

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

24
2014

*эпидемиология
и инфекции №1*

Клиническая эффективность

Иммунобиологическая терапия
при ротавирусной инфекции

Медицинский форум

Профилактика ОРВИ
у часто болеющих детей

Интерферонотерапия
при острых кишечных инфекциях



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «Человек и его здоровье»

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ II ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА

5-6 СЕНТЯБРЯ

ESOR (European School of Radiology)
Galen Advanced Course

Москва,
«Radisson SAS Slavyanskaya»

16-19 СЕНТЯБРЯ

X Юбилейный Всероссийский
съезд травматологов-ортопедов

Москва,
16 сентября Театр Российской армии МО РФ
17-19 сентября здание правительства Москвы

18-19 СЕНТЯБРЯ

XIV Северо-западная научно-практическая
конференция «**Междисциплинарный подход
в диагностике и лечении ревматических
заболеваний**»

Санкт-Петербург,
гостиница «Санкт-Петербург»

25-26 СЕНТЯБРЯ

Научно-практическая конференция
с международным участием
«**Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы**»

Санкт-Петербург,
отель «Краун Плаза Аэропорт»

30 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ

Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием
«**Давиденковские чтения**»

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

3-4 ОКТЯБРЯ

IV Международная конференция
«**Фундаментальные и прикладные аспекты
восстановления сознания после травмы мозга:
междисциплинарный подход**»

Санкт-Петербург,
отель «Краун Плаза Аэропорт»

17-18 ОКТЯБРЯ

Всероссийский ежегодный конгресс
«**Инфекционные болезни у детей:
диагностика, лечение и профилактика**»

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

23-24 ОКТЯБРЯ

XIX Российский национальный конгресс
«**Человек и его здоровье**»
(ортопедия – протезирование – реабилитация)

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

30 ОКТЯБРЯ – 1 НОЯБРЯ

VIII Российская научно-практическая
конференция с международным участием
«**Санкт-Петербургские дерматологические чтения**»

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

6-8 НОЯБРЯ

Конгресс Российской ассоциации радиологов
Международная научно-практическая конференция
«**Торакальная радиология**»

Москва,
«Radisson SAS Slavyanskaya»

20-21 НОЯБРЯ

Международная научно-практическая конференция
«**Эндовидеохирургия в условиях многопрофильного
стационара**». Посвящается 20-летию Городского центра
эндовидеохирургии Елизаветинской больницы

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

22-30 НОЯБРЯ

Коллективная поездка
Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов
на азиатский конгресс по ортопедии **APOSM 2014**

Тайпей, Тайвань

11-12 ДЕКАБРЯ

Научно-практическая конференция
«**Нерешенные вопросы этиотропной
терапии актуальных инфекций**»

Санкт-Петербург,
гостиница «Санкт-Петербург»

В рамках мероприятий проходят тематические выставки. Приглашаем компании к участию

Эффективная
фармакотерапия. 24/2014
Эпидемиология
и инфекции. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, 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

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

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

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Эпидемиология и инфекции»

В. ЛОПАТКИНА (medbiz@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.efbj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия»

включен в Российский индекс

научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Л.Н. МАЗАНКОВА, Л.Ф. НЕСТЕРИНА, Л.А. ПАВЛОВА,
Т.А. ЧЕБОТАРЕВА, А.А. ЧЕБУРКИН, С.Г. ГОРБУНОВ, Г.Д. ГУСЕВА
История кафедры детских инфекционных болезней РМАПО:
следуя традициям

4

Клиническая эффективность

Л.Н. МАЗАНКОВА, Т.А. ЧЕБОТАРЕВА, И.Д. МАЙКОВА,
С.Г. ГОРБУНОВ
Цитокиновый статус и эффективность иммунобиологической терапии
при ротавирусной инфекции у детей

6

Медицинский форум

VI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням
Сателлитный симпозиум компании «НИАРМЕДИК ПЛЮС»
Часто болеющие дети: проблемы и пути решения

14

Сателлитный симпозиум компании BIOCAD
Интерферонотерапия в лечении актуальных вирусных инфекций

20

Сателлитный симпозиум компании «Ферон»
ВИФЕРОН® в комплексной терапии острых респираторных инфекций
различной этиологии

28

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

Ye.I. SHMELYOV, 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,

F.S. KHARLAMOVA,

A.A. NOVOKSHONOV,

M.S. SAVENKOVA,

V.F. UCHAYKIN,

Yu.Ya. VENGEROV,

G.Kh. VIKULOV

© Medforum Publishing House

ISSN 2307-3586

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN,

sinmed1@mail.ru

Advertising Manager

V. LOPATKINA,

medbiz@webmed.ru

Contents

People. Events. Dates

L.N. MAZANKOVA, L.F. NESTERINA, L.A. PAVLOVA,
T.A. CHEBOTARYOVA, A.A. CHEBURKIN, S.G. GORBUNOV, G.D. GUSEVA
History of Department of Children's Infectious Diseases
at the Russian Medical Academy of Postgraduate Education:
Following the Traditions 4

Clinical Efficacy

L.N. MAZANKOVA, T.A. CHEBOTARYOVA, I.D. MAYKOVA,
S.G. GORBUNOV
Cytokine Status and Efficacy of Immunobiological Therapy
in Children with Rotavirus Infection 6

Medical Forum

VI Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases
Satellite Symposium by NEARMEDIC PLUS
Sickly Children: Problems and Ways of Solution 14

Satellite Symposium by BIOCAD
Interferon-Therapy in Treatment of High-Priority Viral Infections 20

Satellite Symposium by Feron
VIFERON® in Combination Therapy of Acute Respiratory Infections
of Different Etiologies 28



165
лет

со дня рождения
В.П. Образцова

- 11–12 сентября, Ставрополь
II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
www.stavropol.rnmot.ru
- 18–19 сентября, Новосибирск
IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk.rnmot.ru
- 2–3 октября, Екатеринбург
II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- 12–14 ноября, Москва
IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2024

Подробности на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:

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



История кафедры детских инфекционных болезней РМАПО: следуя традициям

Л.Н. Мазанкова, Л.Ф. Нестерина, Л.А. Павлова, Т.А. Чеботарева, А.А. Чебуркин,
С.Г. Горбунов, Г.Д. Гусева

Кафедра детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования была организована приказом Центрального института усовершенствования врачей от 21.12.1964 № 489. За 50 лет ее существования было подготовлено свыше 50 клинических ординаторов, защищено семь докторских и 53 кандидатские диссертации, опубликовано множество монографий и справочных материалов. Основными направлениями работы кафедры остаются научная, учебно-методическая и практическая деятельность.

Первой заведующей кафедрой стала профессор М.Е. Сухарева (с 1964 по 1972 г.), выдающийся педагог и ученый, ученица А.А. Киселя – основателя отечественной педиатрии. В те годы на кафедре работали такие известные инфекционисты, как Л.А. Берзина, Е.А. Линяева, К.В. Блюменталь, И.Н. Руденская, А.А. Чупрынина, Н.Л. Махлиновская, Т.А. Румянцева. Кафедра стала настоящей школой детских инфекционистов. Научные изыскания кафедры в тот период касались в основном этиологии, патогенеза и лечения дизентерии, сальмонеллеза и других кишечных инфекций, скарлатины, дифтерии, коклюша, острых респираторных вирусных инфекций, что нашло отражение в 200 публикациях, в том числе монографиях. Клинической базой кафедры были Больница им. С.П. Боткина и Детская клиническая больница им. И.В. Русакова.

С 1972 по 1984 г. кафедрой руководил профессор В.С. Казарин. Этот период ознаменовался глобальной методической работой. Появились рекомендации по лечению неотложных состояний при инфекционных заболеваниях у детей, монографии «Круп у детей» и «Инфекционный мононуклеоз у детей», удостоенные государственных премий. С 1972 г. деятельность кафедры осуществлялась на базе Детской городской клинической больницы № 9 им. Ф.Э. Дзержинского (сейчас Г.Н. Сперанского), а с 1984 г. – на базе Тушинской детской городской больницы.

С 1985 по 2002 г. кафедру детских инфекционных болезней возглавляла профессор В.П. Тимина – талантливый врач, ученый и педагог, один из ведущих специалистов в области инфекционной патологии

в СССР. В это время сотрудники кафедры плодотворно работали в педагогическом, лечебно-консультационном, а также научном направлениях. Активно изучалась фармакокинетика антибактериальных препаратов при менингитах, пневмониях, неотложных состояниях у детей, иерсиниозе, острых кишечных инфекциях. Под руководством В.П. Тиминой состоялась защита 14 кандидатских и одной докторской диссертации.

С 2002 г. кафедрой руководит Л.Н. Мазанкова, заслуженный врач России, профессор, специалист в области детских инфекционных болезней.

В разные годы на кафедре успешно и плодотворно работали И.И. Сидоров, В.С. Левин, Э.О. Исполатовская, И.И. Ульяновская, Е.В. Станцо. Сегодня коллектив кафедры представляют такие опытные педагоги, клиницисты и инфекционисты, как Л.Ф. Нестерина, к.м.н., доцент, Л.А. Павлова, к.м.н., доцент, Т.А. Чеботарева, д.м.н., профессор, С.Г. Горбунов, д.м.н., доцент, А.А. Чебуркин, д.м.н., профессор, Г.Д. Гусева, к.м.н., ассистент.

За последние десять лет было опубликовано 156 работ, в том числе справочник практикующего врача «Детские инфекции» (под редакцией профессора Л.Н. Мазанковой, 2009 г.), 108 статей в рейтинговых журналах и 25 методических рекомендаций. В 2011 г. профессор Т.А. Чеботарева получила патент РФ № 2456020 «Способ профилактики гриппа и острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой». За этот период состоялась защита одной докторской и 11 кандидатских диссертаций. Консилиумы, клинические разборы, регулярные на-



Кафедре детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования – 50 лет

учно-практические конференции с участием врачей больниц являются постоянной работой сотрудников. Основные направления учебно-методической работы кафедры – оптимизация учебного процесса, совершенствование лекционного материала, освоение новых форм практических занятий и проведение семинаров, вебинаров, разработка и внедрение тестов и контроля IV поколения.

Чтобы поддерживать высокий уровень профессиональной подготовки педиатров и инфекционистов, организовано непрерывное (в том числе дистанционное) образование. Обучающие циклы проводятся не только в Москве, но и в Воронеже, Ижевске, Краснодаре, Астрахани, Астане. Ежегодно сертификационные циклы посещают 200–250 врачей.

Цель таких мероприятий – ознакомить участников с новыми концепциями и технологиями лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей в условиях эпидемиологической нестабильности. Уже семь лет кафедра проводит всероссийские научно-практические междисциплинарные конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», которые призваны не только предоставить информацию о новых достижениях в лечении инфекционных заболеваний, но и объединить усилия инфекционистов и педиатров для изучения заболеваний детского возраста, ассоциированных с инфекционными агентами, совершенствования диагностики, дифференциальной диагностики, выработки алгоритма лечения и профилактики инфекций и их неблагоприятных исходов.

На сегодняшний день наиболее актуальными направлениями научно-исследовательской работы кафедры являются:

- ✓ совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного и респираторного трактов у детей;
- ✓ изучение эпидемиологии, этиопатогенеза и совершенствование дифференциальной диагностики антибиотик-ассоциированных диарей у детей;
- ✓ оптимизация диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов.

В рамках этих направлений разрабатываются следующие темы научных исследований:

- клинико-генетические аспекты изучения острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей;
- вирусные и сочетанные диареи у детей в современных условиях;
- нутритивная поддержка и гипоосмолярные регидратационные смеси при лечении вирусных диарей у детей;
- особенности оппортунистических инфекций в возрастном аспекте;
- интерфероновый статус и интерфероногенез при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и ОКИ у детей;

- иммунобиологические эффекты пробиотиков при ОРВИ и ОКИ у детей;
- микрoэкологические аспекты изучения инфекционной патологии;
- дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных экзантем у детей;
- методы современной оценки состояния колонизационной резистентности кишечника при ротавирусной инфекции у детей первого года жизни;
- современные возможности совершенствования пре- и пробиотической терапии при инфекционных заболеваниях у детей;
- эпидемиология и клинические варианты, диагностика, профилактика и лечение *Clostridium difficile* – инфекции у детей;
- дифференциальная диагностика синдрома Кавасаки;
- состояние проблемы кори на современном этапе;
- разработка концепции модернизации профилактики гриппа у детей группы высокого риска заболевания;
- дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Среди этих направлений в последние годы приоритетными стали:

- ✓ проведение динамического контроля изменчивости клинической картины ротавирусной инфекции в зависимости от возраста, преморбидного фона и выявления факторов риска неблагоприятных исходов и последствий ротавирусной инфекции;
- ✓ унифицирование отечественных клинических рекомендаций этиопатогенетического лечения ротавирусной инфекции как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции;
- ✓ проведение научных и клинических исследований по разработке методов пробиотической терапии и антивирусной терапии при ротавирусной инфекции.

Научные исследования проводятся совместно с ведущими научно-исследовательскими центрами и клиниками, среди которых Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Государственный научный центр колопроктологии, Университетская клиника при Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова, Институт аллергологии и иммунологии.

В настоящее время к клиническим базам кафедры детских инфекционных болезней присоединена Инфекционная клиническая больница № 2.

Многолетняя и плодотворная научная, практическая и педагогическая деятельность по вопросам лечения и диагностики детских инфекционных заболеваний позволила кафедре детских инфекционных болезней занять лидирующие позиции в системе последипломного образования врачей. ☺

инфекции



¹ Российская
медицинская
академия
последипломного
образования

² Тушинская детская
городская больница
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Цитокиновый статус и эффективность иммунобиологической терапии при ротавирусной инфекции у детей

Л.Н. Мазанкова¹, Т.А. Чеботарева¹, И.Д. Майкова², С.Г. Горбунов¹

Адрес для переписки: Людмила Николаевна Мазанкова, mazankova@list.ru

В статье отражены изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета при острых кишечных инфекциях различной этиологии, в том числе при ротавирусной инфекции. Показана корреляция между степенью выраженности иммунологических нарушений и особенностями клинического течения заболевания в детском возрасте. Наиболее значительные изменения цитокинового статуса связаны с повышением интерлейкина-1-бета – маркера интоксикации. Кроме того, при ротавирусной инфекции у детей снижается уровень индуцированных интерферонов альфа и гамма, что обуславливает применение интерферона альфа-2b. Добавление интерферона альфа-2b и пробиотика Бифиформ® Малыш к базисной терапии при ротавирусной инфекции у детей позволяет улучшить динамику клинико-иммунологических показателей, а также сократить в 1,5 раза количество случаев острых респираторных вирусных инфекций в течение шести месяцев катamnестического наблюдения после острого периода заболевания.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, иммунитет, цитокины, интерферон альфа-2b, пробиотики

Ротавирусная инфекция является наиболее частой причиной диареи в детском возрасте. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, практически каждый

ребенок в течение первых трех – пяти лет жизни переносит ротавирусную инфекцию независимо от расы и социально-экономического статуса [1]. Актуальность данной проблемы определяется

не только чрезвычайно широкой распространенностью ротавируса в популяции. Тяжелое течение заболевания сопровождается развитием эксикоза различной степени, нарушениями ферментации углеводов, дисбиозом кишечника, высоким риском осложнений (гиповолемическим шоком, поражением центральной нервной системы), а также возможностью внутрибольничного инфицирования и, как следствие, ухудшением состояния больного и увеличением сроков его госпитализации. Основные патогенетические механизмы развития осмотической диареи при ротавирусной инфекции в настоящее время хорошо известны. Это прямое цитопатическое действие ротавируса на энтероциты, влияние энтеротоксина, вторичная дисахаридазная, главным образом лактазная, недостаточность и нарушение функций индигенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь касающихся синтеза короткоцепочечных летучих жирных кислот [2]. Вместе



с тем не до конца изучено действие ротавируса на иммунную систему, что может иметь значение для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, определения триггера возникновения аутоиммунного поражения ЖКТ. В свою очередь определение особенностей иммуногенеза ротавирусной инфекции позволит теоретически обосновать назначение иммунопрепаратов для лечения детей с этим заболеванием.

При острых кишечных инфекциях (ОКИ) бактериальной этиологии иммунологические сдвиги характеризуются снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и содержания общего иммуноглобулина (Ig) M в сыворотке крови [3]. При иерсиниозе отмечается дефицит CD₃ и CD₄ с повышением CD₈ субпопуляций лейкоцитов [4]. При ОКИ, вызванных условно патогенной флорой, наблюдается снижение количества иммунорегуляторных клеток и IgG с одновременным увеличением IgM [5]. Как правило, все ОКИ независимо от этиологии протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита IgA_s, который связывается с патогенными и условно патогенными микроорганизмами как вирусного, так и бактериального происхождения и препятствует их адгезии на эпителиоцитах кишечника [6].

