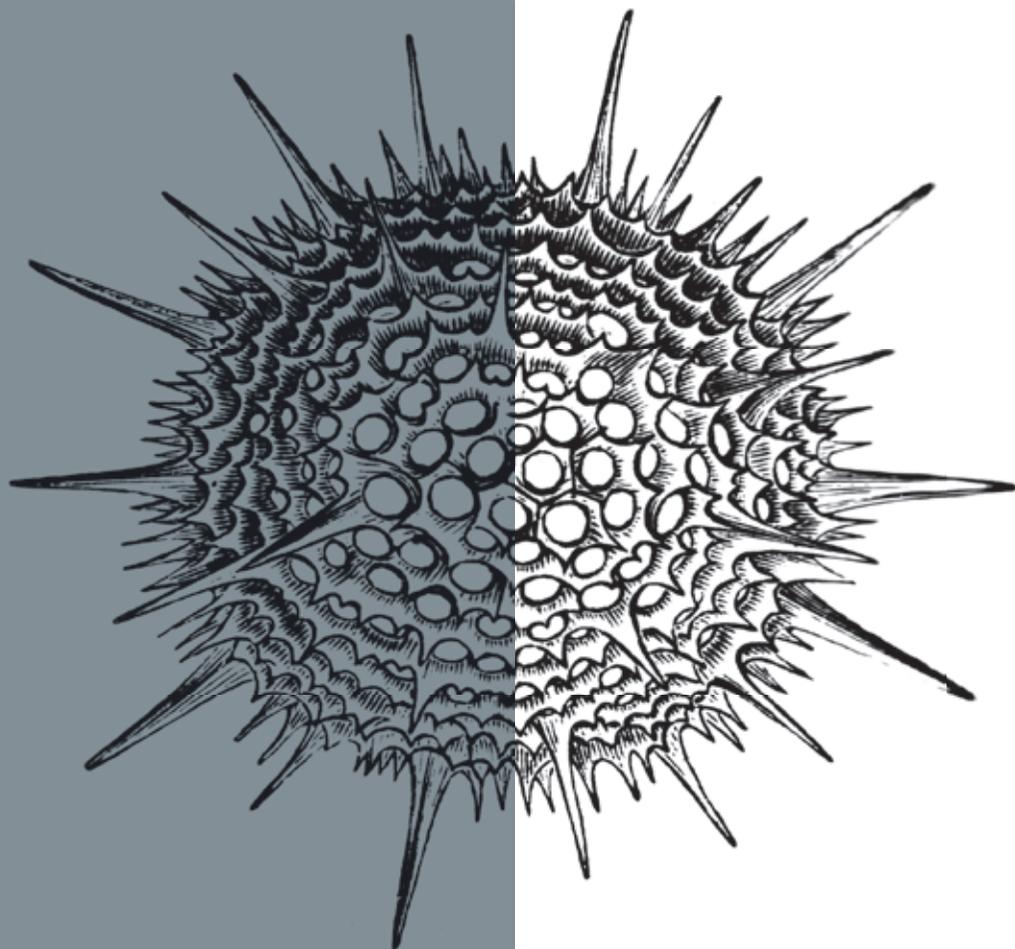


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

эпидемиология и инфекции №1, 2017



№

10

Клиническая
эффективность
и безопасность
препаратов
нейраминидазы
при гриппе

8

Подходы к лечению
вагинальных инфекций
при беременности

20

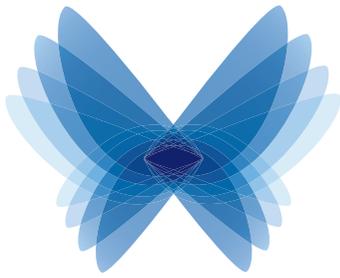
Место интерферонов
в алгоритме терапии
цитомегаловирусной
инфекции у детей

24



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Восточноевропейский саммит акушеров, гинекологов и перинатологов

28–31 МАЯ 2017

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова

Ключевые темы:

- Демография и репродуктивное здоровье. Вопросы контрацепции
- Оперативная гинекология. Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний
- Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности
- Гинекологическая эндокринология. Дискуссионные вопросы
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. Стратегия и тактика
- Бесплодный брак. Новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Хирургия тазового дна
- Преэклампсия – важнейшая мультидисциплинарная проблема
- Эстетическая гинекология
- Инфекция и репродукция

Организаторы



ФГБОУ ВО Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова



ФГБУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени В.И. Кулакова»
Минздрава России



Российское общество
акушеров и гинекологов



Министерства здравоохранения
Российской Федерации

При поддержке

Контакты

По вопросам участия:

Ульяна Шапошникова
obstetricssummit@ctogroup.ru
8 (495) 646-01-55 доб. 143

По вопросам научной программы:

Ирина Лапина
congress.moscow.05.17@gmail.com

Подробности и регистрация
на сайте

www.eesog.ru

RENAISSANCE

II пленум правления

Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов



28–30 октября 2017 года

Отель Ренессанс Москва Монарх Центр

Москва,
Ленинградский проспект,
д. 31А, стр. 1

Онлайн-регистрация на сайте ассоциации
www.arfpoint.ru

тел. (926) 465-56-93
e-mail: teh@arfpoint.ru

Эффективная
фармакотерапия. 10/2017.
Эпидемиология
и инфекции. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет

Н.М. БЕЛЯЕВА, Н.Н. БРИКО,

В.Б. БЕЛОБОРОДОВ, Ю.Я. ВЕНГЕРОВ,

Г.Х. ВИКУЛОВ, А.А. НОВОКШОНОВ,

М.С. САВЕНКОВА, В.Ф. УЧАЙКИН,

Ф.С. ХАРЛАМОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор
А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта
«Эпидемиология и инфекции»
В. ЛОПАТКИНА
(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 10 500 экз.

Выходит 2 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции
журнала. Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором. Информация
размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

III Общероссийская конференция «Перинатальная медицина:
от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 6

Клинические исследования

Ж.Б. ПОНЕЖЕВА
Рациональная этиотропная терапия гриппа 8

Лекции для врачей

Т.В. СОЛОГУБ, И.И. ТОКИН
Тактика ведения больных гриппом на современном этапе 14

Обзор

В.Л. ТЮТЮННИК, А.Г. АРУШАНОВА, О.И. МИХАЙЛОВА,
Д.Н. КОКОЕВА, М.К. МЕДЖИДОВА, З.Х. САЛПАГАРОВА
Вагинальные инфекции как фактор риска преждевременных родов 20

Медицинский форум

Врожденная цитомегаловирусная инфекция: подходы к терапии 24

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

V.B. BELOBORODOV,

N.M. BELYAYEVA,

N.N. BRIKO,

E.S. KHARLAMOVA,

A.A. NOVOKSHONOV,

M.S. SAVENKOVA,

V.F. UCHAYKIN,

Yu.Ya. VENGEROV,

G.Kh. VIKULOV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

V. LOPATKINA

v.lopatkina@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- 3rdAll-Russian Conference 'Perinatal Medicine:
from Pre-Graduate Preparation to Healthy Motherhood and Childhood' 6

Clinical Studies

- Zh.B. PONEZHEVA
The Rational Causal Treatment of Influenza 8

Clinical Lectures

- T.V. SOLOGUB, I.I. TOKIN
Current Tactics for Managing Influenza Patients 14

Review

- V.L. TYUTYUNNIK, A.G. ARUSHANOVA, O.I. MIKHAYLOVA,
D.N. KOKOYEVA, M.K. MEDJIDOVA, Z.Kh. SALPAGAROVA
Vaginal Infections as a Risk Factor for Premature Delivery 20

Medical Forum

- Congenital Cytomegalovirus Infection: Approaches to Therapy 24

Кафедра детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Кафедра педиатрии медицинского факультета РУДН
Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Кафедра факультетской педиатрии № 2 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Приглашают вас принять участие в юбилейной
X Всероссийской научно-практической конференции

«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ
Председатели
Мазанкова Л.Н., Продеус А.П.

*Горбунов С.Г., Дегтярева Е.А., Зыков В.П., Корсунский А.А., Лыскина Г.А.,
Овсянников Д.Ю., Османов И.М., Строкова Т.В., Харитоновна Л.А., Харламова Ф.С.,
Чеботарева Т.А., Чебуркин А.А., Черникова Е.А., Школьников М.А.*

В рамках конференции вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, неврологии, гастроэнтерологии, паразитологии, инфекционной патологии. Акцент в программе конференции сделан на клиническом разборе «трудных» больных, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

На выставке будут представлены лекарственные препараты, приборы и материалы для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза.

Конференция проводится с целью ознакомления врачей разных специальностей с ролью инфекций в формировании различных нозологических форм заболеваний у детей и интеграции этих знаний в неинфекционную патологию.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи-иммунологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник, ЛПУ.

Организаторами подана заявка с целью обеспечения слушателей баллами НМО.

**ВРЕМЯ
ПРОВЕДЕНИЯ**
30 МАЯ
2017 ГОДА



**МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ**

ДОМ УЧЁНЫХ
МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА,
Д. 16

Адрес электронной почты для связи
infosmat@yandex.ru



III Общероссийская конференция «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»

В рамках III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 9–11 февраля 2017 г.) состоялся симпозиум «Внутриутробные инфекции: реальность и возможности», организованный компанией «Ферон».

Симпозиум открыла профессор Елена Александровна ДЕГТЯРЕВА. В докладе «Врожденные инфекции детей мигрантов: особенности терапевтической тактики» она отметила, что современный врач-педиатр хорошо знаком со спецификой миграционного процесса, поскольку имеет дело с разнообразными формами инфекционных заболеваний у детей мигрантов. Елена Александровна подчеркнула, что благодаря широкому спектру опосредованной и прямой противовирусной активности, а также

иммуномодулирующим свойствам препарат ВИФЕРОН® можно применять одновременно с проведением длительной дифференциальной диагностики инфекционного процесса. Докладчик представила данные наблюдений, подтверждающие выраженные положительные изменения иммунного статуса больных детей на фоне применения иммуномодулирующего препарата. Наиболее важным показателем действия препарата ВИФЕРОН® стало статистически значимое снижение смертности среди недоношенных с внутриутробной инфекцией

(4% против 18% из группы сравнения).

Профессор Ирина Ивановна БОЧАРОВА прочла лекцию «Перинатальные аспекты герпетической инфекции». Она обратила внимание на то, что применение препарата ВИФЕРОН® способствует антенатальной иммунокоррекции плода. Это позволяет снизить заболеваемость у новорожденных в перинатальном периоде и частоту развития патологии неинфекционного характера. В группе высокого инфекционного риска зафиксирован положительный клинический эффект препарата ВИФЕРОН®. Частота развития инфекционных осложнений снизилась с 51 до 23%. Кроме того, средняя длительность инфекционно-воспалительного заболевания сократилась с 10,2 до 6,8 дня, частота использования антибиотиков с превентивной целью и при лечении малых форм внутриутробной инфекции – с 58 до 17%.

