with hematological malignancies.

Materials and methods. 98 patients with hematological malignancies positive for HHV 6 DNA during the infectious complication were enrolled in the study. Viral load in leukocytes and plasma of peripheral blood, antiviral M and G immunoglobulins and peripheral blood leukocytes count were evaluated.

Results. The majority of patients (66 out of 98, 67.3%) showed laboratory signs of latent HHV 6. Integrated HHV 6 was suspected in 2 patients due to high viral load (1.5x10⁵ copies and 1.7x10⁵ copies), but it was not confirmed subsequently. Additional testing of HCMV and EBV in patients with laboratory signs of active HHV 6 infection revealed the superiority of mono-infection over mixed infection (20 of 32, 62.5%). In cases of mixed infection, the most common co-infectant was HCMV observed in 9 out of 12 (75%) cases. Mild leukopenia accompanied HHV 6 active infection.

Conclusion. Laboratory signs of latent HHV 6 tend to be prevalent in patients with hematological malignancies. In patients with laboratory markers of active HHV 6, the mono-infection demonstrated the superiority over mixed one. In cases of mixed infection, HCMV appeared to be the most commonly co-infectant. No cases of an integrated form of HHV 6 have been observed. The viral load of HHV 6 in leukocytes and blood plasma is almost 3 times lower in patients with a mixed infection than with a mono-infection. Active replication of HHV 6 was accompanied with mild leukopenia.

Key words: Human herpes virus type 6; viral integration; laboratory diagnostics.

For citation: Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S., Romanova T.Yu., Ignatova E.N., Tupoleva T.A., Filatov F.P., Gaponova T.V. Laboratory diagnostics of active and latent HHV 6-infection in patients with hematological malignancies. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(2): 84-90. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-84-90>

For correspondence: Natal'ya G. Yaroslavtseva, PhD, senior researcher, Laboratory of virology, National Medical Research Center of Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: ngyar@yandex.ru

Information about authors:

Yaroslavtseva N.G., <http://orcid.org/0000-0001-8198-7326>;

Romanova Tamara Yu., <http://orcid.org/0000-0001-7182-2296>;

Tupoleva T.A., <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>;

Tikhomirov D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>;

Ignatova E.N., <http://orcid.org/0000-0003-3121-037X>;

Gaponova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09 August 2017

Accepted 17 October 2017

Введение

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) принадлежит к роду розеоловирусов (*Roseolovirus*) подсемейства β-герпесвирусов (β-Herpesvirinae) [1]. Существует 2 варианта вируса – А и В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В), которые считают отдельными видами [2]. Несмотря на то что геномы этих вирусов идентичны на 95%, они различаются фенотипически, тропны к различным клеточным рецепторам и ассоциированы с разными заболеваниями или клиническими проявлениями инфекции.

Размер полностью секвенированных нуклеотидных последовательностей ВГЧ-6В составляет 161–162 тыс. нуклеотидов (kbp), а ВГЧ-6А – 156–159 kbp. Геномы обоих вирусов содержат ограниченный правым и левым концевыми повторами (DR⁺ и DR⁻, около 8 kbp каждый) уникальный регион (U-регион, 143 kbp), в который входит 119 открытых рамок считывания. Эта область кодирует основные блоки консервативных генов: белки капсида, ДНК-связывающий белок, ДНК-полимеразу, гликопроте-

иды, протеиназу и другие. Особенностью повторов DR⁺ и DR⁻ являются участки, содержащие повторяющиеся последовательности TTAGGG, которые полностью совпадают с последовательностями в теломерах человеческого хромосом [3], что в частности делает возможным встраивание вирусного генома в генетический аппарат клетки.

Различают следующие типы ВГЧ-6-инфекции: острую первичную с вирусемией, латентную без вирусемии и активную инфекцию с продукцией вируса (как результат реактивации из латентного состояния, или хроническую). Описано 2 варианта депонирования вирусной ДНК при латентном состоянии ВГЧ-6: эписомальный и интегрированный в геном хозяина. Наиболее часто встречаемым вариантом латентной ВГЧ-6-инфекции является первый вариант. Несколько линейных молекул ДНК ВГЧ-6 в ядре клетки образуют кольцевую ДНК в виде конкатемерной эписомы, способной к репликации [4]. При этом репликация, по-видимому, синхронизирована с делением самой клетки-хозяина. В этом случае не происходит

сборки нового инфекционного вируса, и инфицированная клетка не лизируется. ДНК ВГЧ-6 обнаруживают в ядерных клетках крови в сравнительно невысокой концентрации (до 10^3 копий на 10^5 ядродержащих клеток, копий/ 10^5 кл.). Одним из лабораторных признаков латентной ВГЧ-6-инфекции служит выявление в крови анamnестических противовирусных антител класса IgG (анти-ВГЧ-6-IgG), которые нарабатываются в результате первичной инфекции и сохраняются в крови на протяжении всей жизни носителя [5].