Особенности функционирования иммунной системы в детском возрасте не позволяют в должной мере защитить слизистую оболочку ЖКТ в частности и организм в целом от воздействия патогенных микроорганизмов. Доказано, что в течение нескольких лет после рождения иммунитет остается несовершенным: у детей количество плазматических, синтезирующих IgA_s, приближается к аналогичному показателю у взрослых только ко второму году жизни, а содержание мукозального IgA – лишь к шести – восьми годам. Иммунная система новорожденного формируется под влиянием контактов с пищевыми и бактериальными

антигенами, в том числе с антигенами нормальной индигенной микрофлоры ЖКТ, обладающими иммуномодулирующим эффектом [7].

Иммунитет и микрофлора взаимосвязаны, что подтверждается участием бифидобактерий и лактобацилл в синтезе таких факторов иммунной защиты, как лизоцим, пропердин, комплемент, IgA_s, активация фагоцитоза, стимуляция системы цитокинов и интерферонов [8]. При дисбактериозе I–II степени происходит активация местного иммунитета (повышается уровень IgA_s и лизоцима в копрофильтатах), тогда как при дисбиозе III степени эти иммунные механизмы истощаются, концентрация общих IgA и IgG в сыворотке крови снижается, фагоцитарная активность лейкоцитов угнетается.

Преимущества пробиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобациллы, перед другими препаратами заключаются в уникальном сочетании физиологичности и комплексности терапевтического действия, возможности комбинации с другими лекарственными средствами (в том числе антибиотиками) при практически полном отсутствии противопоказаний и побочных эффектов [9, 10]. Колонизация бифидо- и лактофлорой ЖКТ ребенка с момента рождения и поддержание экологического равновесия между макро- и микроорганизмами впоследствии становятся залогом нормального функционирования иммунной системы [10–12]. Эти пробиотические бактерии оказывают не просто иммуностимулирующее, а иммуномодулирующее действие, по-разному влияя на здоровых и больных людей [13, 14].

Несмотря на сложный процесс взаимодействия между микрофлорой и организмом хозяина (состав бифидобактерий и лактобацилл у каждого человека в принципе уникален) [15], у больных с воспалительными процессами различной локализации пробиотики, содержащие эти микроорганизмы,

модулируют иммунный ответ [16]. Бифидобактерии и лактобациллы влияют как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета. Например, прием бифидумбактерина восстанавливает ранее сниженное содержание Т-хелперов, Т-супрессоров и их субпопуляций (CD₂, CD₄, CD₈, CD₁₉), а также соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, но не влияет на исходно нормальное количество иммунокомпетентных клеток [13]. Лактобациллы способны значительно усиливать цитотоксическую активность NK-клеток (natural killer – естественные киллеры) [17]. *Bifidobacterium bifidum* активирует фагоцитоз, причем это действие сохраняется в течение шести недель по окончании его введения [18, 19]. Так, в исследовании, проведенном в 2010 г., было установлено, что прием *Lactobacillus* (L) GG снижает риск возникновения инфекции верхних отделов респираторного тракта у детей, посещающих детский сад. Прием LGG был рекомендован для профилактики возникновения инфекции верхних отделов респираторного тракта у детей [20].

Данные микроорганизмы являются адьювантами гуморального иммунного ответа, поскольку способствуют нарастанию общего количества сывороточного Ig и специфического IgA к бактериальным возбудителям [21]. Кроме того, лактобациллы способствуют интенсивной продукции интерферонов, особенно интерферона альфа, которая начинается со вторых суток от момента введения пробиотика и продолжается две – четыре недели и более [17, 22].

Различные виды лактобацилл, в том числе *L. plantarum*, увеличивают синтез моноцитами периферической крови таких цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин (ИЛ) 6, 10 и 12. Причем по активности они превосходят липополисахариды, являющиеся основной частью бактериальных эндотоксинов, что свидетельствует о стимуляции ими неспецифического клеточного иммунитета [23, 24]. В исследо-

инфекции



вании, проведенном в 2001 г., получены данные о том, что прием LGG снижает риск возникновения инфекции респираторного тракта у детей и необходимость назначения антибиотиков при осложнениях этих инфекций [25].

Пероральный способ введения пробиотиков и колонизация бифидобактериями и лактобациллами преимущественно толстого кишечника не ограничивают их влияние на иммунитет лишь иммунокомпетентными клетками ЖКТ [19]. Так, бифидобактерии и различные виды лактобацилл, включая *L. plantarum*, взаимодействуя с М-клетками пейеровых бляшек и эпителиальными клетками в кишечнике, способны индуцировать специфический иммунный ответ на различные антигены. При этом повышается содержание В-лимфоцитов и титров продуцируемых ими антител класса IgA в слизистой оболочке дыхательных путей [26, 27].

Таким образом, механизм иммуномодулирующего действия бифидо- и лактофлоры, по мнению большинства авторов, обусловлен усилением активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, НК-клеток, процессов фагоцитоза, увеличением продукции сывороточных Ig, интерферонов альфа и гамма, стимуляции Т-лимфоцитов. Клеточная стенка этих бактерий содержит мурамилдипептид, который активирует лимфопролиферативный ответ на Т- и В-клеточные митогены, стимулирует генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцию Ig. Мурамилдипептид усиливает цитотоксичность естественных киллеров и макрофагов, стимулирует синтез ИЛ-1 и -6, ФНО-альфа и прочих цитокинов [28].

Для коррекции указанных особенностей иммунной системы у детей раннего возраста и негативного воздействия на иммунитет ротавирусов наряду с пробиотиками целесообразно использовать препараты интерферона, которые оказывают иммуномодулирующее и противовирусное действие, положительно влияют на динамику

клинических проявлений заболевания [29]. Одним из широко применяемых препаратов данной группы считается человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиторий.

Целью настоящей работы стало определение особенностей иммунного статуса и эффективности иммунотерапии при ротавирусной инфекции у детей.

Материал и методы исследования

Работа проводилась на базе 4-го инфекционного отделения ГБУЗ «Тушинская детская городская больница». Обследовано 145 детей в возрасте от пяти месяцев до 14 лет с ОКИ, протекающими по типу водянистой диареи. Среди них 10,3% – дети до одного года, 29% – в возрасте от одного до трех лет, 60,7% – старше трех лет; 74 (51%) мальчика и 71 (49%) девочка. Пациенты были госпитализированы в 1–2-е сутки от начала заболевания. В анамнезе у них отсутствовали пищевая аллергия, лактазная недостаточность, а также прием непосредственно перед настоящим эпизодом ОКИ пробиотиков и иммуномодуляторов.

Всем детям проводили общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, осмотр в динамике, анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, бактериологический посев кала на кишечную группу, копрограмму, по показаниям – ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию хирурга для исключения «острого живота». Кроме того, у всех пациентов для этиологической расшифровки заболевания с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли антиген ротавируса в кале на базе бактериологической лаборатории Тушинской детской городской больницы, а также РНК рота-, норо- и астровирусов в копрофильтратах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН.

Иммунологическое обследование всем детям проводили на 1–2-й и 5–6-й день госпитализации с целью динамического мониторинга за состоянием иммунного статуса. Исследования выполнялись на базе лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферонгенеза ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН и Центра иммунокоррекции ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

В сыворотке крови больных методом ИФА с помощью тест-систем производства Biosource (Бельгия) и «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) определяли содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, -6, -8, ФНО-альфа, интерферонов альфа и гамма) и способность *in vitro* к продукции иммунокомпетентными клетками интерферонов альфа и гамма. Исследовали также параметры фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарное число и фагоцитарный индекс) по методу Р.В. Петрова с использованием убитой взвеси *Staphylococcus aureus*, уровень общих иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови по методу G. Manchini и концентрацию IgA_s в копрофильтратах методом радиальной иммунодиффузии.

Все пациенты получали стандартное лечение пероральными регидратационными растворами, энтеросорбентами, ферментными препаратами в возрастных дозах. При необходимости проводили инфузионную терапию глюкозосолевыми растворами, назначали жаропонижающие средства. Дополнительно к базисному лечению 33 ребенка первой группы получали пробиотик Бифиформ® Малыш, содержащий штаммы BB12 и LGG, в возрастных дозах в течение пяти дней. 34 детям второй группы вводили ректально интерферон альфа-2b (Виферон®, «Ферон») по одному суппозиторию дважды в сутки, курс пять дней (в возрасте до семи



лет по 150 000 МЕ, старше семи лет – по 500 000 МЕ). 35 пациентов третьей группы получали комбинированное лечение препаратами Бифиформ® Малыш и интерферон альфа-2b (Виферон®, «Ферон»). 43 ребенка контрольной (четвертой) группы получали только базисную терапию. Группы формировались методом случайной выборки и были сопоставимы по возрасту, степени тяжести заболевания, типу диареи и топике поражения ЖКТ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вилкоксона, Уитни – Манна и Фишера.

Результаты и их обсуждение

Этиологию ОКИ удалось установить у 81,4% больных. В частности, у 53,8% причиной заболевания стал ротавирус, у 9,7% – норовирус, у 3,4% – астровирус, у 9,7% – микст-вирусная инфекция, у 4,8% – сальмонеллез. Диарея осмотического типа встречалась у 109 (75,2%) пациентов, секреторного – у 13 (8,9%), инвазивного – у 12 (8,3%) больных. У 11 (7,6%) детей заболевание протекало без диареи. По топике поражения ЖКТ чаще регистрировался гастроэнтерит – 76,6%.

ОКИ протекала в легкой форме у девяти (6,2%) больных, в средне-тяжелой – у 119 (82,1%), в тяжелой – у 17 (11,7%) детей. Длительность лихорадки оказалась достоверно менее продолжительной при легком течении заболевания по сравнению со среднетяжелыми и тяжелыми формами – $1,22 \pm 0,83$, $2,32 \pm 1,18$ и $3,17 \pm 1,07$ суток соответственно ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). Рвота также была менее продолжительной у больных с легким течением относительно пациентов с тяжелым течением ОКИ – $1,22 \pm 0,66$ против $2,05 \pm 0,96$ суток ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). Диарея длилась достоверно меньше при легких формах заболевания по сравне-

нию со среднетяжелыми и тяжелыми – $2,0 \pm 1,0$, $3,68 \pm 1,62$ и $4,64 \pm 1,27$ суток соответственно ($p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента). Метеоризм наблюдался при осмотическом типе диареи у 85,3% детей, при секреторном – у 69,2%, при инвазивном – у 75,0%. В отсутствие диарейного синдрома метеоризм встречался лишь у 27,7% больных. Токсикоз с эксикозом различной степени развивался у 79,8% детей с осмотической диареей, у 76,9% – с секреторной, у 83,3% – с инвазивной и у 54,6% пациентов – без диареи. В зависимости от топике поражения ЖКТ токсикоз с эксикозом чаще (в 75–80% случаев) отмечался при гастроэнтеритах, энтероколитах и гастроэнтероколитах, тогда как при гастритах обезвоживание наблюдалось реже (55% случаев). В целом длительность эпизода ОКИ при легком течении составила $3,55 \pm 0,72$ суток, что достоверно короче относительно среднетяжелых и тяжелых форм – $5,18 \pm 1,3$ и $6,23 \pm 1,09$ суток соответственно ($p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента). Среди всех клинических форм достоверно менее продолжительным оказалось течение гастрита ($3,8 \pm 0,6$ суток) по сравнению с другими топическими диагнозами – гастроэнтеритом, энтероколитом и гастроэнтероколитом – $5,2 \pm 1,3$, $6,0 \pm 2,0$ и $5,7 \pm 1,1$ суток соответственно ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента).

Результаты проведенных иммунологических исследований показали, что в острый период ОКИ независимо от типа диареи в сыворотке крови у 70,6% больных снижался уровень IgA в среднем до $0,71 \pm 0,45$ г/л при норме $0,93 \pm 0,3$ г/л и у 94,1% пациентов повышался уровень IgM в среднем до $1,3 \pm 0,74$ г/л при норме $0,56 \pm 0,2$ г/л. Содержание IgG у 94,1% детей оставалось в пределах нормы – в среднем $8,55 \pm 2,99$ г/л. Указанные изменения свидетельствовали об активации гуморального звена иммунитета в острый период заболевания в ответ на антигенную стимуляцию. В период ранней реконвалесценции у всех пациентов

наблюдалось спонтанное повышение в сыворотке крови концентрации IgA в среднем до $1,09 \pm 0,63$ г/л при сохранении высокой концентрации IgM и нормальной концентрации IgG (табл. 1). Эти изменения коррелировали со снижением уровня IgA_s в копрофильтратах с 0,58 до 0,42 мг/мл, что отражало процесс купирования местной воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования гуморального иммунного ответа.

У 77,8% детей выявлено снижение фагоцитарного индекса в среднем до 40% при норме 50–70% и снижение фагоцитарного числа до 3 микробных тел при норме 4–7 – у 100% больных. При ротавирусной инфекции дефицит фагоцитоза коррелирует со слабой системной продукцией интерферонов альфа и гамма, что обусловлено, вероятно, иммуносупрессивным действием ротавируса в острый период заболевания [30]. В динамике у 72,8% пациентов фагоцитарный индекс в среднем достигал нижних значений нормы (49,5%), тогда как фагоцитарное число сохранялось на низком уровне – 3,1 (табл. 1). Подобные изменения свидетельствовали о дефиците клеточного звена иммунитета.

При исследовании цитокинового статуса анализировали продукцию провоспалительных ИЛ-1-бета, -6, -8, ФНО-альфа, являющихся медиаторами клеточного звена иммунитета, а также спонтанных и индуцированных интерферонов. В острый период ротавирусной инфекции отмечалось повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-1-бета

Таблица 1. Динамика уровня сывороточных иммуноглобулинов и показателей фагоцитоза у детей с ОКИ

Иммунологический показатель	1–2-й день болезни (n = 17)	5–6-й день болезни (n = 17)
IgA, г/л	$0,71 \pm 0,44$	$1,09 \pm 0,63^*$
IgM, г/л	$1,3 \pm 0,74$	$1,54 \pm 0,66$
IgG, г/л	$8,55 \pm 2,99$	$9,99 \pm 4,24$
Фагоцитарный индекс, %	40,0	49,5
Фагоцитарное число, микробные тела	3,0	3,1

* $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

инфекции



и ИЛ-6 до 272,18 и 86,9 пкг/мл соответственно. Содержание ИЛ-8 и ФНО-альфа не превышало 27,7 и 32,0 пкг/мл соответственно (норма для всех показателей до 50 пкг/мл). В период ранней реконвалесценции наблюдалось отсутствие существенной динамики в уровне ФНО-альфа, ИЛ-6, -8, тогда как уровень ИЛ-1-бета достоверно возрастал по сравнению с острым периодом заболевания и достигал 357,85 пкг/мл (табл. 2), что отражало степень местной

воспалительной реакции в ЖКТ и активацию антителообразования.

В течение 1–2-х суток заболевания количество сывороточных интерферонов альфа и гамма сохранялось в пределах нормы (19,05 и 12,0 пкг/мл соответственно при норме до 50 пкг/мл). Индуцированная продукция интерферонов альфа и гамма снижалась до 63,45 и 508,2 пкг/мл соответственно (норма 100–500 и 1000–5000 пкг/мл), что свидетельствовало о недостаточности противовирусного иммунитета в ответ на нагрузку антигенами ротавируса [31]. При динамическом исследовании существенных изменений количества данных цитокинов не наблюдалось: уровень сывороточных интерферонов альфа и гамма не превышал нормальных значений, а их индуцированная продукция оставалась сниженной у 75,2 и 80,4% детей соответственно. Такое сохранение в период ранней реконвалесценции дефицита индуцированной продукции интерферонов альфа и гамма говорило о снижении возможностей интерфероногенеза и длительности иммуносупрессии.