Тема доклада профессора Елены Павловны СИТНИКОВОЙ звучала так: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Подходы к терапии». Докладчик представила запатентованное изобретение методики лечения генерализованной цитомегаловирусной инфекции

NB

Урожайный 2016-й: фармацевтическая компания «Ферон» награждена премиями «Золотая ступка» и Russian Pharma Awards 2016

На торжественной церемонии награждения лауреатов Российской национальной медико-фармацевтической премии «Золотая ступка» 16 ноября 2016 г. медицинское и фармацевтическое сообщество в очередной раз подтвердило особый статус и значимость препарата ВИФЕРОН®. Он получил сразу две авторитетных премии профессионального сообщества. ВИФЕРОН® стал обладателем премии по решению почетительского совета в номинации «Препарат года», подноминация «Противовирусные препараты». Вторая награда – высокая оценка экспертов и практикующих врачей в рамках 5-й ежегодной премии в области фармации и медицины Russian Pharma Awards 2016. ВИФЕРОН® занял 2-е место в номинации «Иммуномодулятор выбора в острый период респираторной инфекции у часто болеющих детей».



Здравоохранение сегодня

(ЦМВИ) у детей раннего возраста. Данная методика предусматривает включение в алгоритм терапии комбинации препаратов ганцикловир и ВИФЕРОН® суппозитории 150 000 МЕ. Профессор Е.П. Ситникова подчеркнула, что предлагаемая методика направлена на повышение эффективности лечения ЦМВИ у детей раннего возраста за счет полной элиминации вируса из крови. В случае генерализованной формы ЦМВИ при вирусной нагрузке в крови 10^5 коп/мл и более лечение начинают ганцикловиром – внутривенное введение в течение 14–21 дня в дозе 5–7,5 мг/кг до снижения вирусной нагрузки в крови до 10^4 – 10^3 коп/мл. Затем ганцикловир отменяют и назначают ВИФЕРОН® 150 000 МЕ в свечах по схеме: один суппозиторий два раза в сутки в течение 10–14 дней, один суппозиторий три раза в неделю в течение 3–6 месяцев. По данным исследований профессора Е.П. Ситниковой, в ко-

нечном итоге удастся достичь полной элиминации вируса из крови ребенка и тем самым обеспечить высокую эффективность лечения. Лекцию «Инфекция мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста. Клинический разбор» прочла профессор Асия Ильдусовна САФИНА. Она сообщила, что комплексное лечение инфекций мочевой системы предполагает применение антибактериальных препаратов, что в свою очередь создает существенную лекарственную нагрузку на детский организм. Согласно собственным результатам исследований профессора А.И. Сафиной, включение в терапию инфекций мочевой системы препарата ВИФЕРОН® позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку, а также последующие осложнения заболеваний.

Профессор Наталья Игоревна ТАПИЛЬСКАЯ в докладе «Прегравидарная подготовка: от здоровой

мамы – здоровый ребенок» обратила внимание аудитории на одну важнейшую причину женского бесплодия – хронический эндометрит. Он возникает на фоне дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма и патогенами, представителями микробиоценоза. Докладчик предложила включить в патогенетически обусловленную терапию в качестве иммуномодулятора ВИФЕРОН®, характеризующийся высоким уровнем безопасности и доказанной эффективностью. Н.И. Тапильская привела пример из клинической практики, когда применение иммуномодулирующей терапии (ВИФЕРОН®) в пролонгированном режиме в качестве дополнения к этиотропной терапии ассоциировалось с увеличением периода безрецидивного интервала бактериального вагиноза и снижением удельного веса госпитализаций в акушерско-гинекологические стационары с 25 до 10%. ☺



КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

ГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» ИМ. С.П. КОТЛЕНКО

VIII Научно-практическая конференция Современные вопросы педиатрии

14 ИЮНЯ 2017

Здание Правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+





Рациональная этиотропная терапия гриппа

Ж.Б. Понежева

Адрес для переписки: Жанна Бетовна Понежева, doktorim@mail.ru

Описаны эпидемические и клинические особенности гриппа, источники инфекции, пути передачи, патогенез. Указаны современные методы диагностики, терапевтические и профилактические дозы препаратов этиотропной терапии.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность отечественного противовирусного препарата Номидес в терапии гриппа.

Материал и методы. В амбулаторных условиях проводились лечение 29 пациентов с верифицированным диагнозом гриппа и наблюдение 19 контактных лиц с профилактическим курсом. Препарат Номидес назначали по 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней при гриппе, а контактными лицам по 75 мг один раз в сутки 7–10 дней.

Результаты. Согласно полученным данным, препарат Номидес характеризуется выраженным клиническим эффектом в отношении интоксикационного и катарально-респираторного синдромов у больных гриппом, высокой профилактической эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: грипп, эффективность, осельтамивир, Номидес

Грипп – распространенная вирусная инфекция – остается одной из значимых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при ежегодных сезонных эпидемиях гриппа заболевают до 10% взрослых и 20–30% детей. От гриппа и его осложнений ежегодно умирают 250–500 тыс. человек [1–3]. Грипп ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости, значительными экономическими затратами и летальностью. По данным НИИ гриппа, в феврале 2016 г. заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) составила 134,4 случая на 10 тыс. населения (выше среднего уровня на 93,4%),

приблизившись к показателю заболеваемости на пике пандемии 2009 г. Доминирующими циркулирующими штаммами вируса гриппа были А(Н1N1)pdm09 – 92,2% случаев, А(Н3N2) и В – 3,3 и 0,8% соответственно. Экономический ущерб в России от сезонного эпидемического гриппа достигает 100 млрд руб. в год, что соответствует 85% экономических потерь от инфекционных болезней [2, 4–6].

Наиболее эффективным способом снижения заболеваемости гриппом является специфическая вакцинопрофилактика. Как показала оценка профилактического эффекта вакцинации против гриппа в 2015/2016 гг., среди привитых детей заболеваемость, связанная с этой инфекцией, не превыша-

ла 0,8%. У непривитых аналогичный показатель достиг 33,9% [5, 7–9].

По данным Роспотребнадзора на эпидемиологический сезон 2016/2017 гг., вакцинировано 47 млн человек, или более 40% населения страны [2].

Поскольку вирусы гриппа обладают способностью к антигенной изменчивости поверхностных белков гемагглютинаина и нейраминидазы, разработчики вакцин вынуждены признать, что нельзя гарантировать полного соответствия вакцины и циркулирующего штамма [2, 7, 10]. За седьмую неделю 2017 г. 36% образцов дали положительный результат на наличие вирусов гриппа, из них в 85% случаев выявлен вирус гриппа А, в 15% – вирус гриппа В. Рост циркуляции вирусов типа В, как обычно, наблюдается во второй половине сезона гриппа. В большинстве случаев (свыше 90%) гриппа А имел место субтип А(Н3N2) [3, 4].

Высокая контагиозность вируса гриппа обуславливает высокую интенсивность эпидемиологического процесса и его быстрое повсеместное распространение. Вирусы гриппа относятся к группе пневмотропных РНК-содержащих вирусов семейства *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus*. На поверхности вириона (вирусной частицы) вируса гриппа А имеются две функционально важные молекулы: гемагглютинин (с помощью него вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени) и нейраминидаза (разрушает клеточный рецептор, что необходимо при почковании дочерних вирио-



нов, а также для исправления ошибок при неправильном связывании с рецептором). Согласно информации мирового медицинского сообщества, полученной в сезон пандемии гриппа А(Н1N1)09 (случаи этого гриппа зафиксированы в 214 странах), от 1 до 10% всех пациентов нуждались в госпитализации, общая летальность составила около 0,5%. По данным различных источников, в мире зафиксировано от 17,4 до 18,5 тыс. летальных случаев (лабораторно подтвержденных) от пандемического гриппа А(Н1N1)09 [3, 6, 7, 9, 10]. Необходимо отметить, что примерно у 40% больных, которым потребовалась госпитализация и среди которых отмечались летальные исходы, не выявлено сопутствующей патологии до момента заболевания гриппом А(Н1N1)09. Грипп считается респираторной инфекцией с трудно предсказуемым течением и быстро развивающимися жизнеугрожающими осложнениями (пневмонии различного генеза, острый респираторный дистресс-синдром, токсический геморрагический отек легких, острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок, отек головного мозга, острая иммуносупрессия у беременных, менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, миокардит, септический шок, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний). Естественная восприимчивость человека к вирусу гриппа высокая. Как правило, инфекция передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путем. Источник инфекции – больной человек, который наиболее опасен в первые три дня заболевания. Выделение вируса при неосложненном течении гриппа продолжается 5–7 дней, при осложненном – до 10–14 дней от начала заболевания. Клиническая картина гриппа – поражение респираторного тракта, выраженная интоксикация, лихорадка и умеренный катаральный синдром. Грипп характеризуется астеническим синдромом, сохраняющимся в период реконвалесценции, и проявляется слабостью,

быстрой утомляемостью, потливостью [6, 9, 10, 11].

Вирус гриппа попадает в организм человека через дыхательные пути. Основные фазы патологического процесса:

- репродукция вируса в клетках дыхательных путей с избирательным поражением эпителия респираторного тракта;
- вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции из-за массивного выхода зрелых вирионов, что сопровождается массовой гибелью клеток и развитием интоксикации;
- поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе респираторного тракта с наличием воспалительных явлений в трахее и бронхах, повреждением клетки эндотелия сосудов, что приводит к их повышенной проницаемости и дополнительному повреждению тканей [12–14];
- возможность бактериального осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма с выздоровлением или летальным исходом.

Пандемический штамм вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 значительно отличается антигенными свойствами от ранее циркулирующих штаммов, в том числе достаточно давно циркулирующего сезонного Н1N1. Изменения иммуногенных структур вируса в результате антигенного сдвига/дрейфа лежат в основе ускользания патогена от адаптивного иммунного ответа и недостаточной эффективности вакцин [1, 8, 9, 11, 12].

Расшифрован ряд молекулярных механизмов, позволяющих вирусам противостоять протективному действию интерферонов (ИФН), изучены способы подавления врожденного иммунного ответа, реализуемые вирусами гриппа. Неструктурный белок вируса гриппа (NS1) блокирует на разных уровнях каскад биохимических событий, ведущих к активации генов ИФН 1-го и 3-го типов и других цитокинов, обладающих опосредованной противовирусной активностью. В дополнение к ограни-

чению выработки ИФН 1-го типа вирус гриппа А также нарушает сигналы, проводимые через рецепторы ИФН-альфа/бета [8, 12, 13, 14]. Ключевые события, за счет которых вирусы потенцируют развитие вторичных бактериальных инфекций, включают нарушения эпителиального барьера и усиление адгезии бактерий, дисфункцию различных компонентов иммунной системы, что в совокупности повышает восприимчивость к вторичной бактериальной пневмонии [11–15].

Высокая социально-экономическая значимость гриппозной инфекции для общества определяет важность проблемы рациональной и безопасной противовирусной терапии. Эксперты ВОЗ подчеркивают, что противовирусные препараты имеют особое значение как единственное специфическое медикаментозное средство снижения заболеваемости и смертности. Основными направлениями эффективного лечения гриппа являются раннее начало приема этиотропных препаратов с учетом резистентности циркулирующих штаммов вируса, проведение противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии. Всем пациентам, включая беременных, пожилых и пациентов с сопутствующими заболеваниями, противовирусные препараты рекомендуется назначать как можно раньше от начала развития клинических симптомов заболевания – не позднее 48 часов. В случае развития тяжелых форм противовирусные препараты назначают с момента поступления пациента в стационар независимо от дня болезни [3, 6, 8, 10, 11].