Второй вариант латентной инфекции предусматривает встраивание вирусного генома в зону теломер хозийских хромосом посредством гомологичной ДНК-рекомбинации. Такая рекомбинация возможна благодаря наличию в вирусной ДНК теломероподобных повторов [3, 6]. Согласно литературным данным латенция поддерживается экспрессией вирусного неструктурного белка U94, обладающего ДНК-связывающей активностью. По данным некоторых авторов, экспрессия генного продукта U94 ингибирует также репликацию вируса [3, 6].

Передача вируса в случае интеграции может осуществляться как вертикально [7], так и горизонтально, например при пересадке органов и тканей, в том числе стволовых гемопоэтических клеток [8–13]. При реактивации вирус может инфицировать перmissive клетки, наивные в отношении ВГЧ-6, вызывая их лизис [2,7]. По данным исследований, проведённых на материале доноров крови и костного мозга [11, 14], при интеграции вируса характерной особенностью является высокая вирусная нагрузка в цельной крови, достигающая $1-5$ копий вирусного генома на клетку, или более $3,3 \cdot 10^6$ копий на миллион ядродержащих клеток периферической крови. У пациентов, находящихся в состоянии иммуносупрессии, в частности у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток, концентрация вирусной ДНК может достигать 10^7 копий на миллион ядродержащих клеток [8–16]. Однако интеграция ВГЧ-6 в хозийский геном – редкое событие. Оно встречается приблизительно в 1–3% случаев: у 0,8% доноров крови и 2,9% пациентов больных в Великобритании; у 0,21% от общей популяции в Японии; у 0,9% больных после трансплантации костного мозга в Италии [6, 14, 15].

Третий вариант ВГЧ-6-инфекции – это активная инфекция с продукцией нового поколения вирусных частиц вследствие реактивации из латентного состояния. Как правило, данная ситуация наблюдается у лиц со сниженным иммунитетом (после трансплантации органов и тканей, при опухолевых заболеваниях, ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа и др.) [8-13, 16–19]. При активной ВГЧ-6-инфекции, по данным литературы, вирусная нагрузка колеблется в пределах 10^4-10^5 копий на 10^6 клеток, что может быть ошибочно расценено как интегрированная форма инфекции [15]. ДНК ВГЧ-6 при этом может быть обнаружена как в клетках, так и в плазме периферической крови.

При острой инфекции наибольший уровень репликации ВГЧ-6 наблюдается в Т-клетках с фенотипом CD4+, CD3+, CD5+, CD7+, CD8+ [1, 20, 21]. В интегрированном состоянии вирус может находиться в клетках, экспрессирующих рецепторы CD46, которые представлены на поверхности практически всех ядродержащих клеток [4, 21], в моноцитах/макрофагах, стволовых клетках костного мозга, фолликулах волос, ногтевых пластинах [4, 6, 12]. Вирус может реплицироваться во многих первичных и перевиваемых культурах клеток различного

происхождения: лимфоцитах Т-ряда, моноцитарно-макрофагальных, глиальных клетках, клетках тимуса, свежесыведенных лимфоцитах человека [21, 22]. Ростовой цикл составляет 4–5 дней, заканчивается образованием синцитиев, деструкцией и лизисом клеток.

Подтип вируса 6А встречается редко, и его роль в патологии не до конца ясна [6]. Однако показано, что он более нейровирулентен, чем ВГЧ-6В [1, 4, 6, 20]. Предполагают, что ВГЧ-6А ассоциирован с нейровоспалительными заболеваниями (например, рассеянным склерозом). Вирус, вероятно, также играет роль в развитии хронического тиреоидита Хашимото, является кофактором прогрессирования СПИДа [19, 23].

Подтип ВГЧ-6В распространён более широко. Первичное инфицирование ВГЧ-6 у взрослых – редкое событие. До 94% детей первично инфицируются в первые годы жизни (до 3 лет), что приводит к образованию анamnестических IgG-антител к ВГЧ-6, которые затем детектируются в крови у взрослых пожизненно [24, 25]. После первичного инфицирования антитела класса IgM образуются в интервале от 5 дней до 1–2 мес, но не у всех детей [5, 25]. В 94% случаев первичное инфицирование проходит с появлением симптомов внезапной экзантемы или лихорадки без сыпи у новорождённых и детей младшего возраста, к которым могут присоединяться неврологические осложнения в виде фебрильных судорог, менингита и менингоэнцефалита [24–28]. К заболеваниям, ассоциированным с первичной острой ВГЧ-6-инфекцией, относят также мононуклеозоподобный синдром у подростков и взрослых, не связанный с заражением вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), синдром хронической усталости, гистиоцитарный некротический лимфаденит, длительную лимфаденопатию и гепатит у взрослых [24, 27–29]. Антитела IgG к вирусу выявляются у 80% здоровых доноров [5], 65% ВИЧ-инфицированных и 73% больных онкологическими заболеваниями [19, 29].