Поскольку наиболее выраженные нарушения из всех изучаемых иммунологических показателей отмечались со стороны ИЛ-1-бета, нами была проанализирована клиническая картина ротавирусной инфекции у детей в зависимости от уровня этого цитокина (табл. 3). Достоверно чаще у больных с высоким уровнем ИЛ-1-бета наблюдалась рвота 6–10 раз в сутки и токсикоз с эксикозом II степени – 30 против 11,6% и 30 против 9,3% соответственно ($p < 0,05$ по критерию Фишера), что позволяло рассматривать данный цитокин в качестве маркера синдрома интоксикации в острый период ротавирусной инфекции. Это подтверждало и то обстоятельство, что высокий уровень ИЛ-1-бета выявлен у пациентов всех возрастных групп при любом течении заболевания. Однако степень его повышения при этом

была разной. Так, у детей в возрасте старше семи лет диапазон количества ИЛ-1-бета в сыворотке крови был значительно шире, чем у детей младшего возраста, и колебался в пределах 123–2073 пкг/мл. При легком течении ротавирусной инфекции уровень данного цитокина в 2–4 раза превышал норму (в среднем 201,56 пкг/мл), при среднетяжелом течении – в 4–6 раз (в среднем 304,27 пкг/мл), при тяжелом – в 6–8 раз (в среднем 406,97 пкг/мл).

Выявленные отклонения в цитокиновом статусе у детей с ротавирусной инфекцией стали основанием для включения иммунотерапии в комплекс лечебных мероприятий при данной нозологии. У детей первой группы достоверных различий в выраженности и длительности различных симптомов заболевания не наблюдалось, но отмечалось положительное влияние этого пробиотика на показатели иммунитета: достоверно повышались фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и уровень сывороточного IgA ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). Уровень IgM в сыворотке крови хотя и оставался повышенным, но был достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной группе. У пациентов второй группы достоверно быстрее купировались симптомы интоксикации по сравнению с пациентами четвертой (контрольной) группы ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). При этом в два раза нарастало содержание интерферонов альфа и гамма у 37,5 и 46,1% больных соответственно, что превосходило показатели контрольной группы. Но эти различия не были достоверны, что объясняется низкой интерферонотенной активностью ротавируса в острый период заболевания [31].

У детей третьей группы, получавших наряду с базисным лечением Бифиформ® Малыш и интерферон альфа-2b, как и во второй группе, зарегистрировано достоверное сокращение симптомов интоксикации относительно контроля, а также положительная динамика

Таблица 2. Динамика показателей цитокинового статуса у детей с ротавирусной инфекцией

Иммунологический показатель	1–2-й день болезни (n = 17)	5–6-й день болезни (n = 17)
ИЛ-1-бета, пкг/мл	272,18	357,85*
ИЛ-6, пкг/мл	86,9	87,27
ИЛ-8, пкг/мл	27,7	18,7

* $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона.

Таблица 3. Особенности клинического течения ОКИ у детей в зависимости от уровня ИЛ-1-бета в сыворотке крови

Показатель	Уровень ИЛ-1-бета		
	в норме (n = 43)	повышен в два раза (n = 42)	повышен в четыре раза (n = 60)
Лихорадка, %			
■ 37–38 °С	65,1	47,6	53,3
■ 38–39 °С	18,6	35,7	36,7
■ 39–40 °С	2,3	7,1	10,0
Рвота, %			
■ 1–5 раз/сут	76,7	61,9	63,3
■ 6–10 раз/сут	11,6	30,9	30,0*
■ 10–15 раз/сут	–	2,4	3,3
Диарея, %			
■ 1–5 раз/сут	72,0	71,4	63,3
■ 6–10 раз/сут	18,6	21,4	26,6
■ 10–15 раз/сут	–	–	3,3
Течение болезни, %			
■ легкое	9,3	7,1	3,3
■ среднетяжелое	81,4	81,0	83,4
■ тяжелое	9,3	11,9	13,3
Эксикоз, %			
■ I степень	40,4	54,7	68,4
■ II степень	9,3	21,4	30,0*
■ III степень	–	–	1,6
Тип диареи, %			
■ осмотический	67,4	78,5	78,3
■ секреторный	9,3	9,5	8,3
■ инвазивный	13,9	7,1	5,0

* $p < 0,05$ по критерию Фишера в группе с нормальным уровнем ИЛ-1-бета.

Формируем
здоровую
флору
с детства



Бифиформ Бэби, Св.о гос.рег.№RU.77.99.11.003.E.007886.05.12
Бифиформ Малыш саше, Св.о гос.рег.№RU.77.99.11.003.E.010274.06.12
Бифиформ Малыш таблетки, Св.о гос.рег.№RU.77.99.11.003.E.007038.04.12

БИФИФОРМ®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

Кишечная микрофлора малыша похожа на сад, а полезные бактерии – на растения, которым нужно создать оптимальные условия для укоренения и роста.

В уходе за "внутренним садом" есть несколько важных этапов:

- ✓ «посадка саженцев» – то есть заселение кишечника полезной микрофлорой, основную роль в ней играют бифидобактерии
- ✓ «полив и подкормка» – соблюдение принципов здорового питания и прививание ребенку правильных пищевых привычек
- ✓ «защита от вредителей» – защита от инфекционных и токсических воздействий и поддержание баланса микрофлоры

Следуя простым правилам ухода за «внутренним садом», можно помочь формированию здоровой кишечной микрофлоры ребенка.

WWW.BIFIFORM.RU

Хорошо изученные* пробиотические культуры для каждого возраста



суспензия готовится сразу на весь курс применения при открытии флакона¹



саше/порошки с апельсиново-малиновым вкусом для детей от 1 года²



пипетка-дозатор¹ с отметкой



жевательные таблетки с апельсиново-малиновым вкусом для детей от 2 лет³

* Более 400 исследований по всему миру по штамму LGG (лактобактерии Джи Джи). Дж. Вандерхуф, И.М. Кагли, 2008. 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по *Bifidobacterium lactis* (бифидобактерии лактис). М. Каллимаки с соавт., 2010
1 – «Бифиформ Бэби», 2 – «Бифиформ Малыш саше», 3 – «Бифиформ Малыш жевательные таблетки»

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С НАДПИСЬЮ НА ЭТИКЕТКЕ.
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

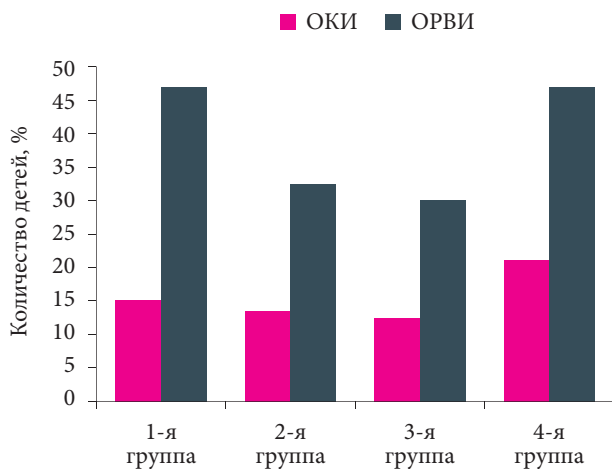


Рисунок. Заболеваемость ОКИ и ОРВИ у детей, перенесших ротавирусную инфекцию, при катamnестическом наблюдении в зависимости от проводимого в острый период лечения (достоверных различий нет)

иммунологических показателей: снижение уровня провоспалительного цитокина – ИЛ-6 – и повышение содержания интерферона гамма, индуцированного до нормы, у 66,7% пациентов по сравнению с пациентами четвертой группы ($p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента). Длительность заболевания во всех группах составила в среднем пять

суток. Таким образом, ни один из изучаемых способов лечения на продолжительность ротавирусной инфекции у детей существенно не повлиял. Однако, несмотря на клиническое выздоровление к этому сроку, полной нормализации показателей клеточно-опосредованного противовирусного иммунитета и интерферогенеза не произошло. Катamnестическое наблюдение в течение шести месяцев 74 пациентов, перенесших ротавирусную инфекцию, показало, что дети, получавшие в острый период интерферон альфа-2b и комбинацию интерферона альфа-2b и Бифиформ® Малыш, в отличие от пациентов, находившихся на базисной терапии или лечившихся по стандарту в сочетании с пробиотиком, в 1,5 раза реже болели острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) (рисунок). При этом заболевание у них протекало в легкой и среднетяжелой форме – 53,2 и 46,8% соответственно.

Выводы

Острый период ОКИ независимо от типа диареи характеризуется активацией гуморального звена иммунитета в ответ на антиген-

ную стимуляцию, что выражается в снижении уровня сывороточного IgA и повышении IgM, а также дефицитом клеточного звена иммунитета, проявляющимся снижением показателей фагоцитоза.

В период ранней реконвалесценции ОКИ при повышении в сыворотке крови концентрации IgA и сохранении высокой концентрации IgM снижается уровень IgA_s в копрофильtrate, что свидетельствует о купировании местной воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования адекватного иммунного ответа.

Иммуносупрессивное действие ротавируса подтверждается снижением индуцированной продукции интерферонов альфа и гамма на протяжении всего течения инфекции, что служит обоснованием включения иммуноотерапии в комплекс терапевтических мероприятий у больных ротавирусной инфекцией.

Применение у пациентов пробиотика Бифиформ® Малыш, содержащего LGG и BB-12, способствует положительной клинико-иммунологической динамике в острый период заболевания и может быть рекомендовано в комплексном лечении ротавирусной инфекции. ☺

Литература

1. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers. Geneva, World Health Organization, 2006.
2. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Ротавирусная инфекция у детей: клиника, лечение и вакцинопрофилактика (учебно-методическое пособие). М., 2014.
3. Мартынова Г.П. Клинико-иммунологические нарушения при кишечных инфекциях у детей и методы их коррекции: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2003.
4. Пиенисова А.С., Дарджания Р.А. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей // Материалы Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2003. С. 161–162.
5. Чащина Е.С., Карпова Н.В., Калугина Т.В. и др. Микробиоценоз кишечника и иммунологические показатели в крови у детей, перенесших острый инфекционный энтероколит // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1997. № 1. С. 87–88.
6. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // Детские инфекции. 2003. № 3. С. 7–11.
7. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // Детские инфекции. 2006. Т. 5. № 1. С. 6–11.
8. Мазанкова Л.Н., Новокионов А.А., Майкова И.А. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Детские инфекции. 2007. Т. 6. № 1. С. 9–12.
9. Волкова Р.С., Комарова О.Н. Эффективность применения бифидумбактерина форте // Medical Market. 2000. № 34 (1). С. 13–14.
10. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1998. № 1. С. 71–76.
11. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 69. № 5. P. 1052S–1057S.
12. Grönlund M.M., Arvilommi H., Kero P. et al. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral im-



- munity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2000. Vol. 83. № 3. P. F186–192.
13. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков // Вестник РАМН. 1997. № 3. С. 30–34.
 14. Pelto L., Isolauri E., Lilius E.M. et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects // Clin. Exp. Allergy. 1998. Vol. 28. № 12. P. 1474–1479.
 15. Савицкая К.И., Воробьев А.А., Русанова Е.В. и др. Роль неспорообразующих анаэробов в формировании микробного пейзажа содержимого толстой кишки у больных с воспалительными процессами разной локализации // Вестник РАМН. 1996. № 2. С. 15–23.
 16. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. и др. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток-киллеров и продукцию интерферона // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1994. № 6. С. 112–113.
 17. Schiffrin E.J., Rochat F., Link-Amster H. et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // J. Dairy Sci. 1995. Vol. 78. № 3. P. 491–497.
 18. Donnet-Hughes A., Rochat F., Serrant P. et al. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose // J. Dairy Sci. 1999. Vol. 82. № 5. P. 863–869.
 19. Hojsak I., Snovak N., Abdović S. et al. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Nutr. 2010. Vol. 29. № 3. P. 312–316.
 20. Link-Amster H., Rochat F., Saudan K.Y. et al. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1994. Vol. 10. № 1. P. 55–63.
 21. Kishi A., Uno K., Matsubara Y. et al. Effect of the oral administration of Lactobacillus brevis subsp. coagulans on interferon-alpha producing capacity in humans // J. Am. Coll. Nutr. 1996. Vol. 15. № 4. P. 408–412.
 22. Hesse C., Hanson L.A., Wold A.E. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production // Clin. Exp. Immunol. 1999. Vol. 116. № 2. P. 276–282.
 23. Miettinen M., Vuopio-Varkila J., Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria // Infect. Immun. 1996. Vol. 64. № 12. P. 5403–5405.
 24. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial // BMJ. 2001. Vol. 322. № 7298. P. 1327.
 25. Perdigón G., Vintiñi E., Alvarez S. et al. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria // J. Dairy Sci. 1999. Vol. 82. № 6. P. 1108–1114.
 26. Yasui H., Nagaoka N., Hayakawa K. Augmentation of anti-influenza virus hemagglutinin antibody production by Peyer's patch cells with Bifidobacterium breve YIT4064 // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1994. Vol. 1. № 2. P. 244–246.
 27. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов-пробиотиков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1998. № 5. С. 107–112.
 28. Малиновская В.В. Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике // International Journal on Immunorehabilitation. 1998. № 10. С. 76–84.
 29. Малиновская В.В. Виферон: комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М., 2006.
 30. Майкова И.Д. Особенности иммунного статуса и иммунокорректирующая терапия при острых кишечных инфекциях у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.

инфекции

Cytokine Status and Efficacy of Immunobiological Therapy in Children with Rotavirus Infection

L.N. Mazankova¹, T.A. Chebotaryova¹, I.D. Maykova², S.G. Gorbunov¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education

² Tushino Children's City Hospital of Moscow Public Health Department

Contact person: Lyudmila Nikolayevna Mazankova, mazankova@list.ru

Changes in cellular and humoral arms of immunity emerging during acute intestinal infections of different etiology including rotavirus infection are discussed. There was found a correlation between intensity of immunological disturbances and features of clinical course of disease in childhood. The most prominent changes in cytokine status were associated with increased amount of interleukin-1-beta, which is a marker of intoxication. Moreover, rotavirus infection in children was accompanied by reduced level of induced interferons alpha and gamma, that justifies administration of alpha-2b-interferon. Basic therapy supplemented with interferon alpha-2b and probiotic Bifiform Baby in children with rotavirus infection allows to improve dynamics of clinical and immunological parameters as well as decreases incidence rate of acute respiratory viral infections by 1.5-fold as assessed during a 6-month catamnestic observation performed after acute period of disease.

Key words: rotavirus infection, immunity, cytokines, interferon alpha-2b, probiotics



Часто болеющие дети: проблемы и пути решения

Наиболее уязвимая для респираторных инфекционных заболеваний группа – часто болеющие дети, которые составляют 20–80% детской популяции. Такие дети нуждаются не только в грамотном и своевременном лечении инфекций, но и в профилактике осложнений и предотвращении повторных заболеваний. Появление новых препаратов, действующих на иммунную систему, обусловлено актуальностью проблемы и важностью фармакологического воздействия на пациентов с подобными особенностями иммунитета для нормализации иммунного ответа. Симпозиум, состоявшийся в рамках VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26 марта 2014 г.) и организованный при поддержке компании «НИАРМЕДИК ПЛЮС», был посвящен проблемам гриппа и ОРВИ у часто болеющих детей и применению отечественного лекарственного средства Кагоцел® – эффективного противовирусного и иммуномодулирующего препарата для лечения и профилактики вирусных инфекций у детей младшего возраста.



Профессор
Ф.С. Харламова

Доктор медицинских наук, профессор Флора Семеновна ХАРЛАМОВА (кафедра инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова) в своем докладе рассмотрела актуальные проблемы педиатрии, связанные с этиологией возбудителей, распространением, течением и лечением острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей. Грипп и другие ОРВИ особенно опасны для детей, поскольку характеризуются тяжелым течением и высоким риском развития осложнений

Лечение ОРВИ и гриппа у часто болеющих детей младшего возраста

в любые сроки от начала болезни. Основными возбудителями ОРВИ является группа респираторных вирусов, на долю которых приходится до 97% острых инфекций дыхательных путей. Причиной заболевания могут стать вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), а также открытые после 2001 г. метапневмовирус, бокавирус, реовирусы, коронавирусы. В этиологической структуре патогенов респираторного тракта ребенка присутствуют герпесвирусы, часто вступающие в ассоциации с респираторными вирусами. На фоне частых вирусных инфекций респираторного тракта ребенка высока вероятность развития бактериальной инфекции (стафилококковой, стрептококковой, пневмококковой). Особую патогенную роль в развитии ОРВИ играют внутриклеточные паразиты (микоплазмы, хламидии), простейшие (пневмоцисты), грибы (кандиды,

аспергиллы). В настоящее время среди детей широко распространена микоплазменная инфекция, которая часто активизируется на фоне ОРВИ.

В 2009 г. был выявлен пандемический штамм гриппа А Калифорния 0409/H1N1-new, причиной которого стал реассортант вирусов гриппа птиц, свиньи и человека. Новая гриппозная инфекция характеризуется высокой смертностью среди групп риска (детей и пациентов с хроническими заболеваниями). Вирус пандемического гриппа А/H1N1/09 по-прежнему циркулирует в мире вместе с вирусами сезонного гриппа А/H1N1, А/H3N2 и гриппа В. В эпидемический сезон 2012–2013 гг. было зарегистрировано 138 лабораторно подтвержденных случаев гриппа с летальным исходом, преимущественно на европейской территории нашей страны. У 135 умерших выделен вирус А/H1N1/pdm09, у двух – А/H3N2, у одного – вирус В.