Особенностью вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 является его исходная резистентность к препаратам адамантанового ряда – ингибиторам функционирования протонных каналов – римантадину и амантадину. Молекулярным маркером такой резистентности служит наличие сайта N31 (вместо S31 у чувствительных штаммов) в белке М2 [8, 11, 12, 16]. Напротив, мутации, необходимые для развития устойчивости к ингибиторам нейраминидазы, происходят в трудно-

инфекции



доступном участке, что снижает ее активность и возможность развития резистентности, обуславливая тем самым активность ингибиторов этого фермента в отношении всех подтипов вирусов А и В. Кроме того, белок NA содержит E119, N275, R293, N295, что является маркером чувствительности вируса к ингибиторам нейраминидазы [16–19]. По данным ВОЗ, не зафиксирована резистентность и до сих пор не выявлено снижения восприимчивости к осельтамивиру или занамивиру для любого из вирусов, протестированных в эпидсезоне 2016/2017 гг. [4].

Создание занамивира и осельтамивира на основе целенаправленного молекулярного дизайна препаратов с селективным действием, блокирующих нейраминидазу, относится к числу важнейших достижений последних лет. Первым препаратом в этой группе был занамивир (Реленза), предназначенный для местного применения в виде ингаляции, но не оказывающий системного воздействия при гриппе, что и способствовало разработке нового противовирусного препарата системного действия – осельтамивира (Тамифлю) [3, 11, 17–19]. По данным литературы, применение осельтамивира при гриппе у взрослых больных уменьшает тяжесть заболевания, сокращает период клинических проявлений, снижает частоту осложнений, требующих применения антибактериальных средств [10, 17–21]. Среди зарегистрированных на сегодняшний день в Российской Федерации ингибиторов нейраминидазы наиболее широко применяется осельтамивир (Номидес или Тамифлю). Номидес (ОАО «Фармасинтез») – первый отечественный аналог препарата Тамифлю. Он производится на заводе, деятельность которого осуществляется строго в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practic – надлежащая производственная практика). Это гарантирует высокое качество и безопасность выпускаемой продукции. Эффективность и безопасность препарата Номидес сопоставимы с таковыми

оригинального препарата (по данным клинических исследований). Кроме того, стоимость российского аналога (Номидес) значительно ниже. Действующее вещество: осельтамивир 75 мг (осельтамивира фосфат 98,5 мг). Осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа А и В – фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

Целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности и безопасности препарата Номидес при гриппе у взрослых больных.

Материал и методы

В эпидемическом сезоне 2016/2017 гг. проводилось амбулаторное лечение лиц в возрасте от 18 до 55 лет, обратившихся за медицинской помощью в течение первых двух суток (не позднее 36–48 часов) с момента появления лихорадки, озноба, головной и мышечной боли, слабости, кашля, насморка, першения в горле, чихания.

С целью верификации диагноза проведена экспресс-диагностика гриппа в иммунохроматографическом тесте с использованием тест-систем Influenza A + B Ve Gal Farmaceutica S.L Madrid (Spain) и взят ПЦР-мазок из носоглотки на ОРВИ-комплекс. Обследование пациентов на основании протоколов ведения гриппа у взрослых больных (клинические рекомендации 2016 г.) включало клинический анализ крови, общий анализ мочи. Рентгенография органов грудной клетки и электрокардиография выполнялись по необходимости. Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Результаты сравнений считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки клинической эффективности и переносимости препарата Номидес (капсулы 75 мг производства ОАО «Фармасинтез», Россия) под наблюдением находились 29 пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа в возрасте от 18 до 55 лет (15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщин; 16 (55,2%) пациентов в возрасте от 18 до 30 лет, 15 (44,8%) – в возрасте от 31 до 55 лет). У всех участников исследования тяжесть заболевания соответствовала легкой и среднетяжелой. Сопутствующие заболевания в стадии обострения отсутствовали. Эти пациенты составили первую группу. Они получали Номидес 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней на фоне сопутствующей симптоматической терапии. Во вторую группу вошли 19 пациентов, контактировавших в семье с больным гриппом. В этой группе Номидес назначали в профилактическом режиме – 75 мг один раз в день 7–10 дней.

В процессе наблюдения и лечения пациенты осматривались врачом до начала и после завершения противовирусной терапии, регистрировались симптомы и оценивалась интенсивность выраженности основных клинических симптомов в дневнике, выполнялась термометрия два раза в день, анализировались переносимость препарата и возможные нежелательные проявления терапии в обеих группах. Эффективность терапии в первой группе оценивали:

- ✓ по срокам нормализации температуры тела;
- ✓ купированию проявлений интоксикации (головная и/или мышечная боль, ломота во всем теле, слабость, головокружение);
- ✓ продолжительности катаральных симптомов (ринит, заложенность носа, першение в горле).

Результаты и их обсуждение

Оценка эффективности Номидеса в лечении подтвержденного гриппа А ($n = 24$) и В ($n = 5$) у иммунизированных взрослых лиц в возрасте 18–55 лет без сопутствующих заболеваний в стадии обострения показала достоверное снижение медианы длитель-



ности инфекции на 29–34 часа. Продолжительность лихорадки и интенсивность других проявлений интоксикационного синдрома (головная и/или мышечная боль, ломота во всем теле, слабость, сонливость, снижение физической активности) сокращалась со второго дня лечения. Проявления ринита купировались к третьему дню. На фоне терапии максимальный клинический эффект среди больных гриппом отмечался в 19 (65,5%) случаях на вторые сутки приема препарата. Продолжительность лихорадочного периода в среднем составила $28 \pm 3,7$ часа. В ходе наблюдения за пациентами не зарегистрировано случаев ухудшения состояния и самочувствия, влекущих за собой отмену или замену препаратов, назначение антибактериальных средств или госпитализацию.

По окончании противовирусной терапии у всех больных гриппом зарегистрирован период ранней реконвалесценции с постепенным окончательным выздоровлением в течение ближайших семи суток.

Лечение дает более выраженный эффект, если его начинают как можно раньше после появления симптомов гриппа. Так, начало терапии в первые 12–24 часа болезни в группе наблюдения (16 пациентов) способствовало более быстрому купированию интоксикации и основных клинических симптомов. Наши данные совпадают с данными других авторов, которые указывают, что раннее начало лечения гриппа осельтамивиром ассоциировано с достоверно быстрой нормализацией состояния, восстановлением обычной активности, а также снижением длительности лихорадки и тяжести болезни [19, 21].

Анализ клинической эффективности и безопасности отечественного препарата Номидес выявил выраженный клинический эффект в отношении интоксикационного и катарально-респираторного синдромов у больных гриппом с выраженным уменьшением интенсивности основных симпто-

мов (лихорадка, головная боль, ринит, фарингит, ларингит) и его безопасности. Клинический эффект препарата напрямую связан с подавлением вирусной агрессии, уменьшением уровня провоспалительных цитокинов, количества клеток, экспрессирующих CD95+, что приводит к снижению адгезивной способности мононуклеарных клеток крови, активации лимфоцитов, целенаправленной поляризации Th_0 -лимфоцитов в Th_1 , стимуляции фагоцитарной системы макрофагов и нейтрофилов, росту и активации цитотоксических и NK-клеток [8, 12, 14]. Такие сдвиги в иммунной системе способствуют подавлению бактериальной и грибковой флоры, определяя неосложненное течение заболевания. Наши данные согласуются с данными клинических исследований III и IV фаз, в которых показано, что осельтамивир сокращает общую продолжительность заболевания на 37%, а частота осложнений – пневмонии, бронхита, синусита, отита – снижается на 67% [17, 19].

Распространение вируса гриппа нередко происходит среди контактных лиц. В исследование были включены 19 пациентов в возрасте старше 18 лет (до 60 лет), контактировавшие с больным гриппом, которым назначали препарат Номидес в дозе 75 мг один раз в сутки 7–10 дней. Профилактическая эффективность препарата составила 94% ($p < 0,01$). Грипп А выявлен у одного пациента из группы наблюдения ($n = 19$), начавшего прием препарата на третий день после контакта с больным гриппом в семье. Для экстренной профилактики гриппа после контакта с больным применение осельтамивира позволяет значительно снизить вероятность заболевания, а в случае его возникновения существенно сократить продолжительность и уменьшить тяжесть проявлений [17, 19].

Результаты исследования показали, что препарат Номидес безвреден, хорошо переносится и эффективен при терапии и профилактике гриппа. На фоне тера-

Таблица. Наиболее частые нежелательные явления на фоне применения Номидеса в терапевтической и профилактической дозе, абс. (%)

| Нежелательные явления | Терапевтический курс (75 мг два раза в сутки) (n = 27) | Профилактический курс (75 мг один раз в сутки) (n = 19) |
|-----------------------|--|---|
| Тошнота | 3 (11,1) | 2 (10,5) |
| Рвота | 1 (3,7) | 0 |
| Головная боль | 2 (7,4) | 1 (5,2) |
| Боль в животе | 1 (3,7) | 0 |
| Головокружение | 1 (3,7) | 0 |
| Нарушение сна | 0 | 1 (5,2) |

пии не выявлено аллергических реакций. Переносимость препарата Номидес у 83,3% пациентов была хорошей и у 16,7% удовлетворительной. Побочные реакции (таблица) в виде головной боли и дискомфорта в животе, тошноты, диспепсических явлений, связанных с получением препарата, отмечали пять (17,2%) пациентов первой группы и три (16%) пациента второй.

Самыми частыми нежелательными явлениями у 46 пациентов (включая тех, кто получал Номидес 75 мг один или два раза в сутки) были тошнота и головная боль. Они носили транзиторный характер, возникали после приема первой дозы и в большинстве случаев не требовали отмены препарата.

В ходе наблюдения за пациентами обеих групп нежелательных побочных явлений на фоне применения препарата, которые требовали бы его отмены или замены, не зарегистрировано.

Заключение

Номидес зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат. Действующее вещество осельтамивир рекомендовано экспертами ВОЗ в качестве основного лекарственного средства против вируса гриппа. Номидес эффективен против циркулирующих в настоящее время штаммов вируса гриппа, способствует сокращению продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений, профилактике гриппа и его осложнений. ☺



Литература

1. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009.
2. Отчеты Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» 2016 г. // www.fcgsen.ru.
3. www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
4. Викулов Г.Х. Референс-лаборатория ВОЗ по диагностике гриппа H5N1 // Ежедневный бюллетень по информационному мониторингу проявлений гриппа H1N1 и других генотипов вируса с пандемическим потенциалом за период 23.05.2010–28.05.2010. Выпуск № 9. ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор». С. 24–25.
5. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н. Грипп и иммунопрофилактика // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 4. С. 71–79.
6. Брико Н.И. Мировой опыт и российская практика вакцинации против гриппа. Эпидемиологическая ситуация в России. Доклад на VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием. М., 2016.
7. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
8. Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А(Н1N1)2009 в России // Terra Medica Nova. 2009. № 4–5. С. 6–9.
9. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2016.
10. Селькова Е.П., Калюжин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: МИА, 2015.
11. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // Viruses. 2012. Vol. 4. № 9. P. 1438–1476.
12. Levy D.E., Marié I.J., Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // Curr. Opin. Virol. 2011. Vol. 1. № 6. P. 476–486.
13. Swedan S., Andrews J., Majumdar T. et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // J. Virol. 2011. Vol. 85. № 19. P. 10090–10100.
14. Barik S. New treatments for influenza // BMC Med. 2012. Vol. 10. ID104.
15. Hyden F., Couch R. Clinical and epidemiological importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine // Rev. Med. Virol. 1992. Vol. 2. P. 89–96.
16. Ward P., Small I., Smith J. et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 55. Suppl. 1. P. i5–i21.
17. Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. et al. Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic // Infect. Disord. Drug Targets. 2013. Vol. 13. № 1. P. 34–45.
18. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Учайкин В.Ф. Опыт применения осельтамивира (тамифлю) при гриппе и ОРВИ у детей // Лечащий врач. 2006. № 1.
19. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // РМЖ. 2015. Т. 23. № 4. С. 211–215.
20. Ленева И.А. Осельтамивир (Тамифлю) – противовирусный препарат нового поколения: эффективность осельтамивира против вируса гриппа H5N1 // РМЖ. 2006. Т. 14. № 29. С. 2059–2061.
21. Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях: противовирусная терапия прямого действия // Медицинский совет. 2015. № 4. С. 36–45.