С персистенцией ВГЧ-6-инфекцией некоторые авторы ассоциируют лимфопролиферативные заболевания (лимфаденопатия, поликлональная лимфопролиферация), злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, лимфогранулематоз и другие) [29]. Вирус также рассматривают как кофактор, способный отягачивать течение ряда заболеваний, особенно в случае присоединения других вирусных или бактериальных инфекций. К таким заболеваниям относят рецидивирующий хронический цистит в ассоциации с *E. coli*, фибромиалгию, неврит зрительного нерва, СПИД.

При выявлении высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в цельной крови всегда возникает вопрос о дифференциации между активной репликацией и интеграцией вирусной ДНК в геном хозяина.

Цель работы – охарактеризовать лабораторные маркеры и тип ВГЧ-6-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материал и методы

В исследование включены материалы от 98 больных в разных стадиях лечения гематологического заболевания, у которых в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) была обнаружена ДНК ВГЧ-6. Образцы периферической крови были исследованы во время развития различных инфекционных осложнений: фебрильной и субфебрильной лихорадки, поражения органов дыхания (дыхатель-

ная недостаточность, бронхит, бронхиолит, пневмония), нарушения сознания, менингеальной симптоматики, некротической энтеропатии, поражения кожных покровов или слизистых оболочек, симптомов гепатита, герпетической ангины. Оценивали число лейкоцитов и наличие вирусных маркеров в периферической крови.

Алгоритм исследования на вирусные маркеры включал:

- выделение лейкоцитов периферической крови методом селективного лизиса эритроцитов с помощью реагента «Гемолитик» (ООО «ИнтерЛабСервис») с последующим выделением из них тотальной ДНК с использованием набора реагентов «РИБО-преп» (ООО «ИнтерЛабСервис»);

- определение в образцах наличия и концентрации ДНК ВГЧ-6, ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) и ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис»). Амплификацию нуклеиновых кислот проводили на приборе Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия) с флюоресцентной регистрацией продуктов амплификации в режиме реального времени;

- при обнаружении ДНК ВГЧ-6 в клетках периферической крови – аналогичное исследование в соответствующих образцах плазмы. Вирусную нагрузку выражали в копиях геном-эквивалента на 10^5 ядросодержащих клеток ($ГЭ/10^5$ кл.) или на 1 мл плазмы ($ГЭ/мл$);

- методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных определение анамнестических иммуноглобулинов класса G к ВГЧ-6 (ВГЧ-6-IgG), а также иммуноглобулинов классов M и G к герпесвирусам человека. Для ЦМВ и вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2) определяли IgM и титры IgG. Для ВЭБ определяли IgM к вирусному капсидному антигену (IgM-VCA-EBV), IgG к раннему и количеству IgG к ядерному антигену вируса (IgG-EA-EBV и IgG-EBNA-1-EBV).

Результаты

У большей части больных (66 из 98; 67,3%) ДНК ВГЧ-6 была обнаружена в ЛПК, но не выявлялась при исследовании соответствующих образцов плазмы крови (табл. 1). При этом концентрация вирусной ДНК находилась на пределе чувствительности теста и составляла менее $500 ГЭ/10^5$ кл. Данное сочетание с высокой степенью вероятности указывало на латентную эписомальную форму ВГЧ-6 в отличие от других образцов, где ДНК ВГЧ-6 также обнаружена в плазме крови.

Из табл. 1 видно, что лабораторные признаки активной ВГЧ-6-инфекции были зафиксированы только у 1/3 больных. Концентрация вирусной ДНК в ЛПК и плазме крови указана в табл. 2.

Табл. 2 показывает, что при латентной инфекции практически у всех пациентов (65 из 66) концентрация вирусной ДНК находится в области низких значений ($< 500 ГЭ/10^5$ кл.). Только в одном образце эта концентрация составила $600 ГЭ/10^5$ кл. В образцах крови больных с лабораторными признаками активной ВГЧ-6-инфекции, напротив, у большей части (20 из 32; 62,5%) вирусная нагрузка находилась в области высоких значений ($1,1 \cdot 10^3$ – $1,3 \cdot 10^5 ГЭ/мл$). Только у 3 больных с лабораторными признаками активной инфекции и высокой вирусной нагрузкой в плазме была зафиксирована низкая концентрация вирусной ДНК в ЛПК ($< 500 ГЭ/10^5$ кл.).