Сателлитный симпозиум компании «НИАРМЕДИК ПЛЮС»

В 13 штатах США (преимущественно в Индиане и Огайо) регистрируется подъем заболеваемости гриппом, обусловленный новым штаммом свиного гриппа А/Н3N2v, с геном М-протеина вируса гриппа H1N1pdm 2009 в своей структуре, обнаруженным впервые в июле 2011 г. Все заболевшие (309 человек) находились в контакте с животными. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2013 г. зарегистрировано 19 случаев заболевания людей гриппом H3N2v, большинство из них дети. Симптомы данного вида гриппа характерны для сезонного гриппа (лихорадка, кашель, фарингит, ринорея, миалгии, головная боль), однако зарегистрирован один случай летального исхода. С учетом распространенности и угрозы гриппозной инфекции на сезон 2013–2014 гг. был предложен следующий состав противогриппозных вакцин для стран Северного полушария: A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09; A/Victoria/361/2011 (H3N2); B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata). Профессор Ф.С. Харламова отметила, что гриппозную инфекцию, вызванную вирусом свиного гриппа, отличает тропизм к альвеолярному аппарату легких, что и обуславливает быстрое повреждение альвеоло-капиллярной мембраны с развитием некардиогенного геморрагического отека легких в отличие от поражений при сезонных вариантах гриппа, при которых в основном поражается трахея за счет тропизма вируса к этой зоне респираторного тракта. Наиболее предрасположены к развитию первичной гриппозной пневмонии лица, страдающие заболеваниями сердца и легких, дети, пожилые люди и беременные. Эпителиальные клетки легких слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя интерферон (ИФН) альфа/бета, интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактор некроза опу-

холи альфа (ФНО-альфа) на низком уровне в ответ на вирусное воздействие. Этим можно объяснить повышенную чувствительность эпителия респираторного тракта к вирусам гриппа и другим респираторным вирусам. При защитной слабости легочного эпителия компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенциальностью у альвеолярных макрофагов. Заболеваемость гриппом и ОРВИ у детей в 3–4 раза выше, чем у взрослых. Часто болеющие дети (ЧБД) составляют 20–80% в детской популяции. ЧБД подвергаются повторному заражению дыхательных путей 6–8 раз в год (в норме 4–6 эпизодов) или в эпидемический период (октябрь – март) чаще одного раза в месяц¹. Иммунная система ребенка в отличие от таковой взрослого более восприимчива к инфекциям, обладает менее дифференцированным ответом на инфекцию. В конце первого года и на втором году жизни это обусловлено переориентацией иммунного ответа на инфекционные агенты со свойственного плоду и детям первого полугодия жизни Th₂-ответа на Th₁-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослых. Наиболее часто ОРВИ болеют дети от двух до шести лет из-за незрелости иммунитета и отсутствия иммунологической памяти предыдущих контактов с патогенами. Причем при повторяющихся инфекциях адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы не происходит². Нарушения иммунного статуса способствуют развитию у детей, больных ОРВИ, различных инфекционных ассоциаций и осложнений. Результаты ряда исследований показали распространенность у детей ОРВИ смешанной этиологии

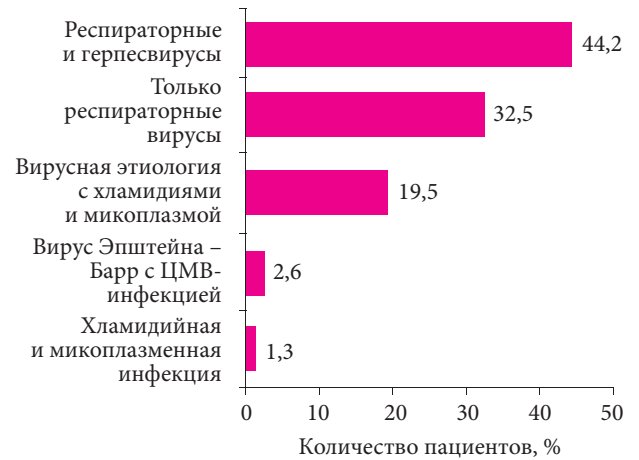


Рис. 1. Острая респираторная инфекция смешанной этиологии у детей



Рис. 2. Этиологическая структура неотложных состояний инфекционной природы

(рис. 1). Среди детской популяции чаще встречается ассоциация респираторных инфекций и герпесвирусов (44,2%), реже ассоциация респираторных и микоплазменных инфекций (1,3%). Анализ этиологической структуры неотложных состояний инфекционной природы (за последние десять лет), с которыми дети поступали в реанимационное отделение Морозовской детской клинической больницы, показал, что практически 70% из них имели осложнения ОРВИ, в том числе гриппа (рис. 2).

¹ Материалы интерактивного междисциплинарного симпозиума «Часто болеющие дети – современный взгляд на ведение и иммунопрофилактику» IV Конгресса педиатров-инфекционистов // Детские инфекции. 2006. Т. 5. № 1. С. 65–67.

² Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005. № 1. С. 66–74.

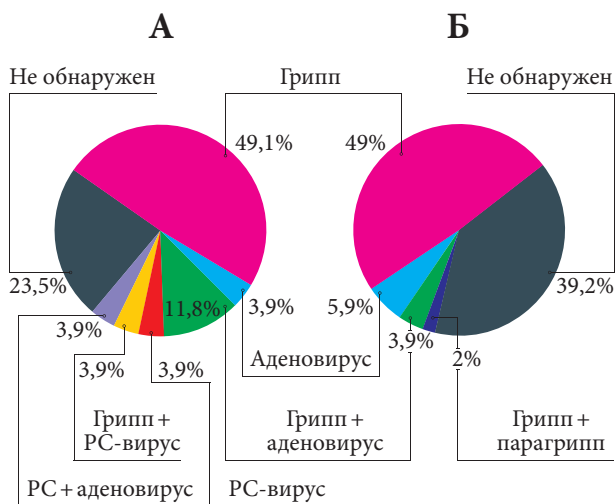


Рис. 3. Результаты исследования носоглоточных смывов (А) и фракций мононуклеарных клеток крови (Б) у ЧБД без ОРЗ (n = 51)

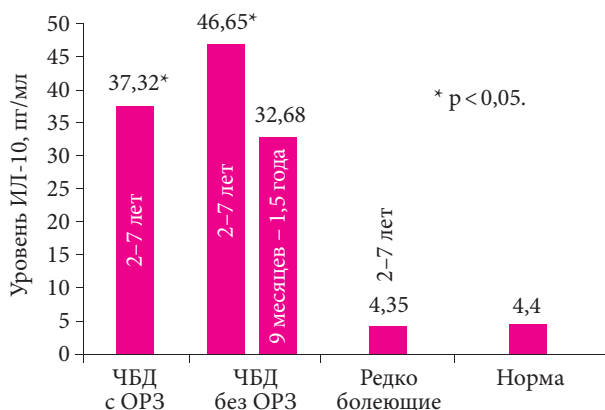


Рис. 4. Уровень ИЛ-10 в крови у ЧБД

Гипертоксические формы гриппа у детей, приводящие к летальному исходу:

- ✓ поражение центральной нервной системы с менингоэнцефалическими реакциями;
- ✓ геморрагический синдром с кровоизлиянием в различные органы, в том числе головной мозг;
- ✓ токсическая энцефалопатия с жировой дегенерацией печени (синдром Рея);
- ✓ гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера), характерный для детей с острой почечной недостаточностью;

ризующийся наличием почечной недостаточности, гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуры;

- ✓ острая коронарная недостаточность (синдром Киша);
- ✓ острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса – Фридериксена).

На любом этапе инфекционного процесса при гриппе и других ОРВИ может присоединяться бактериальная инфекция, что существенно ухудшает состояние пациента и прогноз заболевания. На фоне иммунодефицитных состояний и снижения антибактериальной резистентности организма до 20–30% ОРВИ осложняются синуситом, отитом, пневмонией или обострением хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и почек. У детей с предрасположенностью к аллергии или атопии ОРВИ нередко сопровождаются обструкцией дыхательных путей (круп, обструктивный бронхит). Частые и тяжело протекающие респираторные заболевания снижают иммунитет. В патогенезе ОРВИ важную роль играют цитокины, особенно ИФН. Инфекционный процесс при ОРВИ развивается при дефиците синтеза ИФН и других цитокинов. Иммунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью иммунокомпетентных клеток.

Снижение активности всех показателей ИФН-статуса отмечено у 76,7–90% обследованных пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе у ЧБД с неблагоприятным аллергоанамнезом и/или хроническими очагами инфекции³.

В ходе исследования, проведенного на кафедре инфекцион-

ных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, обнаружены патогены у ЧБД без признаков ОРВИ в носоглоточных смывах в 76,5% случаев, а в мононуклеарных клетках – в 60,8%. Основные патогены – вирусы гриппа, преимущественно типа А (H3N2), как в моновариантах, так и в ассоциациях. Обнаружен и аденовирус (рис. 3)⁴.

Таким образом, существует связь между нарушениями в иммунном ответе и формирующейся персистенцией респираторных вирусов у ЧБД. Уровни ИЛ-10 в крови ЧБД как при ОРВИ, так и в отсутствие ОРВИ были достоверно выше по сравнению с редко болеющими детьми и нормальными величинами в 10 раз. У ЧБД до полутора лет уровни ИЛ-10 также значительно превышали возрастную норму. Это свидетельствовало о формировании Th₂-ответа и текущем воспалительном процессе (рис. 4).

Фактором, усугубляющим депрессию фагоцитарной активности нейтрофилов, клеток системы мононуклеарных фагоцитов, Т-клеточного звена иммунитета, показателей интерферонеза, является персистенция герпесвирусов у ЧБД, что обуславливает ранние бактериальные осложнения при ОРВИ.

Ведущими клиническими синдромами у ЧБД на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции являются анемия (94%), рецидивирующий обструктивный бронхит (94%), рецидивирующий круп (90%) (рис. 5). У детей раннего возраста часто развиваются нейтропения и тромбоцитопения.

Частые и особенно тяжело протекающие ОРВИ способствуют снижению психофизического развития, социальной дезадаптации, формированию хронических воспалительных очагов в респираторном тракте у детей. Поэтому в каждом конкретном

³ Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторов при гриппе и ОРВИ у детей // Детские инфекции. 2010. Т. 9. № 1. С. 35–40.

⁴ Замахина Е.В., Кладова О.В. Персистенция респираторных вирусов // Детские инфекции. 2009. Т. 8. № 2. С. 36–43.



Сателлитный симпозиум компании «НИАРМЕДИК ПЛЮС»

случае необходим своевременный адекватный терапевтический подход.

В терапии гриппа и других ОРВИ у детей используют различные группы препаратов – противовирусные, противовоспалительные, антигистаминные средства, средства симптоматической терапии, антибиотики (в случае присоединения бактериальной инфекции). Эффективным методом профилактики и лечения ОРВИ считается иммунотерапия. Индукторы ИФН, препараты с иммуностимулирующей активностью, – разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных синтетических и природных соединений, способных вызывать образование эндогенного ИФН. Индукторы ИФН обладают антивирусным и иммуномодулирующим эффектами. В отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов индукторы ИФН не приводят к образованию антител к ИФН. Препараты ИФН и его индукторов при гриппе и других ОРВИ назначают пациентам с умеренным уровнем сывороточного ИФН-альфа/гамма, а также с исходно низкими показателями спонтанной продукции ИФН-альфа/гамма, но с высоким индексом стимуляции ИФН-альфа/гамма иммунокомпетентных клеток. Это имеет место у детей в возрасте от одного до шести лет, а также у лиц с аллергопатологией в анамнезе.

На кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова были проведены исследования профилактической эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел® при гриппе и других ОРВИ у детей старше шести лет (2008–2009 гг.) и у детей в возрасте от трех до шести лет (2010–2011 гг.). Профессор Ф.С. Харламова представила результаты слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Кагоцел® в лечении

гриппа и других ОРВИ у детей младшего возраста (от двух до шести лет). В исследование было включено 60 детей указанного возраста. У преобладающего большинства из них на момент поступления в инфекционный стационар отмечались клинические признаки ОРВИ в форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани 1-й или 2-й степени. Первая группа:

- ✓ стеноз гортани 1-й степени – 19 пациентов, у троих из них он сочетался с бронхообструкцией;
- ✓ стеноз гортани 2-й степени – 7;
- ✓ симптомы ларингита без признаков стеноза – 4;
- ✓ рецидивирующий круп – 6 детей.

Из сопутствующей патологии:

- ✓ отит – 4 пациента;
- ✓ конъюнктивит – 1;
- ✓ дисбактериоз – 3;
- ✓ бронхиальная астма – 1;
- ✓ гастроэнтерит – 1.

Антибактериальную терапию проводили 11 больным в связи с отитом и бронхитом вирусно-бактериальной этиологии.

Вторая группа:

- ✓ стеноз гортани 1-й степени – 22 пациента, у одного из них с признаками бронхообструкции;
- ✓ стеноз гортани 2-й степени – 6 детей;
- ✓ стенозирующий ларинготрахеобронхит – 6;
- ✓ ларингит без признаков стеноза – 2;
- ✓ рецидивирующий круп – 4.

Из сопутствующей патологии:

- ✓ отит – 4 пациента;
- ✓ конъюнктивит – 1;
- ✓ дисбактериоз – 3;
- ✓ реактивный панкреатит – 2;
- ✓ кандидоз – 1.

Антибактериальную терапию проводили 9 пациентам в связи с отитом и бронхитом вирусно-бактериальной этиологии.

Больные первой группы получали препарат Кагоцел® по одной таблетке (12 мг) два раза в день в течение первых двух дней, затем по одной таблетке один раз в день в течение последующих двух



Рис. 5. Ведущие клинические синдромы у ЧБД на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции

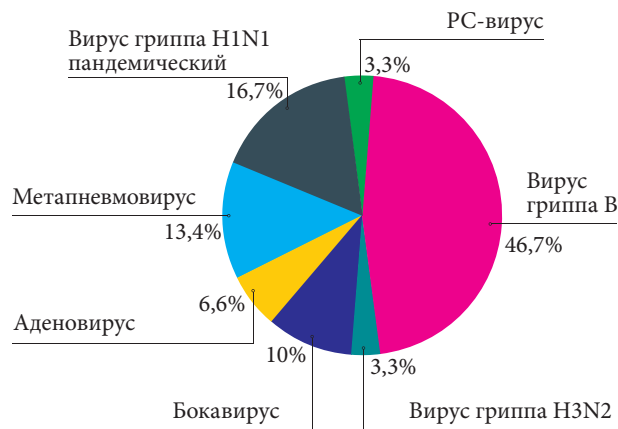


Рис. 6. Этиологическая структура моно-ОРВИ с острым стенозирующим ларинготрахеитом у детей в возрасте от двух до шести лет (n = 34) в январе – марте 2010 г.

дней. Суммарная доза препарата на одного пациента за четыре дня составила 72 мг (шесть таблеток). Больные второй группы получали плацебо по аналогичной схеме в течение четырех дней.

Все пациенты независимо от группы получали симптоматическое лечение в полном объеме, за исключением противовирусных препаратов и иммуномодуляторов.

На фоне терапии препаратом Кагоцел® не выявлено достоверной зависимости темпа купирования основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ от этиологии

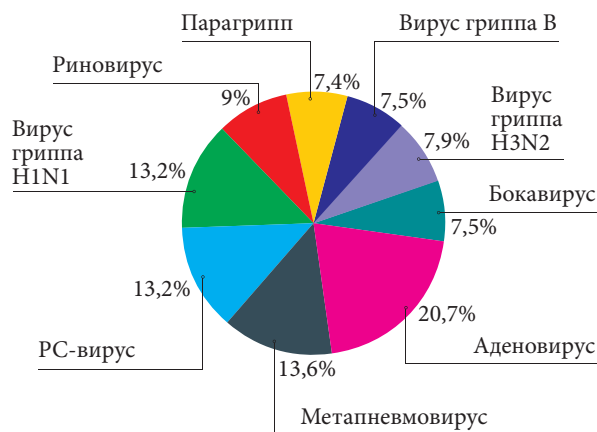


Рис. 7. Этиологическая структура микст-ОРВИ с острым стенозирующим ларинготрахеитом у детей в возрасте от двух до шести лет (n=26) в январе – марте 2010 г.