The Rational Causal Treatment of Influenza

Zh.B. Ponezheva

Central Research Institute of Epidemiology

Contact person: Zhanna Betovna Ponezheva, doktorim@mail.ru

The article presents the epidemic and clinical features of influenza virus. The sources of infection, transmission routes, and the complex of processes composing the pathogenesis of influenza are described. The modern methods of diagnosis and treatment of influenza and ARVI described, therapeutic and prophylactic doses of drugs for etiological and pathogenesis therapy.

Purpose of the study. Score clinical efficacy and safety domestic antiviral drug Nomides (oseltamivir) in influenza therapy.

Patients, methods and materials. Were treated 29 patients with verified diagnosis of influenza, as well as the observation was carried out in 19 patients who were in contact. Nomides drug was administered 75 mg of 2 times a day, 5 days a course of the flu, and 75 mg of 1 times a day, 7–10 days a course of the contact group.

Results. It revealed a pronounced effect on the clinical intoxication and catarrhal-respiratory syndrome in patients with influenza, as well as a high preventive efficacy and safety.

Key words: influenza, efficiency, oseltamivir, Nomides



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

 Реклама

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Тактика ведения больных гриппом на современном этапе

Т.В. Сологуб, И.И. Токин

Адрес для переписки: Тамара Васильевна Сологуб, sologub@influenza.spb.ru

В статье представлены данные о заболеваемости гриппом и тактика лечения гриппа на современном этапе. Проанализированы особенности воздействия вируса на организм. Рассмотрены возможности современной терапии гриппа с использованием различных противовирусных препаратов с прямым воздействием на репликацию вируса и требования к противовирусным препаратам.

Ключевые слова: *заболеваемость гриппом, противовирусная терапия гриппа, грипп, противовирусные препараты для лечения гриппа*

Острые респираторные вирусные инфекции являются одними из самых распространенных заболеваний в мире и вполне оправданно относятся к убиквитарным болезням. Ведущее место в их структуре принадлежит гриппу, ежегодные эпидемии которого наносят огромный социально-экономический ущерб. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от гриппа и его осложнений умирает от 200 до 500 тыс. человек, а экономические потери достигают 1–6 млн долларов США на 100 тыс. населения. Почти 90% населения как минимум раз в год переносят одну из респираторных вирусных инфекций. Такая высокая заболеваемость связана с урбанизацией, мощными миграционными процессами, легкостью реализации механизма передачи вирусов, а также их высокой изменчивостью.

Восприимчивость к гриппу крайне высока у лиц всех возрастных групп, но максимальное количество заболеваний наблюдается у детей в возрасте от года до 14 лет (37%), что в четыре раза выше, чем у пожилых (10%).

Чтобы произошло инфицирование, вирус гриппа должен преодолеть факторы неспецифической защиты дыхательных путей. Преодолев сопротивление ослабленных ресничек, возбудитель попадает в оболочку носоглотки, подвергается воздействию высокоактивного секрета слизистых желез, содержащих значительное количество N-ацетилнейраминовой кислоты. Эти биологически активные вещества способны снижать активность вируса гриппа. Преодолев факторы неспецифической защиты, вирус прикрепляется с помощью гемагглютинина к рецепторам клеток-мишеней (в данном случае к реснитчатому цилиндрическому эпителию) и проникает внутрь клетки, где происходит его «раздевание» и начинается внутриклеточный цикл репликации. Гемагглютинин (hemagglutinin – HA) – один из самых крупных белков в вирионе гриппа, на его долю приходится от 25 до 35% всех белков. HA ответствен за прикрепление вирионов к клеткам-мишеням за счет связывания с сиалосодержащими рецепторами, а также за слияние вирусной и клеточной мембран. HA – основной специфичес-

кий антиген вируса, определяющий (наряду с нейраминидазой (NA)) подтип и вызывающий образование антител, нейтрализующих инфекционность вируса и его гемагглютинирующую активность. Если HA вируса гриппа прикрепляется к полисахаридным цепочкам на поверхности эритроцитов, содержащих остатки сиаловой кислоты, то другой поверхностный гликопротеин, NA, специфически отщепляет остаток сиаловой (N-ацетилнейраминовой) кислоты от полисахаридов мембраны эритроцита [1]. Более чем за 30 лет, прошедших с момента открытия NA, появилось несколько теорий, объясняющих функцию этого фермента в вирионе. Наряду с возможной физиологической ролью, заключающейся в удалении нейраминовой кислоты муцинов, которые являются ингибиторами NA, предполагалось, что в процессе репликативного цикла она играет определенную роль либо при проникновении вируса в клетку, либо при высвобождении из клетки вновь синтезированного вируса. Предполагается, что активность NA помогает вирусным частицам проникать через секреты слизистых оболочек, богатых сиаловой кислотой, для достижения клеточных мишеней – эпителия дыхательных путей. В последнее время появились данные о том, что NA осуществляет еще одну функцию – предотвращает агрегацию образовавшихся вирусных частиц. Установлено, что NA существует на поверхности вириона вируса гриппа в виде палочкообразных выступов. NA считается важным в антигенном отношении компонентом вириона. NA, как



и НА, – гликопротеин, содержащий 20% углеводов в виде глюкозамина. Уникальность НА вируса гриппа заключается в том, что нейраминидаза, будучи ферментом, играет также роль антигена при заболевании гриппом. Антитела к НА могут создавать защиту против гриппа и изменять течение болезни.

Основная функция белка М2 – формирование ионного канала, по которому осуществляется транспорт протонов, необходимый для эффективной репродукции вируса. Белок М2 регулирует рН среды в процессе «раздевания» вируса в эндосомах, а также в аппарате Гольджи – месте синтеза НА. Запускаются конформационные изменения в гемагглютинине, приводящие к слиянию вирусной оболочки с мембраной эндосомы. На поздних стадиях заболевания во время синтеза НА в аппарате Гольджи ионный канал М2 поддерживает основной рН, предотвращая конформационные изменения в гемагглютинине. Таким образом, вирус гриппа – это оболочечный, РНК-содержащий вирус, в центре которого находится генетический материал, заключенный в липопротеидную оболочку, представленную поверхностными белками НА, NA и мембранным белком М2. Следовательно, основными лекарственными мишенями в репликативном цикле вируса гриппа являются белки М2, НА и NA.

Для лечения и профилактики гриппа эксперты ВОЗ в первую очередь рекомендуют средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию [2]. К современному противовирусному препарату предъявляются следующие требования:

- ✓ прямое воздействие на определенную мишень в цикле репликации вируса;
- ✓ подавление (препаратом или его метаболитом) репродукции в клетках, то есть функционирование *in vitro*;
- ✓ воспроизведенная в нескольких независимых лабораториях противовирусная активность;
- ✓ низкий риск развития резистентности;

✓ назначение в первые 48 часов от начала заболевания.

По определению экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) США, противовирусными могут быть только препараты, оказывающие непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса. То есть действие этих препаратов направлено на определенную вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса [3].

Первое поколение противовирусных препаратов представлено препаратами адамантанового ряда, блокаторами М2-каналов – римантадином и применяемым в Европе и США сходным с ним амантадином.

В 1963 г. группой ученых под руководством Уильяма Причарда был предложен метод синтеза римантадина из кетоксида путем восстановления его алюмогидридом лития. В 1965 г. была продемонстрирована эффективность римантадина на животных, а в 1968 г. он прошел клинические испытания. В 1969 г. во время эпидемии гриппа препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность. В том же году группой советских ученых под руководством Яниса Полиса и Ильзе Граве в Рижском институте органического синтеза была предложена оригинальная методика синтеза римантадина. В течение нескольких десятилетий римантадин был единственным противовирусным препаратом с высокой клинической эффективностью. Медленная метаболизация препарата обуславливает его длительную циркуляцию в организме человека, что позволяет применять римантадин не только с терапевтической, но и с профилактической целью. Проведенные многочисленные исследования показали, что римантадин также индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма, увеличивает функциональную активность естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов. В России выпускается детская форма римантадина в виде сиропа (Орвирем). Кроме того, римантадин в комплексе с жаропонижающими

и противовоспалительными компонентами входит в состав другого российского препарата – Антигриппин-максимум. Мишенью противогриппозных препаратов адамантанового ряда является М2-белок вируса гриппа [4]. Молекула римантадина, диаметр которой соответствует диаметру ионного канала, блокирует транспорт протонов, что приводит к стабилизации рН в пределах физиологических значений. Вследствие подавления активности ионного канала вируса гриппа останавливается поток протонов через мембраны вирионов в эндосомы. В результате нарушается процесс диссоциации М1-белка, не происходит высвобождения нуклеокапсида, а следовательно, нарушается его транскрипционная активность. Кроме того, неспецифической мишенью римантадина является НА. Для слияния НА с клеточной мембраной необходимо разделение его молекулы на две субъединицы: НА1 и НА2. Этот процесс происходит под влиянием кислых протеаз хозяина и требует подкисленной среды. Римантадин по своим химическим свойствам является слабым основанием и защелачивает среду, делая невозможной работу протеаз. Таким образом, препараты адамантанового ряда, будучи мембрано- и лизосомотропными агентами, накапливаются в мембранах и препятствуют конформационным изменениям НА, необходимым для протеолитической активации функции слияния НА2 с клеточными мембранами. Существенно также действие рН на диссоциацию липопротеиновой мембраны вирионов и, следовательно, освобождение нуклеопротеида. Римантадин эффективен только против вируса гриппа типа А. Вирус гриппа В не имеет белка М2, на который направлено действие препарата. Аналогом белка М2 у вируса гриппа В является белок NB, который по своему строению отличается от белка М2 и не имеет адамантансвязывающего сайта.