У 2 больных, включённых в исследование, была обнаружена высокая концентрация ДНК ВГЧ-6 в ЛПК ($1,5 \cdot 10^5$ и $1,7 \cdot 10^5 ГЭ/10^5$ кл.), что позволило заподозрить у них интегративную форму инфекции. Однако данное предположение не было подтверждено, поскольку у каждого больного через 2 нед после выявления высокой концентрации вирусной ДНК было проведено повторное исследование крови, которое показало, вирусная нагрузка упала до уровня < 500 копий и в ЛПК, и в плазме крови, что, очевидно, не подтверждает интеграцию вирусного генома.

Одной из задач исследования была оценка уровня вирусной нагрузки в случае активной ВГЧ-6-моноинфекции и активной ВГЧ-6-инфекции в сочетании с другими герпесвирусами. Результаты представлены в табл. 3.

В образцах крови (20 из 32; 62,5%), в которых была выявлена только ДНК ВГЧ-6, но отсутствовали противовирусные иммуноглобулины класса M к другим герпесвирусам (или IgG к раннему антигену ВЭБ, которые также считаются антителами острой фазы), зафиксирована моноинфекция ВГЧ-6. В образцах крови остальных больных помимо ДНК ВГЧ-6 были обнаружены маркеры других герпесвирусов, среди которых ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ, а также противовирусные антитела острой фазы. Наиболее часто сочетанная инфекция была представлена ЦМВ.

В качестве суррогатного маркера активной инфекции оценивали число ЛПК. Результаты представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в случае активной ВГЧ-6-инфекции, протекающей с высокой концентрацией ДНК ВГЧ-6 в плазме ($> 500 ГЭ/мл$), в периферической крови наблюдается умеренная лейкопения. При низкой вирусной нагрузке в плазме, а также в случае латентной инфекции лейкопения не была выявлена, и число лейкоцитов находилось на нижней границе нормы.

Антитела класса IgG к ВГЧ-6 были выявлены у 84,8% (56 из 66) больных с латентной и у 78,1% (25 из 32) – с активной ВГЧ-6-инфекцией. Это позволило констатировать у некоторых пациентов первичную инфекцию, даже если ДНК ВГЧ-6 была обнаружена только в клетках крови и в низкой концентрации, что соответствовало бы латентной инфекции.

Обсуждение

Обнаружение высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в клетках периферической крови может служить признаком активной репликации вируса или интеграции вирусной ДНК в ДНК клеток хозяина. В случае отсутствия активного размножения вируса при интегративной форме инфекции вирусная ДНК может быть обнаружена в лейкоцитах крови или других ядросодержащих клетках, но не в плазме. В жидкую часть крови вирусная ДНК попадает на фоне лизиса инфицированных клеток в результате литической инфекции, и в этом случае она принадлежит к новому вирусному поколению. Таким образом, выявление ДНК ВГЧ-6 в плазме крови может указывать на лизис заражённых клеток и свидетельствовать об активной инфекции. Тем не менее не исключена возможность попадания небольшого количества вирусной ДНК в плазму крови за счёт разрушения клеток, содержащих латентный вирус, что может произойти в процессе преаналитической обработки или спонтанного лизиса (например, в результате длительного хранения крови при $4-8^{\circ}C$). Согласно литературным данным при интеграции в геном

Таблица 1

Частота выявления ДНК ВГЧ-6 в плазме и ЛПК у пациентов с заболеваниями системы крови

Обнаружение ДНК ВГЧ-6	Число образцов (%)	Уровень концентрации ДНК ВГЧ-6 в:		Тип ВГЧ-6-инфекции
		ЛПК, копий/10 ⁵ кл.	плазме, копий/мл	
Только в ЛПК	66 (67,3)	< 500*	0	Латентная
В ЛПК и плазме	32 (32,7)	< 500–1,7·10 ⁵	< 500–8,2·10 ⁴	Активная

Примечание. * – в одном образце концентрация ДНК ВГЧ-6 в ЛПК составила 600 ГЭ/10⁵ кл., но ввиду отсутствия в плазме крови образец расценён как низкоконцентрационный.

клетки концентрация вирусной ДНК в ядросодержащих клетках превышает 10⁵–10⁶ ГЭ/10⁵ кл., что соответствует 1–5 копиям вирусного генома на одну клетку [11, 15]. У реципиента аллогенного костного мозга от донора с интегрированной формой ВГЧ-6 после восстановления и замещения кроветворения донорским вирусная нагрузка составила 3,1·10⁶ ГЭ/мл цельной крови при отсутствии герпесвирусной симптоматики [11]. При этом в плазме крови ДНК ВГЧ-6 у этого больного не была обнаружена.