К.м.н.
М.С. Тренева

Во всем мире ОРВИ занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости. Особенно актуальна проблема лечения и профилактики респираторных заболеваний в педиатрической практике. Это связано с высоким риском развития осложнений ОРВИ и значительной долей ОРВИ в структуре младенческой и детской смертности. В мире от ОРВИ и связанных с ними осложнений ежегодно умирает 4 млн детей в возрасте до пяти лет. Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана с большим количеством вирусных агентов (более 200), вызывающих респираторные заболевания. Кандидат медицинских наук Марина Серге-

евова ТРЕНЕВА (ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) отметила в своем выступлении, что вспышки гриппа повторяются ежегодно и продолжаются 6–8 недель. Во время эпидемии гриппа заболевает каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок в общей популяции. Несмотря на достижения современной медицины, заболеваемость и смертность вследствие ОРВИ остаются стабильно высокими с 1920-х гг., особенно в группах риска (дети, люди пожилого возраста; пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями, сахарным диабетом).

Респираторные инфекции считаются очень значимым фактором, определяющим экономические потери, из-за временной утраты трудоспособности. По данным Роспотребнадзора, с 2005 г. ежегодный экономический ущерб от

заболевания (моно- или микст-инфекции) (рис. 6 и 7). У всех больных отмечена хорошая переносимость препарата Кагоцел®, побочных реакций зафиксировано не было, что подтверждено отсутствием отрицательной динамики в состоянии пациентов и показателях периферической крови, биохимических анализах крови и общего анализа мочи. Прием препарата Кагоцел® не сопровождался обострениями аллергопатологии. В то же время во второй группе (группе сравнения) респираторное заболевание спровоцировало обострение atopического дерматита. При лечении препаратом Кагоцел® у детей достоверно

сократилась продолжительность симптомов лихорадки, интоксикации, катаральных явлений, бронхита по сравнению с детьми из группы плацебо. Результаты исследований свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и безопасности препарата Кагоцел®. Его прием сокращает продолжительность антибиотикотерапии при бактериальных осложнениях ОРВИ у детей и сроки пребывания в стационаре. Таким образом, препарат Кагоцел® можно рекомендовать для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с трехлетнего возраста, в том числе у ЧБД.

Программы иммунореабилитации: профилактика ОРВИ у часто болеющих детей

гриппа и других ОРВИ в России превышает 100 млрд руб. Потери из-за недопроизводства составляют 0,72% внутреннего валового продукта (ВВП), потери по уходу за больными детьми – в среднем 0,6% ВВП. Суммарные потери ВВП вследствие заболеваемости ОРВИ и временной нетрудоспособности населения достигают 1,32%⁵. Для предотвращения негативных последствий необходимо своевременно проводить мероприятия по профилактике данной группы заболеваний. В настоящее время наряду с различными препаратами в профилактике и лечении ОРВИ широко используется группа иммуноотропных средств. Марина Сергеевна отметила, что арсенал препаратов иммуномодулирующего действия на отечественном фармацевтическом рынке чрезвычайно широк. В электронной версии регистра лекарственных средств (РЛС) к настоящему времени группа иммуномодуляторов объединяет 2085 препаратов, 209 торговых названий. Среди

электронной версии регистра лекарственных средств (РЛС) к настоящему времени группа иммуномодуляторов объединяет 2085 препаратов, 209 торговых названий. Среди

электронной версии регистра лекарственных средств (РЛС) к настоящему времени группа иммуномодуляторов объединяет 2085 препаратов, 209 торговых названий. Среди

электронной версии регистра лекарственных средств (РЛС) к настоящему времени группа иммуномодуляторов объединяет 2085 препаратов, 209 торговых названий. Среди

⁵ Белоусов Ю.Б., Карнов О.И., Леонова М.В., Ефременкова О.В. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ // Качественная клиническая практика. 2002. Спецвыпуск «Профилактика и лечение ОРВИ». С. 18–33.



Сателлитный симпозиум компании «НИАРМЕДИК ПЛЮС»

них, к сожалению, есть и такие, информация о действующих веществах которых отсутствует. Их эффективность и безопасность требуют изучения.

Докладчик отметила значимость индукторов ИФН для терапии и профилактики гриппа и ОРВИ. Индукторы вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Индукторы ИФН относятся к столь необходимым в ежедневной клинической практике препаратам широкого спектра действия, иммуномодулирующий эффект которых сочетает антивирусное и иммунокорригирующее действие. Физиологичность последнего особенно важна для широкой профилактики частых ОРВИ у детей.

На сегодняшний день, по данным РЛС на сайте www.rlsnet.ru, в фармакологической группе индукторов ИФН обозначены 142 наименования препаратов, 13 торговых названий (Кагоцел®, Циклоферон, Лавомакс, тилорон и др.), пять действующих веществ (оксидигидроакридинилацетат натрия, кагоцел, тилорон, меглюмина акридоацетат, рибонуклеат натрия).

Противовирусный препарат Кагоцел® (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия) хорошо зарекомендовал себя в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях. При сравнительном анализе уровня сыровороточного ИФН в динамике разных индукторов ИФН (Амиксин, Кагоцел, Ларифан) показано, что после

однократного применения препарата Кагоцел® наблюдается самая длительная среди индукторов ИФН циркуляция в кровотоке – 120 часов (рис. 8).

По данным НИИ гриппа РАМН, при применении препарата Кагоцел® в комбинации с Арбидолом для лечения гриппа имел место эффект взаимного усиления действия обоих препаратов⁶. Отмечен активный защитный эффект препарата Кагоцел®. У взрослых при его профилактическом приеме защитный эффект сохранялся в течение месяца после окончания приема, у детей в период наблюдения до четырех месяцев также отмечено сокращение числа эпизодов болезни. Есть основания утверждать, что профилактический прием препарата Кагоцел® в течение одного месяца не только предохраняет ребенка от заболевания гриппом и ОРВИ, но и в течение последующих месяцев оказывает благоприятное влияние в отношении снижения тяжести ОРВИ и длительности его течения. Результаты исследований свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и безопасности препарата Кагоцел® в лечении и профилактике ОРВИ и гриппа различной этиологии у детей и взрослых. Следует отметить экономическую выгоду при использовании препарата Кагоцел® у детей как для профилактики, так и для лечения ОРВИ. Она обусловлена его доступной курсовой стоимостью (в среднем 250 руб.). Препарат отпускается в отечественных аптеках без рецепта.

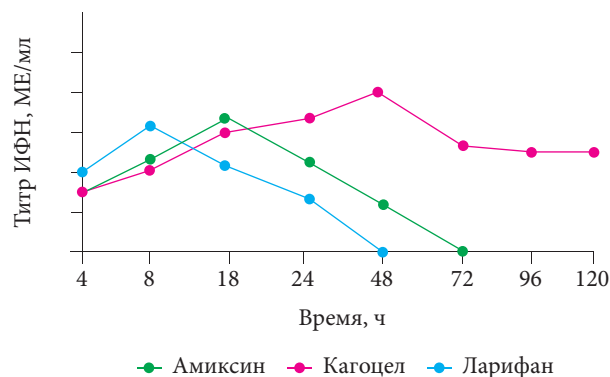


Рис. 8. Динамика уровня сыровороточного ИФН

В документе Минздрава России «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/Н1N1, для детей» 2009 г. при угрозе заражения гриппом и в очагах заражения препарат Кагоцел® рекомендован для профилактики в детской популяции. В настоящее время препарат Кагоцел® включен в стандарты лечения среднетяжелых и тяжелых форм гриппа у взрослых, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов России и федеральный резервный запас (Госрезерв) для бесперебойного обеспечения при необходимости всех нуждающихся категорий граждан.

В рамках премии «Марка № 1 в России» в категории «Противовирусные средства» в 2012 г. препарат Кагоцел® назван маркой № 1. Кагоцел® дважды (2011 и 2012 гг.) удостоен высшей награды фармацевтической отрасли «Платиновая унция» и награжден премией «Бренд года» 2011/EFFIE и 2012/EFFIE.

клетках. Благодаря своим свойствам препарат Кагоцел® способствует значительному снижению заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей, что позволяет рекомендовать его включение в программы иммунореабилитации и профилактики ОРВИ у данной категории пациентов. ☺

Заключение

Современный противовирусный препарат Кагоцел® является препаратом выбора для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с трехлетнего возраста. Он вызывает

продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, участвующих в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных

⁶ Киселев О.И. Изучение вирус-ингибирующей активности кагоцела в отношении вируса гриппа А (H1N1)sw. Отчет НИР НИИ гриппа СЗО РАМН. СПб., 2009.



Интерферонотерапия в лечении актуальных вирусных инфекций

Препараты интерферона получили широкое распространение в отечественном здравоохранении. Не так давно российский фармацевтический рынок пополнился новым оригинальным препаратом Альгерон (цезэинтерферон альфа-2b). Вопросам эффективности и безопасности этого препарата в подавлении репродукции вируса гепатита С у больных хроническим гепатитом С, а также возможностям препарата Генферон лайт в комплексной терапии острых кишечных инфекций и инфекционного мононуклеоза был посвящен симпозиум «Интерферонотерапия в лечении актуальных вирусных инфекций», организованный компанией BIOCAD (Москва, 25 марта 2014 г.).



Профессор
И.П. Баранова

Современные особенности течения и новые возможности терапии инфекционного мононуклеоза

Инфекционный мононуклеоз является полиэтиологическим заболеванием, обусловленным вирусами семейства герпесов с преобладанием вируса Эпштейна – Барр. Как отметила заведующая кафедрой инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей Минздрава России, д.м.н., профессор Ирина Петровна БАРАНОВА, инфицированность вирусом Эпштейна – Барр достаточно высока. По данным сероэпидемиологических исследований, почти у 95% населения старше 40 лет выявляются специфические антитела к этому вирусу, около 50% населения переносят данную инфекцию в детском или подростковом возрасте. Вирус Эпштейна – Барр является представителем онкогенных ДНК-со-

держащих вирусов. Доказано его участие в развитии лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, волосатой лейкоплакии. Распространенность цитомегаловируса, другого часто выявляемого этиологического фактора инфекционного мононуклеоза, также чрезвычайно высока. Например, в разных странах уровень серопозитивных лиц колеблется в пределах 25–95%, а в первые пять лет жизни у детей частота положительных серологических маркеров цитомегаловируса достигает 60%. По словам докладчика, несмотря на выраженность клинических проявлений, открытыми остаются вопросы своевременной клинической диагностики. «Проведенный нами анализ направительных диагнозов у больных инфекционным мононуклеозом при госпитализации показал, что неправильные диагнозы на амбулаторном этапе не редкость. Инфекционный мононуклеоз был диагностирован только в 38% случаев. В остальных случаях направительными диагнозами стали острый тонзиллит, острые респираторные вирусные инфекции, отек Квинке, токсико-аллергические реакции, лихорадки

неясного генеза, гастроэнтериты, лимфаденопатия, скарлатина и даже вирусный гепатит», – отметила профессор И.П. Баранова. Трудности диагностики и лечения послужили основанием для проведения собственного исследования. Его целью стали определение клинических особенностей инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии заболевания, возраста и пола пациентов, обоснование алгоритма ранней диагностики, оценка терапевтической эффективности применения препарата Генферон лайт. Критерий включения в исследование: госпитализированные больные инфекционным мононуклеозом, этиологически подтвержденным данными клинко-лабораторного исследования (270 пациентов с острым инфекционным мононуклеозом, 10 – с обострением хронического инфекционного мононуклеоза). Критерии исключения: инфекционный мононуклеоз неуточненной этиологии, наличие микст-инфекций и тяжелых соматических заболеваний. Серологическую диагностику выполняли методом иммунофермент-



Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

ного анализа (ИФА) с определением в крови маркеров вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК-ВЭБ, ДНК-ЦМВ и иммунологические показатели. Проводились и стандартные лабораторно-инструментальные исследования.

В зависимости от этиологии заболевания пациенты были разделены на три группы: первая группа – больные инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии (176 пациентов), вторая – ЦМВ-этиологии (46 пациентов) и третья – микст-инфекции (ВЭБ + ЦМВ) (58 пациентов). Острое начало заболевания с признаками интоксикации отмечалось у 72,8% больных, увеличение размеров лимфоузлов – у 98,6%, тонзиллит по типу лакунарной ангины – у 90,4%, гепатомегалия – у 81,4%, спленомегалия – у 50,4%, затруднение носового дыхания – у 52,3% больных. Реже наблюдались одутловатость лица, экзантема, афтозный стоматит. Осложнения (острый миокардит, пневмония, отит, спленит) встречались у 5,8% больных.

Установлено, что выраженность клинических проявлений инфекционного мононуклеоза зависит от этиологии заболевания (ВЭБ, ЦМВ или ВЭБ + ЦМВ). Так, инфекционный мононуклеоз, вызванный ВЭБ, достоверно чаще сопровождается развитием тонзиллита (по типу лакунарной ангины), изолированным увеличением шейных лимфоузлов, гипертермией, появлением атипичных мононуклеаров у большинства пациентов, развитием гепатита (26,2%) и характеризуется постепенным началом заболевания в 29,2% случаев.

Инфекционный мононуклеоз, вызванный ЦМВ, начинается остро, реже развивается тонзиллит, чаще возникают спленомегалия и лейкоцитоз по сравнению с ВЭБ-инфекцией, реже в крови появляются атипичные мононуклеары и реже, чем при ВЭБ и ВЭБ + ЦМВ, развивается гепатит.

Инфекционный мононуклеоз микст-этиологии (ВЭБ + ЦМВ) имеет выраженную клиническую картину (тонзиллит, генерализованная полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия, количество атипичных мононуклеаров в крови > 20%), чаще характеризуется развитием тяжелых форм заболевания, формированием на пике заболевания гепатита с повышением уровня трансаминаз.

В ходе первого этапа исследования было установлено, что развитие инфекционного мононуклеоза связано с возрастными особенностями. Так, у детей первых четырех лет жизни чаще, чем в других возрастных группах (37,2%), определялся инфекционный мононуклеоз ЦМВ-этиологии с характерными клиническими проявлениями заболевания – выраженным затрудненным носовым дыханием, лейкоцитозом.

У детей в возрасте от четырех до семи лет чаще ($p < 0,05$) наблюдалась ВЭБ-инфекция (76,2%) с манифестными формами заболевания, характерными клиническими симптомами и гематологическими изменениями (атипичные мононуклеары выявлены у 94,6% пациентов).

В старших возрастных группах достоверно чаще развивалась микст-инфекция, тяжелая степень болезни, чаще встречалось поражение печени. Установлено, что риск хронизации инфекции возникает с четырехлетнего возраста и характерен для подростков и взрослых ($p < 0,05$).

Спектр типичных клинических симптомов и гематологических изменений при инфекционном мононуклеозе не зависит от пола пациентов. Но у лиц мужского пола чаще наблюдалось заболевание тяжелой степени ($p < 0,05$) с развитием осложнений, достоверно чаще развивался инфекционный мононуклеоз ЦМВ- и микст-этиологии. Для лиц женского пола характерны проявления гепатита ($p < 0,05$) и развитие хронического течения заболевания.

Таким образом, полученные данные продемонстрировали, что этиология инфекционного мононуклеоза, возраст пациентов и гендерные различия влияют на клинические особенности заболевания, гематологические и биохимические показатели. Была доказана диагностическая информативность трех опорных клинико-патогенетических синдромов – лимфопролиферативно-тонзиллярного, лимфопролиферативно-паренхиматозного и лимфостатически-эктодермального. С их учетом разработан алгоритм ранней диагностики инфекционного мононуклеоза.

На втором этапе исследования оценивали эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b (Генферон лайт) в терапии инфекционного мононуклеоза.

Профессор И.П. Баранова рассказала об особенностях препарата, подчеркнув, что Генферон лайт отличается оригинальной комбинацией интерферона альфа-2b в уникальных дозах – 125 000 и 250 000 МЕ с таурином, что обеспечивает мощное дополнительное антиоксидантное, противовоспалительное и репаративное действие, и имеет оптимизированную для детей форму свечей. Препарат широко используется в педиатрической, инфекционной, урологической и акушерско-гинекологической практике.

Во второй части исследования приняли участие 84 пациента в возрасте от четырех до семи лет. Они были разделены поровну на две группы. Первую (основную) группу составили 25 мальчиков и 17 девочек, которые получали в составе комплексной терапии Генферон лайт по одному суппозиторию ректально два раза в сутки с 12-часовым интервалом в течение пяти дней. Во вторую группу (сравнения) вошли 24 мальчика и 18 девочек, которые не получали противовирусной терапии. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим проявлениям заболевания и характеру базовой терапии.