К препаратам адамантанового ряда формируется природная резистентность вируса [5]. Первые данные о вирусах, резистентных к римантадину и дейтифорину, были опубли-

инфекции



кованы еще в начале 1980-х гг. Так, вирусы гриппа H1N1 и H3N2, устойчивые к дейтиформину, римантадину и адапромину, были выделены на территории России и Монголии в 1982 г. По данным R.A. Bright и соавт., число штаммов вирусов гриппа, циркулирующих в американской популяции и устойчивых к римантадину, приближается к 100% [6]. Анализ геномов вирусов гриппа H1N1 показал, что в них присутствует одна определяющая мутация в положении 31 M2-белка (серин, замененный аспаргином), что и подтверждают полученные в культуре клеток данные об устойчивости этих вирусов к римантадину. У мутантных штаммов вируса изменяется структура трансмембранного домена M2-белка, что приводит к изменению структуры ионного канала вируса [7]. В результате доступность ключевого аминокислотного остатка резко ограничивается, карбоциклический остов химиопрепаратов не способен проникнуть в полость ионного канала и, следовательно, заблокировать обмен протонов. Недавно проведенные исследования показали, что устойчивые к лекарственным препаратам вирусы-мутанты ослабляют связывание химического препарата за счет дестабилизации спиральной молекулярной структуры. Таким образом, препараты амантадин и римантадин в настоящее время имеют очень низкую терапевтическую эффективность. Общемировая тенденция развития устойчивости вируса гриппа А к производным адамантана увеличивается. Современные изоляты пандемического вируса гриппа А(H1N1)09 практически на 100% являются римантадин-устойчивыми штаммами. К препаратам второго поколения относятся селективные ингибиторы вирусной NA – занамивир (Реленза) в форме аэрозольного спрея и осельтамивир (Тамифлю, Номидес) в виде капсул или суспензии для детей. Репродукция вируса гриппа подразделяется на две стадии – раннюю и позднюю. К ранней стадии относятся адсорбция вируса на клеточной поверхности и проникновение вируса в клетку,

приводящее к освобождению вирусного генома и началу трансляции. К поздней стадии относятся первичная и вторичная трансляция, сборка вириона на клеточной поверхности и высвобождение его из клетки. На этом этапе важную роль играет поверхностный белок вируса гриппа – NA. NA расщепляет нейраминидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов НА, помогая высвобождению вновь образованных вирусных частиц из инфицированных ими клеток. NA вируса гриппа расщепляет нейраминную кислоту в носоглоточной слизи, облегчая прохождение вируса через дыхательные пути. Таким образом, NA играет определяющую роль в репликативном цикле вируса гриппа. Несмотря на то что в настоящее время идентифицировано девять различных типов NA, активные участки фермента практически идентичны у всех подвидов. Ингибиторы NA взаимодействуют именно с активными сайтами фермента, поэтому они эффективны в отношении любого подтипа NA вируса гриппа. Ингибиторы нейраминидазы ингибируют функцию фермента вируса гриппа нейраминидазы, затрудняя высвобождение новых вирусных частиц из клеток и дальнейшее распространение вируса в организме [2, 3]. Первым ингибитором NA был занамивир. Занамивир имеет низкую биодоступность, поэтому используется в форме аэрозольной ингаляции или интраназального спрея, что обеспечивает его доставку к месту непосредственной репликации вируса в клетках респираторного тракта. С 1999 г. для лечения и профилактики гриппа А и В у взрослых и детей был утвержден второй ингибитор нейраминидазы в виде капсул и суспензии – осельтамивир. Осельтамивир и занамивир являются производными циклогексена. Для лечения гриппа у взрослых осельтамивир применяется по одной капсуле (75 мг) два раза в сутки в течение пяти дней. Доза для детей зависит от массы тела. Осельтамивира фосфат является пролекарством, которое при приеме внутрь гидролизует и превраща-

ется в осельтамивира карбоксилат – активную форму осельтамивира. Осельтамивира карбоксилат угнетает нейраминидазы вирусов гриппа А и В. С января по март 1998 г., в период подъема заболеваемости гриппом, в 60 медицинских центрах США проводились клинические испытания осельтамивира. Результаты показали высокую эффективность препарата, если лечение начиналось в первые 36 часов от начала заболевания [8].

В дальнейшем эффективность и безопасность осельтамивира изучали в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов (от 18 до 65 лет) без сопутствующих заболеваний [9]. В исследование были включены больные с подтвержденным диагнозом гриппа А и В (475 и 627 больных соответственно). Осельтамивир в дозе 75 или 150 мг дважды в сутки в течение пяти дней назначали в максимально ранние сроки – не позднее 36 часов от начала появления симптомов гриппа. По сравнению с пациентами группы плацебо у больных, получавших осельтамивир, достоверно сокращалась средняя продолжительность заболевания, уменьшались тяжесть клинических проявлений заболевания и частота развития вторичных осложнений (средний отит, синусит, бронхит или пневмония). Таким образом, осельтамивир зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат, который хорошо проникает в основные очаги инфекции. Кроме того, препарат характеризуется хорошей переносимостью.

Влияние осельтамивира на частоту осложнений гриппа со стороны нижних отделов дыхательных путей было изучено на основании анализа десяти рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых многоцентровых исследований. Под наблюдением находилось 2023 пациента в возрасте от 13 до 97 лет с гриппом. Следует отметить, что значительную часть обследованных составили лица пожилого и старческого возраста. Все больные получали осельтамивир 75 мг два раза в сутки на протяжении



пяти дней. В контрольную группу вошел 1541 пациент, не получавший противовирусную терапию (группа плацебо).

Исследование продемонстрировало высокую эффективность осельтамивира. В группе лиц, получавших осельтамивир, число осложнений, потребовавших применения антибиотиков, снизилось на 55% по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Кроме того, в группе осельтамивира госпитализация требовалась достоверно реже по сравнению с группой плацебо.

Опубликованный в 2007 г. метаанализ эффективности ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира и занамивира) основан на данных трех крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием в общей сложности 1500 детей [10]. Согласно данным исследований, осельтамивир способствовал снижению продолжительности болезни на 26% (36 часов) при лечении здоровых детей с лабораторно подтвержденным гриппом ($p < 0,0001$). У детей из группы риска (в данном случае – больные бронхиальной астмой) продолжительность болезни снижалась на 7,7% (10 часов). Решающую роль сыграл срок назначения препаратов. Так, эффективность противовирусных средств значительно различалась при начале терапии в первые и во вторые сутки заболевания. Метаанализ показал также, что только осельтамивир способствовал значительному снижению частоты развития осложнений гриппа, прежде всего острого среднего отита, в чем имел существенное преимущество перед занамивиром. Частота острого отита у детей на фоне лечения осельтамивиром снижалась на 44%. Выделение вируса у большинства детей, принимавших осельтамивир, завершалось к четвертому дню болезни. Побочные эффекты на фоне лечения осельтамивиром отмечались у 14% детей (по сравнению с 8% в группе плацебо) и выражались преимущественно в диспепсии. Частота побочных эффектов при лечении занамивиром не различалась с таковой в группе плацебо. Однако у больных с гиперре-

активностью бронхов применение ингаляционной формы занамивира может вызвать бронхоспазм и снижение функции легких, что крайне нежелательно при лечении больных бронхиальной астмой, а также хронической обструктивной болезнью легких.

Эффективность осельтамивира в значительной степени зависит от сроков его назначения, поскольку при раннем назначении препарата происходит блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии.

В открытом многоцентровом исследовании IMPACT с участием 1426 подростков и взрослых (от 13 до 70 лет) в группе лиц, получавших осельтамивир в первые 12 часов после появления лихорадки, средняя продолжительность гриппа уменьшалась на 3,1 дня по сравнению с группой больных, которым терапия назначалась в более поздние сроки. Рано начатое лечение приводило к быстрому исчезновению интоксикации, достоверному уменьшению длительности лихорадки и тяжести гриппа.

Резистентность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы сегодня встречается значительно реже, чем к адамантанам. В многоцентровом исследовании в США резистентность вируса гриппа выявлена у 5% детей, получавших осельтамивир [11]. Интересно, что резистентные изоляты вируса гриппа при этом не обладали достаточной вирулентностью, чтобы вызвать инфекцию при моделировании на животных.

Проведенные многочисленные исследования показали, что применение осельтамивира не угнетает продукцию антител в ответ на гриппозную инфекцию и не ингибирует функцию цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и макрофагов, что позволяет расширить спектр его применения при других острых респираторных вирусных инфекциях. Доказано, что у больных гриппом, получающих осельтамивир, длительность температурной реакции в 1,5 раза короче, чем у лиц, не применяющих препарат. Пациенты, находящиеся

на терапии осельтамивиром, значительно реже нуждаются в приеме жаропонижающих средств. Препарат, как правило, хорошо переносится пациентами. Зафиксировано незначительное количество случаев, когда у лиц, принимавших осельтамивир, отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Информация о неблагоприятном влиянии осельтамивира или занамивира на беременных или младенцев, рожденных женщинами, принимавшими эти препараты, отсутствует.

При выборе ингибиторов NA для лечения больных гриппом необходимо учитывать их существенные фармакологические различия. Осельтамивир принимается перорально и обеспечивает более высокий системный уровень. Занамивир применяется в виде ингаляций и имеет низкий уровень системного всасывания. В связи с этим при возникновении угрозы развития осложнений со стороны нижних дыхательных путей рекомендуется назначать осельтамивир. При ингаляционном способе применения занамивир может вызывать бронхоспазм у пациентов с заболеванием дыхательных путей в прошлом. Поэтому использование занамивира у данной категории больных существенно повышает риск развития подобного осложнения.

В США получено разрешение FDA на использование еще двух ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа – перамивира и ланинамивира. Перамивир применяется внутривенно, ланинамивир – ингаляционно. Однократная внутривенная инъекция перамивира и одна ингаляция ланинамивира заменяют пятидневный курс осельтамивира. Препарат перамивир предназначен в основном для лечения гриппа у пациентов, которые не отвечают на терапию другими противовирусными средствами или не в состоянии принимать препараты перорально, что характерно для тяжелого гриппа, сопровождающегося рвотой и диареей. В России эти препараты пока не сертифицированы.

инфекции



Долгое время осельтамивир на российском рынке был представлен препаратом Тамифлю («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). В 2014 г. было завершено перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности отечественного препарата Номидес (осельтамивир) (ОАО «Фармасинтез») и препарата Тамифлю. Как показали результаты, оба препарата имеют сходные показатели фармакокинетики, близкие значения относительной биодоступности, максимальной концентрации и скорости всасывания. Исследователи пришли к заключению, что оба препарата – Номидес (осельтамивир), капсулы 75 мг (ОАО «Фармасинтез», Россия) и Тамифлю, капсулы 75 мг («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) биоэквивалентны. Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

Российский препарат Номидес производится на заводе, который работает в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика). Препарат Номидес принимается внутрь во время еды. При необходимости (когда речь идет, например, о детях) капсулу можно вскрыть и к ее содержимому добавить одну чайную ложку подслащенной воды или сиропа. Лечение препаратом Номидес следует начинать не позднее 36 часов от момента заболевания. Для всех противовирусных препаратов залогом успеха служит наиболее раннее начало лечения. Терапия, начатая в первые 12 часов от начала заболевания, оказывает максимальное влияние на разрешение болезни. Номидес в этом плане не составляет исключения. Показанием к применению Номидеса (осельтамивир)

является лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше трех лет. Кроме того, препарат Номидес может использоваться в качестве средства экстренной профилактики гриппа.

Таким образом, сегодня на фармацевтическом рынке появился новый отечественный препарат с прямым противовирусным действием, который вследствие большей доступности может шире использоваться пациентами при лечении гриппа в раннем периоде заболевания.

Важный момент: Номидес, равно как и Тамифлю, предназначен только для лечения и профилактики гриппа и не используется при других вирусных инфекциях. Необоснованное назначение противовирусных средств может не только дискредитировать препараты, но и увеличивать частоту нежелательных явлений. ☺

Литература

1. Ohuchi M., Asaoka N., Sakai T., Ohuchi R. Roles of neuraminidase in the initial stage of influenza virus infection // *Microbes Infect.* 2006. Vol. 8. № 5. P. 1287–1293.
2. Hayden F. WHO Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza. Annex 5-Considerations for the use of antivirals during an influenza pandemic. Geneva, 2002.
3. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research, 2002. P. 1–266.
4. Hay A. Amantadine and Rimantadine-Mechanisms // D. Richman (ed.), J. Willey and Sons Ltd. Antiviral Drug Resistance. UK, 1996. P. 44–58.
5. Козелецкая К.Н., Каргинов В.А., Киселев О.И. и др. Происхождение резистентности к химиопрепаратам у природных изолятов вируса гриппа А // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 1995. № 5. С. 36–41.
6. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 8. P. 891–894.
7. Du Q., Wang S., Huang R. et al. Computational 3D structures of drug-targeting proteins in the 2009–H1N1 influenza A virus // *Chem. Phys. Lett.* 2010. Vol. 485. P. 191–195.
8. Blumentals W.A., Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons // *MedGenMed.* 2007. Vol. 9. № 4. P. 23.
9. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // *Lancet.* 2004. Vol. 364. № 9436. P. 759–765.
10. Matheson N.J., Harnden A.R., Perera R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 1. CD002744.
11. De Jong M.D., Tran T.T., Truong H.K. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 25. P. 2667–2672.