Выявление вирусной ДНК в плазме крови косвенно указывает на наличие активно реплицирующегося вируса, вызывающего лизис клеток. Вирусная нагрузка при

Таблица 2

Уровни концентраций ДНК ВГЧ-6 в плазме и ЛПК при активной и латентной инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови

Тип ВГЧ-6-инфекции	Уровень вирусной нагрузки	Уровень концентрации ДНК ВГЧ-6 в:		Число проб (%)
		ЛПК, копий/10 ⁵ кл.	плазме, копий/мл	
Активная	Низкая	< 500	< 500	12 (37,5)
	Высокая	> 500 – 1,7·10 ⁵	1,1·10 ³ – 1,3·10 ⁵	20 (62,5)
Латентная	Низкая	< 500	0	65 (98,5)
	Высокая	600	0	1 (1,5)

Таблица 3

Концентрация ДНК ВГЧ-6 при активной (32 больных) моноинфекции и сочетанной с другими герпесвирусами инфекции

ВГЧ-6-инфекция	Вирусная нагрузка	Концентрация вирусной ДНК в:		Число образцов (%)
		ЛПК, копий ГЭ/10 ⁵ кл.	плазме, копий ГЭ/мл	
Моноинфекция, 62,5% (20 из 32)	Высокая	1,2·10 ³ –1,7·10 ⁵	1,1·10 ³ –1,3·10 ⁵	9 (45)
	Средняя*	< 500	> 500 – 2,9·10 ³	3 (15)
	Низкая	< 500	< 500	8 (40)
Сочетанная инфекция**, 37,5% (12 из 32)	Высокая	6,0·10 ² –7,4·10 ⁴	3,3·10 ³ –7,4·10 ⁴	8 (66,7)
	Средняя*	< 500	3,0·10 ³	1 (8,3)
	Низкая	< 500	< 500	3 (25)

Примечание. * - вирусная нагрузка расценивалась как средняя, если концентрация вирусной ДНК в ЛПК была в области низких значений (< 500 копий ГЭ/10⁵ кл.), а в плазме крови попадала в линейный диапазон измерений тест-системы, т. е. превышала 500 копий ГЭ/мл; ** – в большинстве образцов (75%) обнаружена ДНК ЦМВ, в 42% – ДНК ВЭБ, в 25% образцов одновременно была выявлена ДНК трех герпесвирусов.

активной инфекции меньше, чем при интегрированной. В исследованиях разных авторов, посвящённых реактивации ВГЧ-6 у реципиентов пуповинной крови, гемопоэтических стволовых клеток и органов, часто фигурируют противоречивые данные [9, 11, 15, 17]. Это можно объяснить различием методов оценки вирусной нагрузки (число копий вирусной ДНК на 1 мл крови либо на 1 мл плазмы или на число мононуклеаров периферической крови и т. д.) и отсутствием стандартизации этих методов. Пик вирусной нагрузки у реципиентов стволовых клеток крови составлял 10³–10⁴ ГЭ/10⁵ кл. [15], у реципиентов почечного трансплантата – 4·10² ГЭ/мл [30], у реципиентов костного мозга – 2,3·10³ ГЭ/мл сыворотки [16]. После реактивации ВГЧ-6 у 94% (117/125) пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови после трансплантации пуповинной крови среднее значение концентрации вирусной ДНК составило 7,6·10³ ГЭ/мл цельной крови (при разбросе концентраций от 10² до 1,6·10⁵ ГЭ/мл крови) [9]. Таким образом, при активной ВГЧ-6-инфекции значения вирусной нагрузки как в плазме, так и в клетках крови могут колебаться в широких пределах: 10²– > 10⁵ копий/мл крови, 10²–10⁴ ГЭ/10⁵ кл.

Детекция вирусного генома только в клетках крови в низкой концентрации с высокой степенью вероятности может указывать на латентную эписомальную форму ВГЧ-6-инфекции либо на раннюю стадию первичной инфекции, если в крови пациента отсутствуют анamnестические IgG. У больных, включённых в исследование, лабораторные признаки активной формы инфекции выявлены в 32,7%, латентной (вероятно, эписомальной) формы – в 67,3% случаев (см. табл. 1). Признаков (как прямых, так и косвенных) интегрированной формы в рамках данного исследования обнаружить не удалось. Только у 2 больных была зафиксирована концентрация ДНК ВГЧ-6 в ЛПК, превышающая 10⁵ ГЭ/10⁵ кл. (1,5·10⁵/10⁵ кл. и 1,7·10⁵/10⁵ кл.). Между тем в плазме этих больных ДНК ВГЧ-6 была выявлена в высокой концентрации (1,2·10³ и 3,2·10³ ГЭ/мл), что является косвенным показателем активной вирусной репликации. Однако поскольку последняя может наблюдаться и при интегрированной форме, сам факт выявления вирусной ДНК в плазме крови не является неоспоримым доказательством отсутствия интеграции (которым, строго говоря, может быть только соответствующий результат секвенирования ДНК хозяина – в первую очередь теломерных регионов хромосом). Вместе с тем впоследствии у этих больных наблюдалось снижение виремии, что всё же скорее всего указывает на отсутствие интеграции.