инфекции

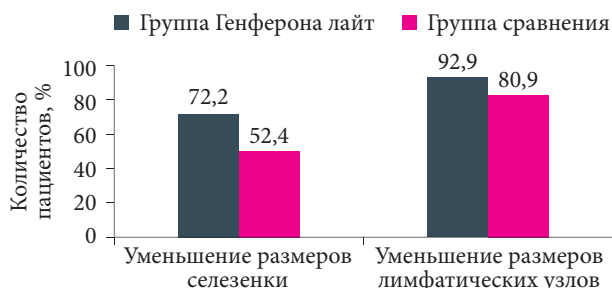


Рис. 1. Динамика клинических проявлений через месяц после завершения лечения ($p < 0,05$)

Результаты исследования показали хорошую эффективность препарата Генферон лайт в терапии инфекционного мононуклеоза. У пациентов первой группы продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации была ниже (4,6 дня), а проявления тонзиллита купировались быстрее (5,2 дня), чем у пациентов второй

группы (5,8 и 5,9 дня соответственно). К моменту выписки из стационара у детей, получавших Генферон лайт, определялось достоверно значимое уменьшение размеров лимфатических узлов, селезенки и печени по сравнению с детьми, не получавшими этот препарат.

При оценке отдаленных результатов лечения препаратом Генферон лайт у детей первой группы отмечено уменьшение лимфаденопатии в 92,9% случаев (во второй группе – 80,9%), размер селезенки соответствовал норме у 72,2% пациентов (во второй группе – у 52,4%) (рис. 1). Нормализация иммунорегуляторного индекса наблюдалась у 62,5% детей из группы Генферона лайт, у 37,5% пациентов из группы сравнения.

Отмечалась также хорошая переносимость препарата Генферон

лайт. Осложнений, болезненности и других местных реакций при использовании свечей не было.

Полученные в ходе исследования результаты позволили профессору И.П. Барановой сделать вывод, что включение препарата Генферон лайт в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза способствует быстрому уменьшению клинических проявлений, нормализации показателей гемограммы, сокращению средней длительности пребывания больных в стационаре, достижению иммунокорректирующего эффекта. «По нашим данным, Генферон лайт безопасен, не вызывает побочных реакций и в форме ректальных суппозиториях может быть рекомендован для лечения пациентов с инфекционным мононуклеозом», – подчеркнула профессор И.П. Баранова в заключение.



Профессор О.О. Знойко

Согласно общепризнанным стандартам терапией первой линии хронического гепатита С (ХГС) считается назначение пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) в комбинации с рибавирином. Профессор Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Ольга Олеговна ЗНОЙКО посвятила свой доклад анализу эффективности и безопасности нового оригинального лекарственного средства – цепэгинтерферона альфа-2b, выпускаемого под торговым названием Альгерон.

Клинические исследования Альгерона I фазы позволили изучить его фармакокинетические

Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа Альгерон в терапии хронического гепатита С

и фармакодинамические свойства и определить диапазон терапевтических доз. Результаты исследований подтвердили способность препарата поддерживать эффективную концентрацию интерферона и неоптерина на протяжении 168 часов. Профиль безопасности цепэгинтерферона альфа-2b аналогичен таковому других пегилированных интерферонов альфа. Серьезные нежелательные явления при введении Альгерона в дозах, достигающих 3 мкг/кг, отсутствуют. Определены возможные терапевтические дозы препарата – 1,5 и 2,0 мкг/кг/нед, эффективность которых была изучена в последующих исследованиях.

Профессор О.О. Знойко акцентировала внимание участников симпозиума на результатах исследований II и III фазы, в которых участвовали специалисты крупнейших российских исследовательских центров Москвы, Санкт-Петербурга, Смоленска и Казани. Это было многоцентровое рандомизированное открытое исследо-

вание эффективности и безопасности применения Альгерона в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг и зарубежного ПЭГ-ИФН-альфа-2b с рибавирином в рамках комбинированной терапии ХГС с последующим определением терапевтической дозы Альгерона.

В исследовании участвовали 150 взрослых пациентов в возрасте 18–70 лет, инфицированные генотипами 1–3 вируса гепатита С (ВГС), ранее не получавших для лечения ХГС препараты ИФН, с компенсированной функцией печени. Распределение пациентов проводили по четырем признакам – возрасту, полу, генотипу ВГС и вирусной нагрузке. По мнению профессора О.О. Знойко, исходный уровень вирусной нагрузки – один из наиболее важных прогностических факторов ответа на противовирусную терапию (ПВТ). При рандомизации пациенты были равномерно распределены по группам с высокой вирусной нагрузкой (1/3 пациентов в каждой группе) и низкой (2/3 пациентов).



Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

Участники исследования были распределены на три группы по 50 пациентов в каждой (две основные и одна сравнения). В первой (основной) группе пациенты получали Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг один раз в неделю подкожно в комбинации с ежедневным приемом рибавирина перорально в суточной дозе 800–1400 мг в зависимости от массы тела. Пациенты второй (основной) группы принимали Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг один раз в неделю подкожно в комбинации с ежедневным приемом рибавирина перорально в суточной дозе 800–1400 мг в зависимости от массы тела. В третьей группе (сравнения) пациенты получали препарат ПЭГ-ИФН-альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг один раз в неделю подкожно в комбинации с ежедневным приемом рибавирина перорально в суточной дозе 800–1400 мг в зависимости от массы тела.

После 12 недель лечения оценивали эффективность терапии (частоту достижения быстрого вирусологического ответа (БВО) после четырех недель и раннего вирусологического ответа (РВО) после 12 недель) по данным ПЦР сыворотки крови на ВГС РНК. По условиям протокола при отсутствии у пациентов вирусологического ответа через 12 недель ПВТ отменяли и пациенты выбывали из исследования.

«Определение принадлежности ВГС к конкретному субтипу в данном исследовании и частота встречаемости изолятов вируса гепатита С подтверждают известные данные о тотальном преобладании подтипа 1b в популяции российских пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС. Генотипическая структура вируса гепатита С, отличного от генотипа 1, показала доминирование генотипа 3», – уточнила докладчик (рис. 2).

Таким образом, в первой основной группе генотипы 1b и 3 наблюдались у одинакового количества больных (44 и 44% соответственно), во второй основной группе генотип 1b зарегистрирован у 52% пациентов, генотип 3 – у 42%.

В третьей группе отмечалась аналогичная тенденция: генотип 1b – у 52% больных, генотип 3 – у 42%. Как известно, ответ на терапию ИФН и рибавирином у больных ХГС обусловлен генетически и зависит от полиморфизма интерлейкина-28В (ИЛ-28В). Наиболее изучены два варианта полиморфизма – rs12979860 (замена цитозина тиминам, С > Т) и rs8099917 (замена тимина гуанином, Т > G). Анализ различных генотипов ИЛ-28В среди всех пациентов показал преобладание носителей аллелей Т/С в регионе rs12979860 (50%) и преобладание благоприятных прогностических вариантов Т/Т и Т/Г в регионе rs8099917. По предсказательной эффективности терапии эти варианты полиморфизма были распределены в группах равномерно.

Сравнительный анализ частоты достижения БВО после четырех недель терапии не выявил статистически достоверных различий между группами: в первой группе БВО регистрировали в 64% случаев, во второй – в 56%, в третьей – в 66% случаев.

Анализ частоты РВО через 12 недель терапии в зависимости от генотипа вируса также не выявил статистических различий в группах (рис. 3).

В первой группе РВО отмечен у 100% пациентов с генотипом 2 или 3 и у 88,5% с генотипом 1, во второй – у 95,7% с генотипами 2 и 3 и у 92,6% с генотипом 1. В третьей группе частота РВО у пациентов с генотипами 2 и 3 составила 95,5%, с генотипом 1 – 82,1%.

Исходя из полученных результатов, свидетельствовавших об отсутствии разницы в эффективности терапии в течение 12 недель (достижение БВО, РВО, биохимического ответа), а также более благоприятного профиля безопасности меньшей дозы исследуемого препарата была выбрана оптимальная терапевтическая доза Альгерона 1,5 мкг/кг/нед.

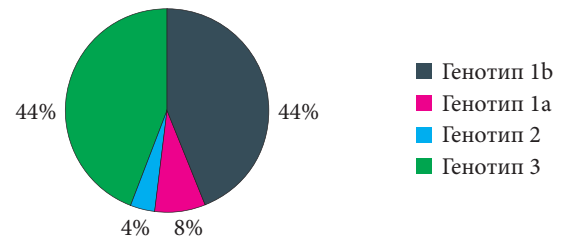
Затем пациенты двух основных групп стали получать оптималь-

ную дозу Альгерона до окончания курса лечения. Непосредственный вирусологический ответ (НВО) на момент окончания лечения и устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 24 недели после завершения лечения оценивались у пациентов первой и второй групп совместно (рис. 4 и 5).

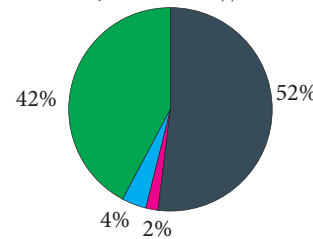
НВО регистрировали у 93,6% пациентов с генотипами 2 и 3, принимавших Альгерон, и у 81,8% – в группе сравнения. У инфицированных генотипом 1 из группы Альгерона НВО наблюдали в 83% случаев, а в группе сравнения – в 71,4%.

УВО был достигнут у 83% пациентов, инфицированных генотипами ВГС 2 и 3 и принимавших Альгерон, а в группе сравнения – у 81,8%. Среди пациентов с генотипом 1

ЦеПЭГ-ИФН-альфа-2b 1,5 мкг/кг/нед



ЦеПЭГ-ИФН-альфа-2b 2,0 мкг/кг/нед



ПЭГ-ИФН-альфа-2b 1,5 мкг/кг/нед

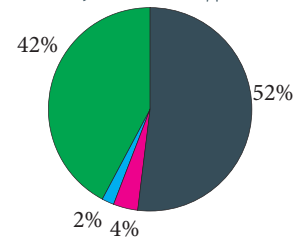


Рис. 2. Распределение генотипов вируса гепатита С

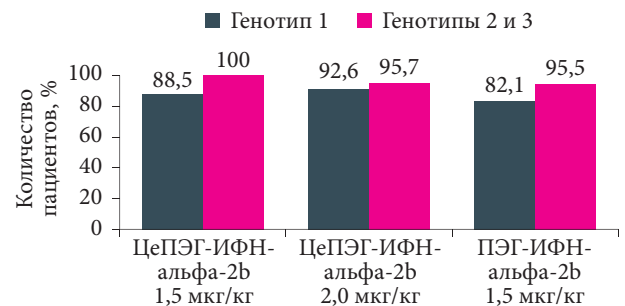


Рис. 3. Частота достижения раннего вирусологического ответа в зависимости от генотипа вируса гепатита С

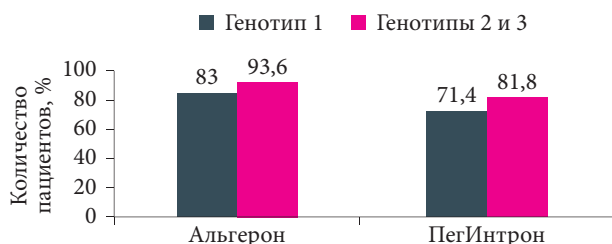


Рис. 4. Достижение непосредственного вирусологического ответа в зависимости от генотипа вируса гепатита С

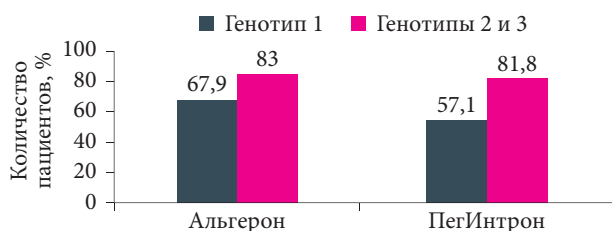


Рис. 5. Достижение устойчивого вирусологического ответа в зависимости от генотипа вируса гепатита С

УВО отмечался у 67,9 и 57,1% больных соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ частоты достижения вирусологических ответов, оцениваемых через четыре, 12 недель, на момент окончания терапии и через 24 недели после ее завер-

шения, продемонстрировал отсутствие достоверно значимых различий между больными ХГС, принимавшими Альгерон, и пациентами, получавшими терапевтическое лечение ПЭГ-ИФН-альфа-2b.

Оценка переносимости проводимой терапии позволила сделать вывод, что профиль безопасности использования Альгерона в целом аналогичен таковому ПЭГ-ИФН-альфа-2b. На основании комплексной оценки показателей эффективности и безопасности была определена оптимальная терапевтическая доза Альгерона – 1,5 мкг/кг/нед.

Профессор О.О. Знойко сделала следующие выводы:

- применение цепэгинтерферона альфа-2b (Альгерона) в комбинации с рибавирином в дозе 800–1400 мг/сут в рамках терапии ХГС у ранее не леченных пациентов характеризуется высокой эффективностью и позволяет достигать УВО у 67,9% больных с генотипом 1 и у 83% пациентов с генотипами 2 и 3;

- статистически значимых различий по данным параметрам с препаратом сравнения ПЭГ-ИФН-альфа-2b не выявлено;

- использование цепэгинтерферона альфа-2b (Альгерона) характеризуется приемлемым профилем безопасности и наличием характерных для интерферонов нежелательных явлений;
- выраженность и частота развития нежелательных явлений в целом сопоставимы с таковыми ПЭГ-ИФН-альфа-2b.

В заключение докладчик представила рекомендуемый режим применения цепэгинтерферона альфа-2b (Альгерона) в терапии ранее не леченных больных ХГС:

- пациентам, инфицированным генотипом ВГС 1, – цепэгинтерферон альфа-2b (Альгерон) 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 48 недель;
- пациентам, инфицированным генотипами 2 и 3, – цепэгинтерферон альфа-2b (Альгерон) 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 24 недель.



Д.м.н. Е.Р. Мескина

Изменение этиологической структуры острых кишечных инфекций (ОКИ), связанное прежде всего с ростом удельного веса вирусных инфекций в общей структуре ОКИ, а также с преобладанием в структуре бактериальных инфекций сальмонеллезов и кампилобактериоза при стабильных показателях заболеваемости, ставит перед врачами-инфекционистами все

Интерферонотерапия при острых кишечных инфекциях у детей

более сложные задачи. По словам исполняющей обязанности заведующей детским инфекционным отделением Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Елены Руслановны МЕСКИНОЙ, согласно теории «исчезающей микробиоты» в ближайшее время высока вероятность модификации иммунного ответа на инфекционный процесс.

На современном этапе в странах с развитой экономикой и умеренным климатом, в том числе в России, наблюдается тенденция к снижению удельного веса инфекций, вызванных высоковирулентными возбудителями, и увеличению инфекций, вызванных слабовирулентными возбудителями, резистентными к широкому спектру антибактериальных средств.

«К сожалению, до настоящего времени сохраняется практика использования антибактериальной терапии при водянистой диарее. По нашим данным, в Московской области частота необоснованного назначения антибактериальной терапии детям с водянистой диареей в период сезонного подъема заболеваемости вирусными инфекциями достигает 40%. Между тем частота подтвержденной методом ПЦР вирусной этиологии водянистой диареи у госпитализированных в стационар детей составляет 96% в зимне-весенний сезон и 80% – в летний», – констатировала докладчик.

У детей с неотягощенным преморбидным состоянием при назначении правильного дозированного питания, безлактозной диеты и пробиотиков диарея при ротави-



Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

русной инфекции длится в среднем полтора – три дня и в большинстве случаев купируется к пятому дню терапии. Однако в клинической практике все чаще наблюдается увеличение числа детей с ОКИ и отягощенным преморбидным состоянием. В целом за последние 15–20 лет у госпитализированных в стационар детей с ОКИ частота регистрации отягощенного преморбидного состояния возросла на 40% и достигла 100%. Как показывает практика, у таких детей существенно выше выраженность диарейного и болевого синдромов. Даже при небольшой репликации вирусов за счет осмотического компонента диареи могут наблюдаться значительные потери воды и электролитов. Причем пролонгированная диарея (более семи дней) обусловлена или осмотическим фенотипом диареи, или активацией бактериальной флоры.

По данным Е.Р. Мескиной, независимо от преморбидного состояния вирусная диарея вызывает активацию бактериального роста. У детей с отягощенным преморбидным состоянием это усугубляет функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, способствует обострению хронической патологии, углубляет фоновые дисбиотические и иммунные нарушения, провоцирует развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и длительное восстановление эпителия. В конечном итоге на 35–46% повышается вероятность развития острых респираторных инфекций в период реконвалесценции.