Current Tactics for Managing Influenza Patients

T.V. Sologub, I.I. Tokin

Research Institute of Influenza

Contact person: Tamara Vasilyevna Sologub, sologub@influenza.spb.ru

Here, the data on incidence rate as well as current tactics for management of influenza are presented. Features of effects triggered by influenza virus in vivo are analyzed. Opportunities of the current influenza therapy including various direct antivirals acting on virus replication and requirements to antivirals are discussed.

Key words: influenza incidence rate, antiviral flu therapy, influenza, antiviral drugs for influenza therapy



**ЭКОЛОГИЯ
МОЗГА**

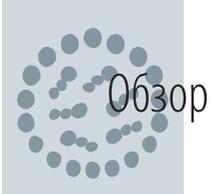
5-й Международный
междисциплинарный
конгресс

**19-21
МАЯ**
2017 г.

**ЭКОЛОГИЯ МОЗГА:
ИСКУССТВО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
С ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДОЙ**

BRAINECO.RU

Москва,
экопарк
Сокольники,
пав.№2



Вагинальные инфекции как фактор риска преждевременных родов

В.Л. Тютюнник, А.Г. Арушанова, О.И. Михайлова, Д.Н. Кокоева,
М.К. Меджидова, З.Х. Салпагарова

Адрес для переписки: Ольга Игоревна Михайлова, omikhailova@gmail.com

В настоящее время в ряде стран отмечается высокий темп роста вагинальных инфекций, занимающих в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости ведущее место. Результаты зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о высокой частоте преждевременного прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки развития плода, хориоамнионита, послеродовых гнойно-воспалительных осложнений и патологии при вагинальной инфекции и нарушении микробиоценоза влагалища. Своевременная диагностика, прогнозирование, профилактика и обоснованная терапия вагинальной инфекции и дисбиоза влагалища позволяют снизить частоту осложнений беременности, родов, послеродового периода, перинатальной заболеваемости.

Ключевые слова: микробиоценоз, вагинальная инфекция, бактериальный вагиноз, кандидозный кольпит, беременность

Актуальность проблемы вагинальной инфекции (ВИ) обусловлена ее высокой распространенностью среди всех генитальных воспалительных заболеваний и неблагоприятным влиянием на течение и исходы беременности. Несмотря на развитие и внедрение в клиническую практику методов профилактики, диагностики и лечения вагинальной инфекции, ее частота не снижается и варьируется в пределах 35–67% [1, 2].

Нарушение количественного соотношения бактериального сообщества микробиоценоза влагалища

приводит к развитию клинических проявлений ВИ. Исходя из этого были выделены самостоятельные нозологические формы заболеваний влагалища: бактериальный вагиноз (БВ), кандидозный вагинит (КВ), аэробный вагинит (АВ) [3–6].

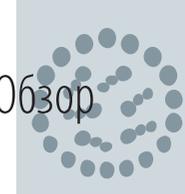
Около 40–65% беременных сталкиваются с проблемой ВИ, при этом 5–10% из них страдают рецидивирующим БВ или КВ [1, 6].

У 55% беременных группы высокого перинатального риска развиваются ВИ и дисбиоз влагалища с преобладанием БВ, КВ, АВ, а также микст-инфекции [7].

Вагинальные инфекции, вызванные сочетанным воздействием не менее двух патогенных факторов, например БВ и КВ, выявляются достаточно часто – 10–30% всех случаев. Наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение. Неадекватное лечение при нераспознанной сочетанной ВИ нередко приводит к увеличению частоты рецидивов и реинфицирования [5–7].

Необходимо помнить, что инфекционные заболевания нижних отделов половых путей у беременных являются важным фактором повышения материнской и перинатальной заболеваемости, связанной с восходящим инфицированием [1, 2].

Данные литературы свидетельствуют, что при ВИ и дисбиозе имеет место высокая частота (свыше 40%) задержки роста и развития плода, возникновения хориоамнионита и инфекции околоплодных вод, внутриутробной инфекции, послеродовых гнойно-воспалительных осложнений (в 3,5–5,8 раза чаще) и др. [7–11]. При БВ во время беременности возможно инфицирование плодных оболочек, околоплодных вод и плаценты. Однако механизм миграции микроорганизмов во время беременности до конца не изучен. БВ также сопровождается повышенным риском преж-



дверменных родов. Причем, чем раньше диагностируется БВ, тем выше вероятность рождения недоношенных детей [3].

На микроэкологию влагалищной среды влияют физиологические изменения в организме беременной, сопровождающиеся временной иммуносупрессией и гормональной перестройкой.

Как известно, с развитием беременности снижается количество транзиторных микроорганизмов. Активный рост лактобацилл приводит к увеличению кислотности влагалища, что, однако, является благоприятным условием для размножения генитальных микоплазм и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Частота выделения последних иногда достигает 25–30% [12, 13]. К моменту родов доминирование лактобактерий становится абсолютным, и в родовых путях создается оптимальная бактериальная среда.

По данным отечественных авторов [14], нарушение микроценоза влагалища у беременных в 40–60% случаев приводит к заболеваниям шейки матки с последующим воспалением плодных оболочек и развитием инфекции околоплодных вод. Контаминация микробной флорой родовых путей способствует достоверному увеличению воспалительных заболеваний после родов. У большинства рожениц с гнойно-воспалительными заболеваниями после операции кесарева сечения спектр микроорганизмов в полости матки соответствует нарушенному микробиотену влагалища.

К факторам, инициирующим нарушение вагинального микроценоза, относится широкое использование противомикробных препаратов. Это сродни дисбиозу кишечника, часто наблюдаемому после длительной антибактериальной терапии и свидетельствующему о единстве дисбиотических процессов. Поскольку микрофлора влагалища обладает эстрогензависимой способностью, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или неполноценной лютеиновой фазы также может

быть фактором риска ВИ [15]. Ситуация усугубляется на фоне значительного увеличения числа беременных с экстрагенитальной патологией, индуцированной беременностью, использования гормонального лечения, случаев абдоминального родоразрешения, широкого внедрения инвазивных лечебно-диагностических методик [2, 16].

В настоящее время имеются данные, подтверждающие этиологическую роль полимикробных ассоциаций в развитии ВИ как воспалительного, так и невоспалительного генеза. Как известно, одни и те же условно патогенные микроорганизмы в разных условиях могут быть возбудителями ВИ либо входить в состав нормальной микрофлоры влагалища [6, 17]. Таким образом, объективное представление о соответствии критериям нормального микробиотену или состоянию дисбаланса можно получить только на основании количественной оценки всех компонентов микрофлоры влагалища. Клинические проявления оппортунистических ВИ как вне беременности, так и в период беременности также зависят от количественного и видового состава микроорганизмов [7, 9].

При наличии вагинальной инфекции у беременных и рожениц преобладают условно патогенные бактерии семейства энтеробактерий в ассоциации с облигатно-анаэробными бактериями группы бактероидов-превотелл и анаэробных кокков (*Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Prevotella* spp., *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Candida* и др.). При этом нередко они сочетаются с вирусами, уреоплазмами и микоплазмами [5–7, 18]. Кроме того, возрастает роль оппортунистических инфекций во внутриутробном инфицировании плода [7, 14, 19].

Как уже отмечалось, у беременных с ВИ часто имеет место бактериальный вагиноз. По данным эпидемиологических исследований, частота БВ зависит от континген-

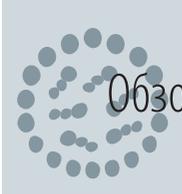
та обследованных женщин. Так, в амбулаторной поликлинической практике данный показатель составляет 15–25%, у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем, – до 40%, в структуре воспалительных заболеваний половых органов женщин репродуктивного возраста – 40–60%, у беременных – 20–46%. По мнению специалистов, это обусловлено объективным различием этническими популяций, медико-социальными условиями и проч. [1, 4, 20]. Первичными возбудителями БВ считаются анаэробные бактерии, в частности *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*, концентрация которых нередко достигает 10^{10} КОЕ/мл. Дисбиоз влагалища связан с нарушением физиологического взаимодействия микроорганизмов во влагалищном биотопе. При БВ концентрация аэробных и анаэробных микроорганизмов увеличивается в несколько раз. На этом фоне уменьшается концентрация факультативных лактобацилл, что приводит к снижению содержания молочной кислоты, кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов [6, 8, 15].

Кандидозный вагинит при беременности регистрируется в 30–40% случаев. Перед родами этот показатель может достигать 45–50%. Это объясняется изменением гормонального баланса: из-за повышения уровня эстрогенов и прогестерона увеличиваются адгезивные свойства эпителиоцитов влагалища. Помимо этого гиперэстрогения способствует повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена – питательной среды для грибов.

В зависимости от состояния вагинального микробиотену выделяют две формы кандидозной инфекции влагалища:

✓ истинный кандидоз – грибы выступают в виде моновозбудителя (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий);

инфекции



✓ сочетание КВ и БВ – грибы участвуют в микробных ассоциациях (грибы вегетируют при доминировании облигатных анаэробов) [13, 16, 18].

В 85–90% случаев возбудителем КВ является *Candida albicans*, частота выделения *C. glabrata* – 15–30%. Кроме того, *C. glabrata* значительно чаще выделяется у пациенток на фоне сахарного диабета и ВИЧ-инфекции. Кандидозный вагинит, вызванный *C. glabrata*, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме. При этом в 7% случаев возбудители устойчивы к имидазольным антимикотикам [3, 4, 21]. К возбудителям аэробного вагинита относятся преимущественно факультативно-анаэробные бактерии: стрептококки группы В (62,2%), энтерококки (48,7%) и эшерихии (40,5%). При сочетании АВ у беременных с БВ или КВ этиотропное лечение неэффективно [6].

Поскольку симптомы различных форм ВИ неспецифичны, правильная тактика ведения невозможна без лабораторного подтверждения. Из-за этиологической роли условно патогенных микроорганизмов и их ассоциаций диагностика ВИ несколько затруднительна. Выделение из отделяемого влагалища микроорганизма, входящего в состав нормальной вагинальной микрофлоры, еще не говорит об этиологической роли в развитии инфекции. Только определение количественного соотношения видов микроорганизмов позволяет охарактеризовать степень нарушения микробиоты и подтвердить участие этих микроорганизмов в этиологии заболевания [1, 12, 17].

Согласно современным рекомендациям, лабораторная диагностика ВИ включает микроскопический и культуральный методы.

Для клинического диагноза БВ в отечественных и зарубежных руководствах рекомендуется использовать критерии Amsel, включающие четыре признака:

- специфический характер выделений;
- pH > 4,5;
- положительный аминотест (появление рыбного запаха);
- обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании неокрашенного вагинального мазка.