Исследование концентраций ДНК ВГЧ-6 в плазме и ЛПК при активной и латентной инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови (см. табл. 2) показывает, что при лабораторной диагностике инфекции для определения типа инфекции – активной или латентной – в некоторых случаях требуется дополнительное тестирование плазмы крови на наличие вирусного генома. Концентрация в лейкоцитах крови в интервале от > 500 до < 10⁵ ГЭ/10⁵ кл. соответствует активной вирусной инфекции, при которой в плазме крови больных, включённых в исследование, всегда выявлялась вирусная ДНК, кроме одного случая, когда концентрация в ЛПК составляла 600 копий ГЭ/10⁵ кл. Таким образом, при определении концентрации ДНК ВГЧ-6 в ЛПК, превышающей 500, в большинстве случаев необходимость исследования в плазме практически отпадает. Если же концентрация вирусной ДНК в лейкоцитах крови составляет < 500 или > 10⁵ ГЭ/10⁵ кл., для определения

Таблица 4

Число ЛПК у больных при различных типах ВГЧ-6-инфекции

Тип ВГЧ-6-инфекции	Концентрация ДНК ВГЧ-6 в плазме крови, копий/мл	Среднее число ЛПК, 10 ⁹ /л
Активная	>500	1,75 (лейкопения)
	< 500	3,58 (норма)
Латентная	0	3,86 (норма)

типа инфекции требуется дополнительное тестирование этой ДНК в плазме: при концентрации < 500 – для разграничения латентной эпизодической или активной, при концентрации 10⁵ ГЭ/10⁵ кл. – для разграничения латентной интегрированной и активной.

Исследование ассоциации ВГЧ-6 с другими герпесвирусами у пациентов с лабораторными признаками активной инфекции показало, что более чем в половине случаев (62,5%; 20 из 32 больных; см. табл. 3) вирус представлен моноинфекцией. Показано, что концентрация ДНК ВГЧ-6 в ЛПК больных почти в 3 раза ниже при смешанной инфекции, чем при моноинфекции (5,9·10⁴ и 2·10⁴ соответственно). У большинства больных (75%; 9 из 12) со смешанной инфекцией была обнаружена ДНК ЦМВ. ВГЧ-6 имеет преимущественный тропизм к Т-клеткам [20, 22, 29], ЦМВ обладает выраженной пантропностью, что позволяет ему реплицироваться в большинстве клеток организма, в том числе в Т-лимфоцитах крови. Таким образом, вирусы конкурируют за перmissive клетки [23]. Геном ЦМВ персистирует в клетках крови; до 2% лейкоцитов доноров содержат предранние белки вируса. ВЭБ поражает В-лимфоциты, вызывая не цитолиз, а их размножение, и способен к длительной персистенции в них [29]. В связи с этим снижение концентрации ДНК ВГЧ-6 в ЛПК при смешанной инфекции по сравнению с моноинфекцией, вероятно, происходит вследствие вирусной интерференции ВГЧ-6 и ЦМВ и возможного подавления ЦМВ репродукции ВГЧ-6. Концентрация ДНК ВГЧ-6 в плазме крови больных также более чем в 2 раза ниже при смешанной инфекции (1,6·10⁴ ГЭ/мл) по сравнению с моноинфекцией (3,4·10⁴ ГЭ/мл), вероятно, за счет менее интенсивной продукции вируса в ЛПК и уменьшенного лизиса клеток.

Также было показано, что у больных с лабораторными признаками активной ВГЧ-6-инфекции при высокой вирусной нагрузке в плазме понижено содержание ЛПК (см. табл. 4). Лейкопения у пациентов с заболеваниями системы крови может быть вызвана множеством факторов, среди которых течение самой болезни, вызывающей костномозговую аплазию, применение миелотоксических химиопрепаратов, потребление белых клеток крови в результате инфекционных осложнений и пр. Тем не менее у пациентов, включенных в исследование, при низкой вирусной нагрузке в плазме (< 500 ГЭ/мл), а также в случае латентной инфекции число лейкоцитов соответствует норме, что может косвенно указывать на снижение числа лейкоцитов в результате вирусной репликации именно в случае обнаружения лабораторных признаков активной ВГЧ-6-инфекции. Таким образом, активная репликация ВГЧ-6 при высокой вирусной нагрузке в плазме крови сопряжена с умеренной лейкопенией.

