

ИЗБРАННЫЕ МАТЕРИАЛЫ  
МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ  
КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ  
И ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ВИЧ-ИНФЕКЦИИ»  
(10–11 сентября 2015 года, Оренбург, Россия)

MASCI J.R., Director of Medicine, Elmhurst Hospital Center; Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

**РАЗРАБОТКА ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ЭБОЛА**

В начале 2014 и в 2015 году в Восточной Африке разразилась эпидемия геморрагической лихорадки Эбола (ГЛЭ), а вакцина еще не прошла испытание на людях. Сейчас, менее 2 лет спустя, эффективная вакцина была одобрена на 3-м этапе клинических испытаний. Я бы хотел вкратце пошагово описать разработку вакцины против этой смертоносной инфекции, которая заняла годы, проанализировать настоящую ситуацию и предложенные методы для предотвращения ГЛЭ в будущем.

Эбола является филловиром, содержащим одноцепочечную негативную нить РНК, окруженную нуклеокапсидом и оболочкой со встроенными гликопротеинами. Выделены 5 видов: *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Reston ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* и *Bundibugyo ebolavirus*. Природным резервуаром считается один из видов летучих мышей. Передача возбудителя нечеловекообразным обезьянам и людям осуществляется, вероятно, при поедании контаминированных мясных или растительных продуктов. Передача возбудителя от человека к человеку происходит при контакте с биологическими жидкостями. Первые описанные случаи заражения человека вирусом Эбола были зафиксированы в 1976 году в Заире (теперь Демократическая Республика Конго) и, как и большинство последующих вспышек лихорадки, включая последнюю, были вызваны *Zaire ebolavirus*. Всего было зафиксировано 25 вспышек ГЛЭ. До 2014 года все они ограничивались территорией Центральной и Восточной Африки. Смертность обыкновенно превышала 50 %, а при некоторых вспышках достигала 90 %. Эпидемия ГЛЭ 2014–2015 годов стала самой смертоносной, с 27 000 зараженных и более 11 000 погибших в Либерии, Гвинее и Сьерра-Леоне только к июлю 2015 года.

**Жизненный цикл вируса.** Вирус Эбола преимущественно атакует клетки иммунной системы, включая макрофаги и дендритные клетки. После прикрепления и проникновения в эти клетки высвобождаются вирусные гликопротеины. Таким образом, он способен нарушать регуляцию ответа дендритной клетки, пре-

пятствовать их созреванию и развитию адаптивного иммунного ответа. Поврежденные макрофаги вырабатывают чрезмерное количество провоспалительных цитокинов, которые без медицинского вмешательства могут привести к «цитокиновому шторму», капиллярному кровотечению и повреждению внутренних органов.

**Разработка вакцины.** До недавней эпидемии в Восточной Африке испытания человеческой вакцины проходили тяжело, так как случаи инфекции были редки и отмечались только в санитарно неблагополучных странах в виде спорадических вспышек. Для разработки вакцины против вируса Эбола использовались многочисленные модели на приматах и грызунах. Первые вакцины содержали инактивированный вирус ZEBOV и были эффективны у грызунов, но не у нечеловекообразных обезьян. В ходе дальнейшей разработки субъединичные вакцины, содержащие рекомбинантные гены ZEBOV, показали недостаточную иммуногенность у грызунов. Последующие попытки были нацелены на использование белковых комплексов, содержащих различные комбинации матричного белка вируса ZEBOV (VP40) и гликопротеин (ГП), сопутствующий вирусному проникновению, является первым антигеном для предполагаемых вакцин. Некоторые из них вызвали сильный иммунный ответ у грызунов и защиту у нечеловекообразных обезьян.

**Клинические испытания.** В связи с экстренностью ситуации, связанной с эпидемией лихорадки, в 2015 году в Восточной Африке было проведено несколько испытаний вакцин. На данный момент вводятся или запланированы в этом году 8 исследований с 4 различными вакцинами. Наилучшие результаты в I–III стадии клинических испытаний показала вакцина с рекомбинантным вирусом везикулярного стоматита у скота (rVSV), которая доказала свою эффективность на моделях на животных. При разработке вакцины участок ДНК вируса ветряной оспы, который кодирует поверхностный белок, был заменен на участок вируса Эбола, который кодирует поверхностный гликопротеин. Измененный таким образом rVSV, названный rVSV-ZEBOV, стал использоваться в приготовлении вакцины. Для проведения исследования были отобра-

ны люди с социальной или географической связью с заболевшим лихорадкой Эбола. Используя кольцевую модель вакцинации в Гвинее, удалось продемонстрировать 100% защиту спустя 10 дней после введения. Такой вывод был сделан после получения следующих результатов: никто из 2014 привитых не заразился после последней прививки, в то время как из 2380 человек из контрольной группы 16 заболели. Длительность «окна», в течение которого вакцина обеспечивает защитный ответ, составляла 10 дней. Испытание VSV-EBOV в Сьерра-Леоне, проводимое среди медицинских работников в очаге инфекции, недавно достигло III стадии. Ни о каких серьезных побочных эффектах, связанных с использованием VSV-EBOV, пока не сообщалось.