Наличие трех из четырех признаков достаточно для постановки диагноза [22].

В зарубежных работах при количественной оценке микрофлоры влагалища используются критерии Nugent. Количество морфотипов оценивается по десятибалльной шкале:

- < 4 баллов – норма;
- 4–6 баллов – промежуточный тип микрофлоры;
- ≥ 7 баллов – БВ [23].

В настоящее время кроме микробиологических методов применяется молекулярно-биологическая диагностика, основанная на выявлении и идентификации нуклеиновых кислот микроорганизма (ДНК-гибридизация и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)). При этом время исследования сокращается до 4,5–5 часов [24]. Вместе с тем метод ПЦР не заменяет, а дополняет спектр традиционных культуральных и микроскопических тестов, поскольку только совокупность доступных диагностических методик позволяет оценить состояние микробиоты влагалища и поставить клинический (этиологический) диагноз. С учетом полимикробного характера вагинальной инфекции проведение рациональной этиотропной терапии весьма проблематично, особенно в период беременности.

Обязательными условиями антибактериальной терапии при гестации являются безопасность препарата для матери и плода, эрадикация возбудителя, восстановление нарушенного микроценоза влагалища, в конечном итоге призванные обеспечить нормальный титр лактобацилл с сохранением их функциональной активности и воспрепятствовать развитию суперинфекции [3, 4, 7, 8].

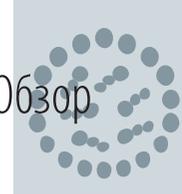
В зарубежных руководствах в алгоритм лечения БВ и КВ при беременности включены препараты системного воздействия. Местная терапия считается дополнительной. В российских исследованиях применяется в основном местная терапия, предпочтительно во втором и третьем триместрах беременности [4, 14, 18, 25].

Основными препаратами выбора для этиотропной терапии БВ признаны антианаэробные средства – метронидазол (производное нитроимидазола) и клиндамицин фосфат (антибиотик группы линкозамидов). В отечественных исследованиях, посвященных лечению БВ, используются различные методологические подходы, дозы и режимы введения препаратов. Исследователи отмечают, что при исключении из схемы лечения антимикотика развивается КВ, тогда как при сочетании препаратов, содержащих метронидазол и противогрибковый препарат, случаи возникновения КВ не регистрируются [7, 26, 27].

Подходы к лечению КВ при беременности также не имеют закрепленных стандартов. Основу лечения КВ у беременных начиная со второго триместра составляет местная терапия в виде интравагинального применения противогрибковых препаратов. Такой способ позволяет снизить системную абсорбцию и свести к минимуму побочный эффект препаратов [8, 14, 19]. ☉

Литература

1. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease // Am. J. Med. Sci. 2012. Vol. 343. № 1. P. 2–9.
2. Donati L., Di Vico A., Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 281. № 4. P. 589–600.
3. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2016. Vol. 45. № 10. P. 1247–1260.



4. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз: монография. М.: МИА, 2012.
5. *Donders G., Bellen G., Rezeberga D.* Aerobic vaginitis in pregnancy // *VJOG*. 2011. Vol. 118. № 10. P. 1163–1170.
6. *Анкурская А.С., Муравьева В.В., Каранетян Т.Э.* Аэробные вагиниты в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 1. С. 107–110.
7. *Каранетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкурская А.С.* Аэробные вагиниты и беременность // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 4. С. 25–28.
8. *Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др.* Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 7. С. 59–67.
9. *Azargoon A., Darvishzadeh S.* Association of bacterial vaginosis, trichomonas vaginalis, and vaginal acidity with outcome of pregnancy // *Arch. Iran. Med*. 2006. Vol. 9. № 3. P. 213–217.
10. *Jefferson K.K.* The bacterial etiology of preterm birth // *Adv. Appl. Microbiol*. 2012. Vol. 80. P. 1–22.
11. *Menard J.P., Bretelle F.* Bacterial vaginosis and preterm delivery // *Gynecol. Obstet. Fertil*. 2012. Vol. 40. № 1. P. 48–54.
12. *Ilkit M., Guzel A.B.* The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // *Crit. Rev. Microbiol*. 2011. Vol. 37. № 3. P. 250–261.
13. *Stock I.* Fungal diseases of vulva and vagina caused by Candida species // *Med. Monatsschr. Pharm*. 2010. Vol. 33. № 9. P. 324–333.
14. *Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Буданов П.В.* Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроценоза родовых путей, инфекциями, передаваемыми половым путем, и восходящим инфицированием плода // *Акушерство и гинекология*. 2003. № 1. С. 47–52.
15. *Chiaffarino F., Parazzini F., De Besi P., Lavezzari M.* Risk factors for bacterial vaginosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2004. Vol. 117. № 2. P. 222–226.
16. *Leitich H., Kiss H.* Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2007. Vol. 21. № 3. P. 375–390.
17. *Bohbot J.M., Sednaoui P., Verriere F., Achhammer I.* The etiologic diversity of vaginitis // *Gynecol. Obstet. Fertil*. 2012. Vol. 40. № 10. P. 578–581.
18. *Ventolini G.* Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis // *Womens Health (Lond.)*. 2016. Vol. 12. № 3. P. 283–291.
19. *Genovese C., Corsello S., Nicolosi D. et al.* Alterations of the vaginal microbiota in the third trimester of pregnancy and pPROM // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2016. Vol. 20. № 16. P. 3336–3343.
20. *Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L.* The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health // *Anaerobe*. 2016. Vol. 42. P. 67–73.
21. *Махновец Е.Н.* Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия // *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. Т. 11. № 1. С. 9–15.
22. *Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al.* Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Am. J. Med*. 1983. Vol. 74. № 1. P. 14–22.
23. *Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L.* Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // *J. Clin. Microbiol*. 1991. Vol. 29. № 2. P. 297–301.
24. *Trama J.P., Pascal K.E., Zimmerman J. et al.* Rapid detection of Atopobium vaginae and association with organisms implicated in bacterial vaginosis // *Mol. Cell. Probes*. 2008. Vol. 22. № 2. P. 96–102.
25. *Haahr T., Ersbøll A.S., Karlsen M.A. et al.* Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2016. Vol. 95. № 8. P. 850–860.
26. *Шимановский Н.Л.* Новые возможности местного эффективного лечения смешанных инфекций влагалища с помощью препарата Нео-Пенотран (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата) // *Гинекология*. 2003. Т. 5. № 2. С. 77–80.
27. *Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans J.L. et al.* Efficacy of 7-day treatment with metronidazole + miconazole (Neo-Penotran) – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2001. Vol. 74. № 1. P. 35–43.

Vaginal Infections as a Risk Factor for Premature Delivery

V.L. Tyutyunnik, A.G. Arushanova, O.I. Mikhaylova, D.N. Kokoyeva, M.K. Medjidova, Z.Kh. Salpagarova

V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Olga Igorevna Mikhaylova, omikhailova@gmail.com

There is a high growth rate of vaginal infections, which occupy a leading place in the structure of obstetric-gynecologic morbidity. Foreign and domestic studies indicate a high incidence of vaginal infection and premature termination of pregnancy, placental insufficiency, growth restriction, chorioamnionitis, postpartum inflammatory complications and pathology. Diagnosis, prevention and therapy of vaginal infection and can reduce the incidence of complications of pregnancy, childbirth, the postpartum period, perinatal morbidity.

Key words: microbiocenosis, vaginal infection, bacterial vaginosis, candidal vulvovaginitis, pregnancy



Врожденная цитомегаловирусная инфекция: подходы к терапии

В настоящее время проблема диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) крайне актуальна в силу широкого спектра клинических проявлений и осложнений, многообразия способов передачи, роста частоты перинатальной инфекции. В рамках IX ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 27 марта 2017 г.) состоялся симпозиум «Актуальные вирусные инфекции различных возрастных периодов». На симпозиуме выступила д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославской государственной медицинской академии Елена Павловна СИТНИКОВА с докладом об особенностях течения, методах диагностики и лечения ЦМВИ. Она отметила необходимость комплексного подхода к лечению ЦМВИ с применением препаратов интерферона альфа-2b, обладающих прежде всего противовирусной и иммуномодулирующей активностью и отвечающих современному пониманию проблемы в возрастном аспекте.



Клетки, пораженные цитомегаловирусом (ЦМВ) и впервые описанные в 1882 г. немецким патологоанатомом Н. Ribbert, были выявлены в эпителии околоушных слюнных желез и мочевых канальцев, имели гигантские размеры и своеобразные внутриядерные включения. Впоследствии такие клетки были обнаружены в легких, печени, почках и других органах мертворожденных детей с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). В 1921 г. E. Goodpasture и F. Talbot предложили назвать болезнь детской цитомегалией, подчеркнув специфичность гигантоклеточного метаморфоза пораженных клеток. Вирус был выделен в 1956 г. M. Smith. Цитомегаловирусная инфекция – общее инфекционное заболевание, вызываемое герпесвирусом человека 5-го типа (семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Beta-herpesviridae*) и характеризующееся многообразием форм – от бессимптомных до генерализованных. Морфологически проявляется образованием в слюнных железах, висцеральных органах и центральной нервной системе цитомегалов – гигантских

клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями. Возбудитель (*Cytomegalovirus hominis*) относится к медленно размножающимся цитолитическим вирусам, вызывающим цитомегалию клеток и латентную инфекцию в слюнных железах и почках. Вирион содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), имеет размер 150–300 нм. Вирус состоит из капсида, вирусной оболочки и слабо характеризованной области под названием *tegument*.

Вирусный геном представлен двойной молекулой ДНК и несет генетическую информацию о синтезе 100 вирусных протеинов. Капсид, окружающий вирусный геном, состоит из 162 капсомеров – нефосфорилированных протеинов. Область между вирусным геномом и оболочкой (*tegument*) представлена 20 белками, многие из которых фосфорилированы. Главный фосфорилированный белок pp UL83 (pp65) составляет 95% *tegument* и вместе с главным структурным белком pp UL32 (pp150) имеет значение в диагностике ЦМВИ. Вирус цитомегалии обладает строгой видовой специфичностью, тер-

молабилен, инактивируется при температуре 56 °С, но сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании. Оптимальные условия его жизнедеятельности в биологических объектах – рН 7,2–8,0, температура 4 °С. Вирус характеризуется слабым интерферогенным действием, нечувствителен к антибиотикам.

На сегодняшний день известно шесть штаммов ЦМВИ (Davis, AD 169, Kerr, C-87, Esp, Towne). Не исключена возможность возникновения суперинфекции. Как и все остальные герпесвирусы, ЦМВ после внедрения в организм способен переходить в латентное состояние, которое периодически сменяется реактивацией с возможностью выделения вируса из организма с любыми биологическими жидкостями. Пребывание в детских учреждениях, школах способствует распространению ЦМВИ среди детей разного возраста. При этом инкубационный период при заражении ЦМВ составляет от 15 дней до трех месяцев.

По эпидемиологическим данным, ЦМВИ заболевают на всех континен-



Сателлитный симпозиум компании «Ферон»

тах, во всех социально-экономических группах. В США процент инфицированных варьируется в пределах 50–80% взрослого населения. Доля сероположительных лиц зависит от возраста: в возрасте от шести лет инфицировано 58,9% индивидов, старше 80 лет – 90,8%¹.