Выводы

Лабораторные признаки активной формы ВГЧ-6-инфекции выявлены в 32,7% (32 из 98), латентной фор-

мы – в 67,3% (66 из 98) случаев. Не обнаружено ни одного случая интегрированной формы ВГЧ-6.

Более чем в половине образцов с лабораторными признаками активной ВГЧ-6-инфекции (62,5%; 20 из 32 больных) вирус представлен моноинфекцией. В случае сочетанной инфекции наиболее часто в качестве коинфекта выступает ЦМВ (75%; 9 из 12). Средние значения концентраций ДНК ВГЧ-6 в ЛПК и плазме крови больных почти в 3 раза ниже при смешанной инфекции, чем при моноинфекции.

Активная репликация ВГЧ-6, протекающая с высокой вирусной нагрузкой, сопряжена с умеренной лейкопенией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-26, 28, 30 см. REFERENCES)

27. Никольский М.А., Радлыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей. *Вопросы диагностики и педиатрии*. 2012; 4(4): 46-8.
29. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноопухоль. *Русский медицинский журнал*. 2012; 20(22): 1133-8.

REFERENCES

1. Pellett P.E., Roizman B. Herpesviridae. In: Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology. Chapter 59*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Dominguez G., Dambaugh T.R., Stamey F.R., Dewhurst S., Inoue N., Pellett P.E. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J. Virol.* 1999; 73(10): 8040-52.
3. Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., Pritchett J., Loomis K.S., Ablashi D., et al. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology*. 2013; 442(1): 3-11.
4. Yamanishi K., Yasuko M., Pellett P.E. Human Herpesviruses 6 and 7. In: Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology. Chapter 64*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
5. Asano Y., Yoshikawa T., Suga S., Yazaki T., Hata T., Nagai T., et al. Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthema subitum. *J. Pediatr.* 1989; 114(4 Pt. 1): 535-9.
6. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F., Agut H., Caserta M.T., Descamps V., et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev. Med. Virol.* 2012; 22(3): 144-55.
7. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C., Boetrich C., McDermott M.P., Lofthus G.K., et al. Dewhurst S. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J. Pediatr.* 2004; 145(4): 472-7.
8. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., Howard J., Atkinson C.E., Davies N., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(4): 1571-4.
9. Olson A.L., Dahi P.B., Zheng J., Devlin S.V., Lubin M., Gonzales A.M., et al. Frequent human herpesvirus-6 viremia but low incidence of encephalitis in double-unit cord blood recipients transplanted without antithymocyte globulin. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(6): 787-93.
10. Razonable R.R. Human herpesvirus 6, 7 and 8 in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 (Suppl. 3): 67-78.
11. Jeulin H., Salmon A., Gautheret-Dejean A., Agut H., Dordigoni P., Fortier B., et al. Contribution of human herpesvirus 6 (HHV-6) viral load in whole blood and serum to investigate integrated HHV-6 transmission after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2009; 45(1): 43-6.
12. Hubacek P., Virgili A., Ward K.N., Pohlreich D., Keslova P., Goldova B., et al. HHV-6 DNA throughout the tissues of two stem cell transplant patients with chromosomally integrated HHV-6 and fetal CMV pneumonitis. *Br. J. Haematol.* 2009; 145(3): 394-8.
13. Kamble R.T., Clark D.A., Leong H.N., Heslop H.E., Brenner M.K., Carrum G. Transmission of integrated human herpesvirus-6 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40(6): 563-6.
14. Leong H.N., Tuke P.W., Tedder R.S., Khanom A.B., Eglin R.P., Atkinson C.E., et al. The prevalence of chromosomally integrated human

- herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J. Med. Virol.* 2007; 79(1): 45-51.
15. Boutolleau D., Agut H., Gautheret-Dejean A. Human herpesvirus 6 genome integration: a possible cause of misdiagnosis of active viral infection? *J. Infect. Dis.* 2006; 194(7): 1019-20.
 16. Ogata M., Kikuchi H., Satou T., Kawano R., Ikewaki J., Kohno K., et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J. Infect. Dis.* 2006; 193(1): 68-79.
 17. De Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E., van Baarle D., Sanders E.A., Boelens J.J. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2008; 43(4): 361-6.
 18. Boutolleau D., Fernandez C., Andre E., Imbert-Marcille B.M., Milpied N., Agut H., et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and (HHV)-7: two closely related viruses with different infection profile in stem cell transplantation recipients. *J. Infect. Dis.* 2003; 187(2): 179-86.
 19. Lusso P., Crowley R.W., Malnati M.S., Di Serio C., Ponzoni M., Biancotto A., et al. Human herpesvirus 6A accelerates AIDS progression in Macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(12): 5067-72.
 20. De Bolle L., Van Loon J., De Clercq E., Naesens L. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *J. Med. Virol.* 2005; 75(1): 76-85.
 21. McQuaid S., Cosby S.L. An immunohistochemical study of the distribution of the measles virus receptors, CD46 and SLAMF7 in normal human tissues and subacute sclerosing panencephalitis. *Lab. Invest.* 2002; 82(4): 403-9.
 22. Kondo K., Kondo T., Shimada K., Amo K., Miyagawa H., Yamanishi K. Strong interaction between human herpesvirus 6 and peripheral blood monocytes/macrophages during acute infection. *J. Med. Virol.* 2002; 67(3): 364-69.
 23. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(1): 217-45.
 24. Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S., Frenkel L.M., Huang M.L., Wald A., et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(8): 768-76.
 25. Okuno T., Takahashi K., Balachandra K., Shiraki K., Yamanishi K., Takahashi M., et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27(4): 651-3.
 26. Kawabe S., Ito Y., Ohta R., Sofue A., Gotoh K., Morishima T., et al. Comparison of the levels of human herpes virus 6 (HHV6) DNA and cytokines in cerebrospinal fluid and serum of children with HHV6 encephalopathy. *J. Med. Virol.* 2010; 82(8): 1410-5.
 27. Nikol'skiy M.A., Radysh M.V. Human herpesviruses' type 6 and 7 role in the occurrence of febrile seizures in children. *Voprosy diagnostiki i pediatrii.* 2012; 4(4): 46-8. (in Russian)
 28. Yamanishi K., Ocuno T., Shiraki K., Takahashi M., Condo T., Asano Y., et al. Identification of herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. *Lancet.* 1988; 1(8594): 1065-7.
 29. L'vov N.D. Human herpes viruses are systemic, integrative and lymphoproliferative immuno-oncopathology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 20(22): 1133-8. (in Russian)
 30. Kidd I.M., Clark D.A., Sabin C.A., Andrew D., Hassan-Walker A.F., Sweny P., et al. Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation: association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation.* 2000; 69(11): 2400-4.

Поступила 09.08.17

Принята в печать 17.10.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.371:616.916.1=084

Юнаслова Т.Н.¹, Бинятова А.С.¹, Фадейкина О.В.¹, Саркисян К.А.¹, Мовсисянц А.А.¹, Игнатъев Г.М.², Волкова Р.А.¹, Терешкина Н.В.¹, Сидоренко Е.С.³, Ильяслова Т.Н.¹, Суханова Л.Л.³

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КРАСНУХИ

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва;

² ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России, 198320, г. Санкт-Петербург;

³ Московское подразделение по производству бактериальных препаратов ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, 115088, г. Москва

До недавнего времени краснуха в нашей стране была широко распространённой инфекцией. Благодаря вакцинопрофилактике, участию в глобальной программе элиминации «управляемых инфекций» ВОЗ и выполнению программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» показатели заболеваемости краснухой в России достигли спорадического уровня. Одним из определяющих условий элиминации краснухи является применение вакцины надлежащего качества, соответствующей международным требованиям. В РФ для вакцинации против краснухи в течение ряда лет использовались зарубежные препараты; с 2008 г. начался коммерческий выпуск отечественной вакцины. Известно, что регламентируемое качество медицинских иммунобиологических препаратов обеспечивают условия производства и стандартный технологический процесс. Поэтому при производстве отечественной вакцины против краснухи соблюдаются правила производства, соответствующие требованиям, предусмотренным Правилами надлежащей производственной практики, и международным рекомендациям. В статье представлен ретроспективный анализ качества отечественной вакцины против краснухи по лабораторным показателям за 2012 - 2017 гг., в результате которого показано, что препарат обладает качеством, соответствующим требованиям нормативной документации. Это свидетельствует о стабильности технологии его производства.

Ключевые слова: вакцина против краснухи; заболеваемость; элиминация краснухи; показатели качества; штамм вируса краснухи; эффективность; вакцинопрофилактика; отраслевой стандартный образец; инспекционный контроль; нормативная документация.

Для цитирования: Юнаслова Т.Н., Бинятова А.С., Фадейкина О.В., Саркисян К.А., Мовсисянц А.А., Игнатъев Г.М., Волкова Р.А., Терешкина Н.В., Сидоренко Е.С., Ильяслова Т.Н., Суханова Л.Л. Анализ качества отечественной вакцины для профилактики краснухи. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(2):90-96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-90-96>

Для корреспонденции: Юнаслова Татьяна Николаевна, канд. биол. наук, гл. эксперт лаборатории вирусных вакцин ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва. E-mail: Unasova@expmed.ru