В соответствии с прогностическим принципом лечения ОКИ, определяющим возможную продолжительность заболевания и его исходы, пациентам с отягощенным преморбидным состоянием в остром периоде ОКИ показана иммунотропная терапия, прежде всего для минимизации неблагоприятных последствий инфекционного процесса, повышения иммунного контроля бактериального роста в кишечнике.

По мнению Е.Р. Мескиной, среди иммунотропных препаратов наиболее эффективен и безопасен препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b Генферон лайт. «Препарат обладает доказанным хорошим спектром биологического действия – противовирусным, противомикробным, антипролиферативным, иммуномодулирующим и радиопротекторным. Именно поэтому мы отдаем ему предпочтение», – пояснила она.

У детей уровень сывороточного ИФН и способность к продукции ИФН-альфа и ИФН-гамма ниже, чем у взрослых. Между тем снижение способности клеток к интерференообразованию считается фактором риска развития тяжелых инфекций. Вот почему препараты интерферона разрешены к применению у детей любого возраста. При их назначении врач должен учитывать, что действие интерферона разнонаправленное, препарат обладает дозозависимым эффектом, однако достаточная иммунотропная активность достигается при небольших терапевтических дозах. Кроме того, ректальное введение экзогенного интерферона способствует более длительной его циркуляции в организме и позволяет избегать классических нежелательных явлений, наблюдаемых при парентеральном введении.

Оптимальным выбором для иммунотропной терапии, по словам докладчика, является препарат Генферон лайт, произведенный по стандартам GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика). Препарат содержит 125 000 и 250 000 МЕ интерферона рекомбинантного альфа-2b, а также 0,005 г таурина. Таурин усиливает иммунные реакции, отличается противовоспалительной активностью, осморегулирующим, антиоксидантным действием и повышает устойчивость клеток.

Повышенная эффективность ИФН-альфа-2b в комплексе с таурином пролонгирует действие интерферона, а высокая безопас-

ность препарата Генферон лайт, отсутствие побочных явлений, возможность точного дозирования по возрасту ребенка, удобство суппозиторной формы сделали его одним из наиболее востребованных в педиатрической практике иммунотропных средств.

Показания к назначению препарата Генферон лайт:

- острые респираторные инфекции;
- ОКИ;
- инфекционные заболевания вирусной этиологии;
- инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта у детей и беременных.

Е.Р. Мескина озвучила результаты открытого сравнительного рандомизированного проспективного исследования безопасности и эффективности препарата Генферон лайт и препарата сравнения (Кипферон) в суппозиториях при лечении ОКИ предположительно вирусной этиологии у детей.

Исследование проводили на двух базах – в Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и детской городской клинической больнице Святого Владимира г. Москвы. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности применения препарата Генферон лайт (ЗАО «Биокад», Россия) в составе комплексной терапии ОКИ вирусной этиологии у детей. Конечной точкой безопасности считалась частота нежелательных явлений, конечной точкой эффективности – динамика регресса клинических симптомов ОКИ вирусной этиологии, элиминация возбудителя, а также течение периода реконвалесценции (30 дней после выписки из стационара).

В исследование были включены 100 детей в возрасте от шести месяцев до шести лет, госпитализированных в стационар с кишечной инфекцией предположительно вирусной этиологии в первые два дня болезни (не позднее 48 часов от начала заболевания). Представители детей дали информированное согласие на их участие в исследовании.

инфекции

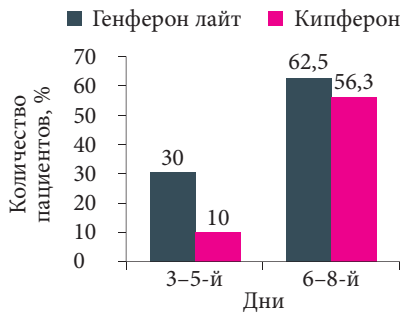


Рис. 6. Частота вирусологической санации

Критериями исключения стали применение препаратов интерферона и индукторов интерферона до исследования, тяжелая форма болезни и тяжелые сопутствующие патологии. Из анализа результатов исследования были исключены данные двух пациентов (2%) по причине нарушения правил протокола (назначение других иммуномодуляторов) в одном случае и по причине досрочного выбывания (добровольный отказ родителей от участия в исследовании после третьего дня от начала терапии вследствие улучшения самочувствия ребенка) в другом.

Дети были рандомизированы методом «конвертов» на две сопоставимые по возрасту, фоновой патологии и клиническим проявлениям группы. Основную группу составили 49 пациентов (средний возраст 16 месяцев), получавших в течение пяти дней Генферон лайт в дозе 125 000 МЕ два раза в сутки вместе со стандартной терапией. В группу сравнения вошли 49 пациентов (средний возраст 10 месяцев), принимавших в течение пяти дней Кипферон в дозе 500 000 МЕ два раза в сутки вместе со стандартной терапией (оральная регидратация, безлактозная диета, сорбенты и проч.).

Диагностика вирусной ОКИ методом ПЦР показала преобладание ротавирусной инфекции (53,1%). Кроме того, имели место норовирусная (5,1%) и аденовирусная инфекции (3,1%), микст-вирусные (6,1%) и вирусно-бактериальные

микст-инфекции (3,6%), кишечная коли-инфекция (3,5%).

Анализ частоты регистрации лихорадки и потребности в инфузионной терапии не выявил различий в группах. Анализ частоты патологического процесса к шестому дню терапии также продемонстрировал одинаковую хорошую эффективность двух препаратов. В то же время оценка частоты вирусологической санации в течение первых трех – пяти дней терапии показала более высокую эффективность препарата Генферон лайт по сравнению с Кипфероном (30% против 10% соответственно). Хотя позднее (на шестые – восьмые сутки) вирусологическая санация была высокой в обеих группах: в группе Генферона – 62,5%, в группе Кипферона – 56,3% (рис. 6).

В периоде реконвалесценции в течение 30 дней после выписки из стационара в группе, получавшей Генферон лайт, было зарегистрировано два случая острой респираторной инфекции, а в группе, получавшей Кипферон, – один случай острой респираторной инфекции и один случай норовирусной кишечной инфекции. В целом отмечено благоприятное течение периода реконвалесценции.

Заключение

Для повышения доступности препаратов пегилированного интерферона в терапии ХГС компания BIOCAD разработала оригинальное лекарственное средство Альгерон (цепэгинтерферон альфа-2b). В отличие от других пегилированных ИФН-альфа Альгерон состоит из одного позиционного изомера, к которому присоединен полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20 кДа. Представленные в рамках симпозиума результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Альгерона в подавлении репродукции вируса гепатита С и позволяют рекомендовать его ранее не леченым больным ХГС в дозе 1,5 мкг/кг/нед в течение 24–48 недель.

«Таким образом, подтверждена терапевтическая эффективность Генферона лайт. Она аналогична таковой препарата, содержащего в три раза более высокую дозу интерферона. Кроме того, подтверждена безопасность Генферона лайт, на фоне применения которого отсутствовали аллергические реакции, в том числе у включенных в исследование больных с отягощенным аллергоанамнезом и атопическим дерматитом. Следует отметить, что препарат удобно дозирован. Это особенно важно при использовании у детей первого года жизни», – подчеркнула Е.Р. Мескина. В заключение она представила схему применения Генферона лайт при ОКИ. Препарат назначается по одному суппозиторию (125 000 МЕ) два раза в сутки:

- в остром периоде ОКИ (в стартовой комплексной терапии) – при тяжелых формах ОКИ – 7–10 дней, при среднетяжелых формах вирусной ОКИ – 5 дней, при среднетяжелых формах бактериальной ОКИ – 7 дней;
- при недостаточной эффективности лечения (вторым курсом) – в течение 7–10 дней;
- при вирусных и бактериальных инфекциях – 10 дней.

Хорошей доказательной базой обладает еще один препарат компании Генферон лайт, в состав которого входят рекомбинантный интерферон альфа-2b (125 000 и 250 000 МЕ) и таурин (0,005 г). Препарат характеризуется выраженным терапевтическим эффектом при благоприятном профиле безопасности, мощным репаративным и антиоксидантным действием, высоким качеством производства по стандартам GMP. Кроме того, препарат выпускается в удобной для детей форме – свечи, его легко дозировать в зависимости от возраста ребенка. Эти преимущества позволяют назначать Генферон лайт детям раннего возраста в стартовой комплексной терапии острого периода ОКИ и инфекционного мононуклеоза. ☺

инфекции

АЛЬГЕРОН®

цепэгинтерферон альфа-2b

СВЕТЛЫЙ МИР ВПЕРЕДИ!

www.kurs.biocad.ru



www.algeron.ru

- 📍 Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа
- 📍 Высокие показатели вирусологического ответа*
- 📍 Длительная циркуляция ИФН-α в крови за счет стабильной связи с ПЭГ**
- 📍 Готовая форма раствора для инъекции
- 📍 Высокая удельная противовирусная активность**

* «Многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности применения препарата Альгерон® (цепэгинтерферон альфа-2b, ЗАО «БИОКАД», Россия) в сравнении с препаратом пегинтерферон альфа-2b в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С»

** Данные по изучению физико-химических и фармако-кинетических свойств молекулы цепэгинтерферон альфа-2b
РУ: ЛП-002017, дата регистрации: 28.02.2013. На правах рекламы.

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.
Тел.: +7 (812) 380 49 33, biocad@biocad.ru www.biocad.ru

BIOCAD
Biopharmaceutical Company

генферон® лайт

*Безопасное и комфортное
лечение вирусных инфекций
с первого дня жизни*

- **Мультинаправленное действие**
 - **Доказанная клиническая эффективность**
 - **Благоприятный профиль безопасности**
- ➔ **Интерферон альфа-2b** иммуномодулирующее, противовирусное и антибактериальное действие
 - ➔ **Таурин** антиоксидантное, противовоспалительное и репаративное действие



BIOCAD
Biopharmaceutical Company

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, Лит. А
Тел.: +7 (812) 380-49-33, www.genferon.ru www.biocad.ru

на правах рекламы
РУ ЛСР-005614/09 от 13.07.2009



ВИФЕРОН® в комплексной терапии острых респираторных инфекций различной этиологии

Актуальность проблемы лечения острых респираторных инфекций объясняется высоким уровнем заболеваемости в популяции, значительной частотой развития тяжелых и осложненных форм, особенно среди детей раннего возраста, беременных женщин и пациентов разного возраста с сопутствующими заболеваниями. Анализу оптимальных подходов к ведению больных указанной группы риска с острыми респираторными инфекциями, в том числе гриппозной и парамиксовирусной этиологии, а также необходимости исследования микробиоценоза респираторного тракта у данных пациентов был посвящен симпозиум «Острые респираторные инфекции взрослых и детей. Тактика этиотропной терапии» (Москва, 25 марта 2014 г.), организованный при поддержке компании «Ферон».



Профессор
И.В. Бабаченко

Парамиксовирусы человека представляют достаточно большую группу возбудителей инфекционных заболеваний. Доктор медицинских наук, профессор Ирина Владимировна БАБАЧЕНКО (Научно-исследовательский институт детских инфекций (НИИДИ) ФМБА России) акцентировала внимание участников симпозиума на роли двух представителей рода *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae* – респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и нового метапневмовируса (МПВ) в развитии острых

Парамиксовирусные инфекции в структуре ОРВИ у детей

респираторных инфекций (ОРИ) у детей.

Если РСВ открыт достаточно давно (1959 г.), то человеческий МПВ обнаружен с помощью современных диагностических технологий в Нидерландах сравнительно недавно – в 2001 г. Как и РСВ, МПВ – РНК-содержащий вирус. Он схож с птичьим МПВ С, способен мутировать и вызывать тяжелое течение респираторной инфекции у детей.

Распространенность пневмовирусных инфекций у детей разных стран, вызываемых этими возбудителями, достаточно высока. Частота выявления МПВ колеблется от 3,3 до 19%, РСВ – от 15 до 63%. Причем у больных одновременно могут выявляться разные варианты комбинированных инфекций, обусловленных данными вирусами, в частности коинфекции РСВ и человеческим МПВ.

РСВ-инфекцию отличает высокая распространенность у детей раннего

возраста (90% от числа регистрируемых). Обычно отмечается тяжелое и среднетяжелое течение заболевания¹. При РСВ-инфекции почти с одинаковой частотой встречаются варианты ее моноинфекции, и коинфекции в отличие от МПВ-инфекции, для которой более характерен вариант коинфекции.

В отделе НИИ детских инфекций сравнивали клинико-лабораторные особенности МПВ- и РСВ-инфекции. Всего было обследовано 1273 ребенка в возрасте от двух месяцев до 15 лет, госпитализированных с ОРИ в отделение респираторных (капельных) инфекций НИИДИ в 2012–2013 гг. Для этиологической верификации патогенов применяли методику на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) браш-биоптатов с задней стенки глотки с использованием тест-системы ОРВИ-СКРИН с помощью амплификатора Rotor-Gene Q. Этиологическая структура респираторных инфекций продемонстрировала

¹ Bezerra P.G., Britto M.C., Correia J.B. et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 4. e18928.



Сателлитный симпозиум компании «Ферон»

невысокую частоту заболеваемости МПВ-инфекцией по сравнению с РСВ-инфекцией (2,2 против 6,8% соответственно). Причем анализ возрастных особенностей показал преобладание РСВ-заболеваний у пациентов первого и второго года жизни (7,4%) и более низкую частоту РСВ-инфекции у больных старше пяти лет (0,3%). В то же время МПВ-инфекция доминировала у детей в возрасте от двух до пяти лет. Это подтвердили данные сравнительной возрастной структуры, согласно которым РСВ-инфекция диагностировалась у 42% больных первого года жизни, а МПВ-инфекция – лишь у 14%. МПВ-инфекция регистрировалась у детей от года до трех лет (57%) и от трех до семи лет (21%) чаще, чем РСВ-инфекция (39 и 16% соответственно).

Докладчик отметила, что направительные диагнозы на госпитализацию пациентов с МПВ- и РСВ-инфекцией были весьма разнообразны, однако в первом случае преобладали пневмония (28,5%), герпетическая инфекция (21,4%), простой бронхит (14,5%), во втором – обструктивный бронхит (36,2%) и пневмония (34,8%). Как правило, у больных МПВ- и РСВ-инфекцией доминируют тяжелые формы заболеваний. Выраженная лихорадка встречалась у 75% пациентов с МПВ-инфекцией и длилась в течение четырех-пяти дней, при РСВ-инфекции чаще отмечались субфебрильный и фебрильный варианты лихорадки (60,6%) с более длительным течением (свыше пяти дней).

Анализ особенностей течения и клинических проявлений показал, что РСВ-инфекция в большей степени, чем МПВ-инфекция, протекает в виде ринофарингита (77,8 против 14,3%) в сочетании с обструктивным бронхитом (48 против 25%) и пневмонией (27,1 против 14,3%). В клиническом анализе крови при МПВ-инфекции отмечали нормоцитоз (71,4%) и увеличение скорости оседания эритроцитов (71,4%) чаще, чем при РСВ-инфекции (61,8 и 24,8% соответственно).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что РСВ- и МПВ-инфекции у детей протекают с доминированием общеинфекционного и катарального синдромов. У больных парамиксовирусными инфекциями зачастую диагностировали сопутствующую патологию, значительную долю которой составляла персистирующая герпесвирусная инфекция (42,9%).

«Для лечения таких больных мы обычно используем интерфероны в более высоких дозах, в частности препарат ВИФЕРОН®. При разработке препарата ВИФЕРОН® учитывались результаты фундаментальных исследований, показавших, что при сочетании рекомбинантного интерферона альфа-2b и антиоксидантов эффективность проводимой терапии возрастает, побочные эффекты отсутствуют. Лекарственная форма препарата в виде ректальных суппозиториях обеспечивает простой и безболезненный способ введения», – отметила профессор И.П. Бабаченко.

Докладчик представила схему применения препарата ВИФЕРОН® при парамиксовирусных инфекциях в сочетании с герпесвирусными инфекциями:

- пациентам до одного года – 150 000 МЕ два раза в сутки в течение десяти дней, далее 150 000 МЕ один раз в сутки в течение десяти дней;
- пациентам от одного года до трех лет – 500 000 МЕ два раза в сутки в течение десяти дней, далее 150 000 МЕ один раз в сутки в течение десяти дней;
- пациентам от четырех до семи лет – 500 000 МЕ два раза в сутки в течение десяти дней, далее 500 000 МЕ один раз в сутки в течение десяти дней;
- пациентам от семи до 18 лет – 1 000 000–500 000 МЕ два раза в сутки в течение десяти дней, далее 1 000 000–500 000 МЕ один раз в сутки в течение 14 дней.