Основными группами риска по ЦМВИ являются беременные, новорожденные, особенно недоношенные, дети с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфицированные, внутривенные наркопотребители, реципиенты гемотрансфузий и трансплантатов, лица пожилого возраста, пациенты, принимающие лекарственные препараты (антибиотики, химиопрепараты, гормоны, рентгенотерапию и др.). Кроме того, к группе риска относятся медицинский персонал родильных домов, отделений интенсивной терапии, перинатальных центров.

ЦМВ обнаруживается в различных биологических жидкостях инфицированного человека: грудном молоке, слезной жидкости, носоглоточной слизи, крови, слюне, моче, ликворе, сперме, цервикальном и вагинальном секрете, фекалиях.

Известно несколько путей заражения ЦМВИ: трансплацентарный, интранатальный, контактный, воздушно-капельный, фекально-оральный, контаминационный и половой.

Цитомегалия относится к персистирующим инфекциям, что дает основание рассматривать ее как одну из форм взаимодействия микро- и макроорганизма на клеточном уровне, позволяющих вирусу длительное время находиться в организме человека. Персистенцию рассматривают как разновидность облигатного внутриклеточного паразитизма вирусов в лейкоцитах, системе мононуклеарных фагоцитов, эндотелии сосудов, лимфоидных и других органах.

Основными путями внутриутробного инфицирования ЦМВИ являются гематогенный (трансплацентарный), восходящий и нисходящий.

При внутриутробном инфицировании плода, как правило, имеет место трансплацентарный путь передачи ЦМВИ. Находящийся в материнской крови вирус проникает через плаценту к плоду по пупочной вене. Инфицирование возможно и при повреждении плаценты. Плод может инфицироваться от матери с латентной или острой формой ЦМВИ. Для трансплацентарной передачи ЦМВИ решающую роль играют длительная и выраженная вирусемия и синдром плацентарной недостаточности. Вероятность инфицирования плода при латентном течении процесса практически отсутствует, при реактивации и хроническом персистирующем течении она составляет 0,5–0,7%, при первичном инфицировании – 40–50%.

При восходящем (трансцервикальном) пути заражения происходит при наличии вируса в цервикальном и вагинальном секретах, а также через инфицированные околоплодные воды, которые заглатывает плод. Нисходящий (трансвариальный) путь внутриутробного заражения ЦМВИ характеризуется проникновением вируса из брюшной полости по маточным трубам. Нисходящий путь развития внутриутробной инфекции возможен только у женщин с очагами хронического воспаления в яичниках и маточных трубах.

ЦМВИ отличается от большинства внутриутробных инфекций тем, что плод чувствителен к ней на всех этапах развития. В зависимости от срока гестации, на котором произошло инфицирование ЦМВ, различают инфекционные blastopatii, эмбрио- и фетопатии.

Интранатально заражается до 5–7% новорожденных как путем непосредственного контакта с инфицированными тканями родового канала, так и при аспирации околоплодных вод, содержащих ЦМВ.

В постнатальном периоде новорожденный заражается в 30% случаев

от выделений матери, содержащих вирус: слюны, мочи, выделений из гениталий, грудного молока, крови. Риск инфицирования новорожденного возникает во время родов или сразу после рождения от медицинского персонала в случае вирусносительства, а также при переливании компонентов крови².

Характер поражения плода и новорожденного зависит от сроков инфицирования и отличается многообразием проявлений – от серьезных дефектов развития, генерализованных форм до бессимптомного течения.

Врожденная ЦМВИ манифестирует в течение первых двух-трех недель жизни ребенка. При появлении симптомов болезни после третьей недели жизни можно говорить о постнатальном инфицировании. ЦМВИ относится к группе TORCH-инфекций и чревата серьезными последствиями у новорожденных. Клиническая картина острой формы врожденной ЦМВИ характеризуется наиболее тяжелым течением с признаками гипотрофии второй-третьей степени, длительной желтухой, пневмонией, сиалоаденитом, панкреатитом, поражением почек, микроцефалией, хориоретинитом, петехиями. Нередко наблюдаются тромбоцитопения, прогрессирующая анемия.

У детей, перенесших острую форму заболевания, отмечается волнообразное течение хронической формы ЦМВИ. Часто формируются кальцификаты в головном мозге, имеют место микро- или гидроцефалия, нейросенсорная глухота, церебральный паралич, задержка психомоторного и речевого развития, поражение глаз (атрофия зрительного нерва, катаракта), хронический гепатит, панкреатит, пневмофиброз.

Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на выявлении в исследуемых пробах клеток, пораженных цитомегаловирусом, самого вируса и его ДНК, антигенов, а также специфических антител к вирусу.

инфекции

¹ Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994 // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 43. № 9. P. 1143–1151.

² www.lvrach.ru/2006/03/4533630.



В настоящее время основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ являются цитологический, вирусологический, молекулярно-генетический (полимеразная цепная реакция – ПЦР), иммуноферментный анализ, реакция иммунофлуоресценции.

Характерный патоморфологический признак ЦМВИ – цитомегалические клетки, выявляемые в тканях, слюне, мокроте, осадке мочи и цереброспинальной жидкости. При исследовании в световом микроскопе клетки в слюнных железах имеют вид совиного глаза. В ядре цитомегалических клеток формируется плотное внутриядерное включение, отделенное от оболочки ядра светлой оптической пустой зоной. Эти клетки настолько специфичны, что при их обнаружении не требуется вирусологического подтверждения диагноза ЦМВИ.

Диагностическими критериями острой врожденной ЦМВИ служат клинические проявления, развившиеся в первые три месяца жизни ребенка, обнаружение антигена вируса в моче, крови, наличие иммуноглобулинов М и G в крови, низкоавидных антител (индекс авидности до 30%) и определение ДНК или антигена вируса в лейкоцитах крови.

Цели лечения при ЦМВИ – устранение симптомов острой формы заболевания и удержание вируса в пассивном, неактивном состоянии. В остром периоде ЦМВИ применяют этиотропную и посиндромную терапию. Этиотропная терапия предполагает применение противовирусных препаратов (виростатиков), специфического гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина (Цитотект/Неоцитотект) и интерферонов.

К этиотропной терапии прибегают только в фазе репликации вируса, при наличии клинических симптомов и выявлении специфических низкоавидных иммуноглобулинов G и/или иммуноглобулинов M.

При тяжелой генерализованной форме ЦМВИ используют виростатические препараты – ганцикловир, фоскарнет. Применение ганцикловира имеет возрастные ограничения: детям препарат назначают, если польза от лечения превышает существенный риск.

Особое место в лечении детей с ЦМВИ занимают интерфероны. Противовирусный эффект – одно из основных свойств интерферонов. В невысоких терапевтических дозах они являются модуляторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов.

Введение экзогенного интерферона обеспечивает элиминацию инфекционного агента задолго до того, как собственные клетки начинают синтезировать интерферон в необходимом количестве. Поступление интерферона помогает разгрузить пораженные клетки и компенсировать недостаток в продукции собственного интерферона в достаточном количестве. При лечении внутриутробной ЦМВИ экзогенный интерферон жизненно необходим в связи с возрастными различиями свойств интерферона у новорожденных, который не обладает противовирусным эффектом и направлен в первую очередь на пролиферацию, а не на борьбу с вирусами. Это показано в фундаментальных работах по изучению системы интерферона в России и за рубежом³. Ускоренная элиминация инфекционного агента при введении экзогенного интерферона сокращает сроки инфекционного процесса.

У детей с рождения можно использовать интерферон альфа-2b ВИФЕРОН® (ООО «Ферон»), полученный методом генной инженерии. Препарат обладает противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами.

Научными сотрудниками Ярославской государственной медицинской академии в 2016 г. был запатентован

способ лечения генерализованной ЦМВИ у детей раннего возраста. Предложена комбинированная схема противовирусного лечения. При вирусной нагрузке 10^5 коп/мл и более применяется ганцикловир (Цимевен) в дозе 5–7,5 мг/кг в течение 14–21 дня. Препарат отменяют при достижении положительной динамики и снижении вирусной нагрузки в крови до 10^4 – 10^3 коп/мл. Далее лечение продолжают препаратом ВИФЕРОН® (150 000 МЕ) по схеме: один суппозиторий два раза в сутки в течение десяти дней, затем – по одному суппозиторию три раза в неделю (понедельник, среда, пятница).

Данную схему применяли в клиническом исследовании: 48 детей с ЦМВИ получали ганцикловир (Цимевен) под контролем количества вируса в сыворотке крови на 14-й и 21-й дни от начала лечения. Далее в течение 3–6 месяцев ежемесячно контролировали вирусную нагрузку методом ПЦР. Группа из 22 детей перешла на ВИФЕРОН®. При достижении полной элиминации вируса из крови (отрицательной ПЦР) лечение препаратом ВИФЕРОН® завершали. Результаты наблюдения показали, что рецидив ЦМВИ не зафиксирован ни у одного ребенка, получавшего комбинированную терапию. В группе из 26 детей, не принимавших ВИФЕРОН®, вирусная нагрузка оставалась на прежнем уровне (11 пациентов) или увеличивалась на 10^{1-2} коп/мл (15 пациентов), что свидетельствовало о репликации вируса и продолжении инфекционного процесса. Исследователи сделали вывод, что внедрение новой схемы терапии ЦМВИ у детей может приводить к успешной эрадикации инфекции.

Таким образом, ЦМВИ остается актуальной проблемой в педиатрической практике. Эффективный подход к противовирусной терапии ЦМВИ должен включать комбинацию препаратов различных групп разнонаправленного действия. ☉

³ Greene J.J., Ts'o P.O. Preferential modulation of embryonic cell proliferation and differentiation by embryonic interferon // Exp. Cell. Res. 1986. Vol. 167. № 2. P. 400–406.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года.
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su



4-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

24–25 ноября 2017 года в Москве пройдет 4-я Всероссийская научно–практическая конференция «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы». К участию приглашаются врачи анестезиологи–реаниматологи, онкологи, хирурги, врачи функциональной диагностики и все заинтересованные специалисты.

ПРОГРАММНЫЕ ВОПРОСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Особенности периоперационного ведения онкологических больных
- Технологии ускоренного восстановления в онкохирургии
- Инфекция в онкохирургии
- Проблемы обезболивания в онкологии
- Обеспечение специальных методов лечения в онкологии
- Обеспечение онкологических пациентов высокого риска

Участие в конференции для врачей бесплатное.
На сайте открыта предварительная регистрация.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ: REONCO.RU

КОНТАКТЫ

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

Дмитрий Плешков, тел. +7(926)610–91–79, pleshkov@reonco.ru

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ И СПОНСОРСТВА:

Ольга Салтыкова, тел. +7(916)378–83–37, saltykova@reonco.ru

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР





ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

9–11 октября 2017 г.

**Москва, РАНХиГС, просп. Вернадского, д. 84
(ст. м. «Юго-Западная»)**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей объединенной российской гастроэнтерологической недели.

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные эксперты.

В рамках Двадцать третьей объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих аналогичных мероприятиях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология». Лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы РГА и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастро-недели будет открыта выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

С 6 по 8 октября 2017 г. состоится Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастро-недели свободный

Адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru

НАДЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Теперь доступно каждому!

Для всей семьи!

Высокое
качество
по доступной
цене



- ✓ Лечение и профилактика вируса гриппа А, В и С у взрослых и детей
- ✓ Беременность и период лактации не являются противопоказанием
- ✓ Препарат выбора для лечения вируса гриппа
- ✓ Прямое действие на вирус гриппа (Механизм действия связан с ингибированием нейраминидазы вируса гриппа)
- ✓ Показан к применению с 3 лет

Методические рекомендации, МЗ РФ