Несмотря на то что длительность иммунологической защиты от введенной вакцины еще неизвестна, открытие является впечатляющим как в плане прекращения эпидемии, так и в плане предотвращения дальнейшего распространения масштабных вспышек болезни Эбола. В связи с техническими трудностями иммунизации большого количества людей в условиях эпидемии в настоящее время рассматривается возможность носовой аэрозольной вакцинации, которая уже показала свою эффективность на животных моделях.

Перевод с англ. Ю.С. Кривуля

Зуева Т.М., Разводов В.А.  
ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая  
инфекционная больница», Россия

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

В настоящее время сохраняется проблема дифференциальной диагностики вирусных гепатитов и механических желтух на догоспитальном этапе. Традиционно факт наличия желтухи часто сопровождается гипердиагностикой вирусных гепатитов.

По гепатитному отделению за 2014 год проведен 91 больной с желтухой различной этиологии, что составило 25 % от числа поступивших больных. 12 % составили пациенты с хроническим калькулезным холециститом (всего 11 случаев за 2014 год). Проанализировано 28 историй болезни за последние 3 года, где в заключительном диагнозе была указана ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. 15 пациентов из 28 были переведены в хирургические отделения (50 %), оставшиеся 13 — на амбулаторное наблюдение и долечивание.

Возрастная характеристика больных: до 40 лет — 6 человек; 40–49 лет — 2 человека; 50–59 лет — 10 человек; 60–69 лет — 4 человека; 70 лет и старше — 6 человек. 57 % больных — женщины в возрасте 40–50 лет, что согласуется с данными литературы: до 50 лет у женщин желчные камни встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин (Шерлок Ш., Дули Д., 1998 г.). Всем больным (100 %) при направлении в инфекционную больницу был выставлен диагноз: вирусный гепатит. 24 больных были направлены врачами поликлиник, 4 — врачами

ССМП. В 11 случаях больные минимально обследованы в амбулаторных условиях (анализ мочи на желчные пигменты, клинический анализ крови, УЗИ). 3 пациента из 11 осмотрены хирургом.

При анализе клинических показателей было выявлено следующее: преджелтушный период длительностью до 2 недель был выявлен у 14 больных (50 %); до 2–3 дней — у оставшихся 14 больных (50 %).

1. В большинстве случаев он был ярко выражен и, как правило, начинался с болевого синдрома.

2. Боли умеренного или выраженного характера в правом подреберье беспокоили 78 % больных, в 2 случаях болевой синдром отсутствовал и в 4 случаях боли носили невыраженный, но постоянный ноющий характер.

3. В 75 % случаев были выражены явления интоксикации (тошнота, рвота).

4. У 70 % больных выявлена гепатомегалия; желчный пузырь пальпировался у 2 пациентов.

5. В эпидемиологическом анамнезе у 21 больного значились парентеральные вмешательства за последние 6 месяцев.

6. Во всех случаях выявлена желтуха. В большинстве анализов преобладала прямая фракция билирубина. Общий билирубин в 11 случаях превышал 100 мкм/л при умеренной ферментемии в 25 случаях; лишь в 3 случаях АлАТ превышал 500 Е/л.

7. Со стороны периферической крови реакция в виде лейкоцитоза (более  $10 \cdot 10^9$ /л была обнаружена у 14 % больных. В 86 % случаев количество лейкоцитов не превышало  $10 \cdot 10^9$ /л. СОЭ более 20 мм/ч отмечалась в 50 % случаев, у оставшихся 17 пациентов СОЭ была в пределах нормы.

8. УЗИ паренхиматозных органов проводилось всем больным (100 %), в результате у всех пациентов были обнаружены конкременты в желчном пузыре. В диагностически сложных случаях повторно в динамике проводилось УЗИ. Все больные консультированы хирургом. 50 % больных (14 человек) в период от 1 до 6 дней были переведены в хирургические стационары. Средняя продолжительность пребывания там подобных больных равнялась 3,8 дня.

Таким образом, желтуха — это синдром, являющийся общим при вирусных гепатитах и механических желтухах. Анализируя истории болезни больных гепатитного отделения, которым был выставлен диагноз: ЖКБ, механическая желтуха, получили следующие данные: хроническим калькулезным холециститом страдают лица старшего и пожилого возраста, чаще женщины (50 %); отсутствует характерная для вирусного гепатита цикличность: короткий преджелтушный период (до 2–3 дней у 50 % больных) с преобладанием болевого синдрома и явлений интоксикации; в клинической симптоматике — невыраженная интенсивность желтухи, преобладание прямой фракции билирубина с низкой или умеренной активностью ферментов (менее 3 ммоль/л у 48 % больных); биохимические анализы, УЗИ органов брюшной полости в 100 % подтвердили наличие конкрементов; в