Резюмируя сказанное, профессор И.П. Бабаченко отметила, что парамиксовирусы подсемейства *Pneumovirus* (РСВ, МПВ) часто становятся причиной заболеваний у детей раннего возраста, сопровождающихся развитием поражений верхних и нижних дыхательных путей. Докладчик особо подчеркнула, что высокая частота сопутствующих заболеваний, в том числе персистирующей герпесвирусной инфекции, диктует необходимость использования высоких доз рекомбинантного интерферона альфа – препарата ВИФЕРОН® в суппозиториях, разрешенных к применению у детей раннего возраста.

инфекции

Выбор тактики этиотропной терапии гриппа и острых респираторных инфекций у беременных и детей

Профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) Минздрава России, д.м.н. Татьяна Александровна ЧЕБОТАРЕВА рассказала о наиболее эффективной и безопасной терапии гриппа и ОРИ для

самого уязвимого контингента больных – беременных и детей. По данным Роспотребнадзора, в 2013 г. из 30,5 млн случаев ОРИ свыше 21 млн зарегистрировано именно в детской популяции. Актуальность проблемы гриппа в период беременности наряду с частотой заболеваемости оп-



Профессор
Т.А. Чеботарева



ределяет риск тяжелого течения заболевания, более чем в семь раз – риск госпитализации и осложненного течения беременности, на 30% возрастает частота преждевременных родов². В такой ситуации показатель перинатальной смертности достоверно выше из-за увеличения числа мертворожденных и преждевременно родившихся с тяжелыми и генерализованными формами инфекций и соматических заболеваний.

Различная чувствительность респираторных вирусов, быстро развивающаяся резистентность, высокая токсичность ряда противовирусных препаратов ограничивают их использование при гриппе и ОРВИ у беременных и в педиатрической практике. Согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения в текущем году не следует назначать лечение блокаторами М-ионного канала, поскольку эпидемические штаммы гриппа резистентны к ним. В отношении другой группы противогриппозных препаратов также существуют определенные проблемы: в соответствии с классификацией FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, США) ингибиторы нейраминидазы относятся к препаратам категории С, применение которых у беременных разрешено лишь при превышении риска заболевания над побочными эффектами.

По мнению профессора Т.А. Чеботаревой, в силу возрастных ограничений к проведению противовирусной химиотерапии у детей целесообразно применять препараты с широким спектром противовирусной активности и иммунопатогенетическим механизмом действия. В период беременности данные препараты могут быть ис-

пользованы как в монотерапии, так и в комбинации с химиопрепаратами, при этом они значительно снижают токсические эффекты последних. В настоящее время подтверждением этого является уникальный опыт, накопленный в нашей стране в период пандемии 2009 г., применения ингибиторов нейраминидазы у беременных, в том числе в комбинации с препаратами, обладающими иммунопатогенетическим действием.

В исследовании Л.В. Колобухиной и соавт. эффективность противовирусного лечения 224 беременных оценивали на основании анализа продолжительности периода лихорадки, частоты осложнений, в том числе текущей беременности³. Как показали результаты, продолжительность лихорадки от начала приема противовирусных препаратов в группе пациентов, получавших осельтамивир в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® (суппозитории), была достоверно меньше, чем у пациентов, применявших монотерапию осельтамивиром ($p < 0,001$). Установлена более значимая степень снижения частоты прерывания беременности ($p < 0,001$) в группе комбинированной терапии осельтамивиром и препаратом ВИФЕРОН® (5%) по сравнению с группой монотерапии (21,6%). «Клиническая эффективность повышается, а токсическое влияние химиотерапии снижается, если к противогриппозной терапии добавить отечественный препарат ВИФЕРОН®, который характеризуется широким спектром действия и иммуномодулирующей активностью», – пояснила профессор Т.А. Чеботарева.

В другом наблюдательном ретроспективном мультицентровом исследовании течения беременности, исходов, состояния ново-

рожденных у женщин, перенесших пандемический грипп, при различных способах лечения методом балльной оценки показано, что при старте терапии средней тяжести формы гриппа в первые сутки заболевания достигается одинаковая эффективность как в случае монотерапии осельтамивиром и препаратом ВИФЕРОН® (суппозитории), так и в случае их комбинированного применения. При старте терапии после четвертого дня заболевания монотерапия препаратом ВИФЕРОН® (суппозитории) имела преимущества перед монотерапией осельтамивиром в виде снижения частоты самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов.

Оценить клинические особенности течения ОРВИ у беременных на сроке гестации 14–26 недель и клиническую эффективность разных схем назначения препарата ВИФЕРОН® в различных лекарственных формах позволило исследование А.К. Мещерякова и соавт.⁴ Первую группу составили 24 беременные, госпитализированные в первые сутки заболевания, которым ВИФЕРОН® (гель) назначали интраназально в первые 24 часа от начала заболевания три раза в сутки в течение десяти дней. Во вторую группу вошли десять беременных, обратившихся за медицинской помощью через 48–72 часа от начала ОРВИ. Они получали базисную терапию в сочетании с гелем ВИФЕРОН® интраназально три раза в сутки в течение десяти дней, затем препарат ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) по 500 000 МЕ два раза в сутки в течение семи дней и, наконец, ВИФЕРОН® (суппозитории) по 500 000 МЕ два раза в сутки через день – шесть суппозиториями. Третью (контрольную)

² Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 205. № 1. P. 10–18.

³ Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Бурцева Е.И. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm09 в эпидсезоне 2012–2013 гг. в Москве // Вопросы вирусологии. 2013. Приложение 1.

⁴ Мещеряков А.К., Костинов М.П., Кытько О.В. и др. Клинический эффект применения различных лекарственных форм Виферона у беременных с острой респираторной инфекцией // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 4. С. 46–49.



Сателлитный симпозиум компании «Ферон»

группу представляли 15 женщин, получавших только базисную терапию.

Результаты исследования показали, что назначение препарата ВИФЕРОН® (гель) в первые 24 часа от начала ОРВИ способствует уменьшению развития бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и формированию более легкого клинического течения заболевания. Совместное применение геля ВИФЕРОН® и ВИФЕРОН® в форме суппозитория на более поздних сроках заболевания снижает число бактериальных осложнений верхних дыхательных путей и ЛОР-органов с 46,7 до 30% случаев.

По данным профессора Т.А. Чеботарева, применение препарата ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) у детей при гриппе и ОРВИ облегчает и сокращает длительность основных симпто-

мов болезни, уменьшает частоту осложнений в 2,5 раза. Терапию препаратом ВИФЕРОН® целесообразно начинать в ранние сроки болезни (первые два дня) курсом пять дней по одному суппозиторию два раза в сутки. При этом однократная доза для детей от одного года до семи лет составляет 150 000 МЕ, для детей от семи до 14 лет – 500 000 МЕ.

«К сожалению, в группе часто болеющих детей данной дозы недостаточно. К настоящему времени хорошо изучены возрастные особенности интерфероновой системы у детей, свидетельствующие о снижении противовирусной защиты, особенно у детей с нарушенным состоянием здоровья. В связи с этим мы разработали дозозависимый подход к терапии ОРВИ и гриппа у пациентов с разным состоянием здоровья», – уточнила докладчик. Такой подход предполагает на-

значение препарата ВИФЕРОН® по следующей схеме:

- детям от одного месяца до трех лет – 500 000 МЕ два раза в сутки в течение пяти дней, далее 150 000 МЕ два раза в сутки в течение пяти дней;
- детям от трех до семи лет – 500 000 МЕ два раза в сутки в течение пяти дней, далее 500 000 МЕ утром и 150 000 МЕ вечером в течение пяти дней;
- детям от семи до 18 лет – 1 000 000 МЕ утром и 500 000 МЕ вечером в течение пяти дней, далее 500 000 МЕ два раза в сутки в течение пяти дней.

В заключение профессор Т.А. Чеботарева подчеркнула, что включение препарата ВИФЕРОН® в форме суппозитория и геля в схемы терапии гриппа и ОРВИ у беременных и детей решает вопрос выбора эффективного и безопасного средства.

Роль микроорганизмов-комменсалов респираторного тракта в развитии осложнений при гриппе и ОРВИ

По словам врача-инфекциониста инфекционной клинической больницы № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы (ИКБ № 1) Ирины Сергеевны ПЕТРОВОЙ, малоизученной остается тема микробиоценоза респираторного тракта. Между тем в последние десятилетия микробный пейзаж респираторного тракта сместился в сторону условно патогенной флоры. Докладчик ознакомила участников симпозиума с результатами исследовательской работы, целью проведения которой стало обоснование этиологической роли микроорганизмов-комменсалов в развитии осложнений при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ).

Под наблюдением в ИКБ № 1 находились 84 пациента с гриппом и ОРВИ. Средний возраст больных составлял 33 года (15–55 лет). Материалом для исследования служили соскобы со слизистой

оболочки ротоглотки и мокрота. Использовали различные методы – клинико-инструментальные, вирусологические, бактериологические, MALDI-TOF. Методом ПЦР определяли наличие гена *meaP* штаммов *Moraxella catarrhalis*, кодирующего выработку бактерий белка *MeaP*, участвующего в адгезии моракселл к клеткам слизистого эпителия, а диско-диффузным методом – чувствительность этиологически значимых штаммов к антибиотикам.

На основании клинических и лабораторных данных было установлено, что в структуре осложнений при гриппе и ОРВИ преобладали пневмония (20,23%), лакунарная ангина (21,95%), бронхит (13,41%), реже встречались синусит (8,53%) и отит (3,66%). В микробном пейзаже преобладали стафилококки, стрептококки, моракселлы и клебсиеллы. Комменсальная флора респираторного тракта выявлялась у большинства пациентов. Этио-



И.С. Петрова

логическими факторами развития осложнений в 25% случаев стал *Staphylococcus aureus*, в 20% – *Streptococcus spp.*, в 22% – *M. catarrhalis* (см. рисунок).

По мнению И.С. Петровой, оценка результата только на основании вида выделенного микроорганизма и его количества впоследствии может значительно снизить эффективность назначаемой врачом-клиницистом терапии. «С этой целью нами были изучены генетические и фенотипические маркеры вирулентности штаммов *M. catarrhalis*, выделенные от больных с ангиной, бронхитом, синуситом,



VI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням

- *Staphylococcus aureus* 25%
- *Streptococcus* spp. 20%
- *Streptococcus equi* 2%
- *Moraxella catarrhalis* 22%
- *Haemophilus influenzae* 8%
- *Klebsiella pneumoniae* 20%
- *Pseudomonas aeruginosa* 3%

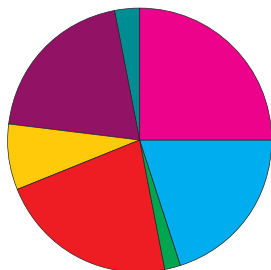


Рисунок. Этиологическая структура осложнений при гриппе и ОРВИ

пневмонией, на наличие гена *meaP*, кодирующего выработку бактерий белка *MeaP*, принимающего участие в адгезии моракселл к клеткам слизистого эпителия. В качестве контроля были исследованы штаммы *M. catarrhalis*, выделенные от здоровых лиц. Результаты показали, что все штаммы *M. catarrhalis*, выделенные от больных, имели ген *meaP*, в то время как у здоровых лиц те же бактерии не содержали его», – пояснила она.

Определение чувствительности к антибиотикам с помощью диско-диффузионного метода продемонстрировало, что выделенные штаммы *M. catarrhalis* обладали резистентностью к пенициллинам, макролидам, тетрациклинам. Анализ клинической картины больных гриппом, осложненным внебольничной пневмонией, этиологическим агентом которой выступала *M. catarrhalis*, показал, что лишь в одном случае из трех на десятый день антибактериальной терапии наступало полное выздоровление. Далее докладчик представила аудитории клинический случай внедрения редкого возбудителя *St. equi*, который был выделен из биологического материала больной с тяжелым течением смешанной респираторно-вирусной инфекции, осложненной внебольничной пневмонией. Как известно, данный стрептококк вызывает серьезные заболевания у лошадей, а люди заражаются им при контакте с больными животными. Такие случаи заболевания человека рекомендуется рассматривать как новый зооноз.

Больная Н., 58 лет. Поступила в ИКБ № 1 на пятый день болезни с жалобами на першение в горле, осиплость голоса, сухой, приступообразный кашель, слабость и ломоту в теле. Из эпиданамнеза известно, что в феврале 2013 г. она побывала в Андоре (в сельской местности), контактировала с лошадьми.

При поступлении состояние среднетяжелое, температура тела 39 °С. Отмечались гиперемия кожи, увеличение подчелюстных лимфатических узлов, приступообразный кашель, в нижних отделах легких ослабление дыхания, влажные мелкопузырчатые хрипы.

На девятый день болезни состояние больной резко ухудшилось, прогрессировала дыхательная недостаточность, развился отек легких.

Исследование методом ПЦР на респираторные инфекции выявило РНК вируса A(H1N1)pmd09, иммуноферментный анализ – RS-вирус. При бактериальном исследовании мокроты и соскоба со слизистой ротоглотки выявлен *Str. equi* в этиологически значимых концентрациях.

На рентгенограмме органов грудной клетки на фоне сгущения сосудисто-интерстициального рисунка отмечались очагово-сливные тени пневматической инфильтрации, больше слева. Корни легких расширены, уплотнены, уплотнена и междолевая плевра с обеих сторон.

Проводимая терапия (этиотропная, дезинтоксикационная, симптоматическая) оказалась неэффективной. На 14-й день болезни на фоне нарастающих симптомов легочно-сердечной недостаточности констатирована смерть.

Описанный клинический случай и данные проведенной исследовательской работы, по словам И.С. Петровой, свидетельствуют о необходимости исследования микробиоценоза респираторного тракта у пациентов с осложненным течением гриппа и других ОРВИ. Подобное исследование позволит выделить и учесть ряд микробов-комменсалов, безуслов-

но играющих эпидемиологическую роль в развитии таких грозных осложнений, как внебольничная пневмония.

Для подтверждения этиологической роли условно патогенного микроорганизма в развитии инфекционного процесса необходимо проводить исследования генетических и фенотипических маркеров вирулентности у выделенного штамма. Для обоснованного назначения антибактериального препарата важна предварительная оценка чувствительности этиологически значимого штамма микроорганизма к антибиотикам.

Заключение

При выборе средств этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ, особенно у детей раннего возраста, следует отдавать предпочтение препаратам с наиболее широким спектром противовирусной активности, не имеющим существенных побочных явлений и возрастных ограничений. По мнению докладчиков, таким препаратом является ВИФЕРОН®, который оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и опосредованное антибактериальное действие. Благодаря антиоксидантам, входящим в состав препарата, нивелируется развитие побочных эффектов и усиливается противовирусный эффект интерферона. Согласно результатам многочисленных исследований, включение препарата ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиторий и геля/мази в комплексную терапию ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей, взрослых и беременных способствует сокращению общей продолжительности заболевания и числа осложнений, более легкому течению болезни. ВИФЕРОН® не оказывает побочных эффектов, безопасен и может рассматриваться как препарат лечебного и иммунореабилитирующего действия. ☺

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
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



P N001142/01*

P N000017/01

P N001142/02



**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



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе
**XXIV Национального конгресса
по болезням органов дыхания**

Конгресс состоится в г. Москве
с 14 по 17 октября 2014 г.

**Организаторы
конгресса:**

Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2014 год)

Место проведения

г. Москва, площадь Европы, д. 2
Деловой центр,
гостиница «Славянская»

К участию в работе конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, научные руководители, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

**Президент конгресса – профессор А.И. Синопальников,
вице-президент – профессор В.П. Колосов**

Заявки на участие в научной программе (не позднее 1 июня 2014 г.)
pulmo2012@mail.ru, rropulmo@mail.ru

тел. 8 (495) 940-6331, www.pulmonology.ru (правила оформления заявки размещены на сайте)

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт **www.pulmonology.ru** не позднее 30 июля 2014 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором), необходимо до 25 сентября 2014 г. прислать по e-mail: **rropulmo@mail.ru** с пометкой «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС.

Регистрационный взнос до 1 августа 2014 г. составляет 2000 рублей, после 1 августа – 2500 рублей.

Регистрационный взнос для действующих членов Российского респираторного общества до 1 августа 2014 г. составляет 1000 рублей, после 1 августа – 2000 рублей.

Регистрационный взнос для студентов и ординаторов до 1 августа 2014 г. составляет 500 рублей, после 1 августа – 900 рублей.

Участники конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бэйджа участника и комплекта официальных материалов конгресса.

По вопросам регистрации:

regpulmo@yandex.ru, тел. (843) 526-5332

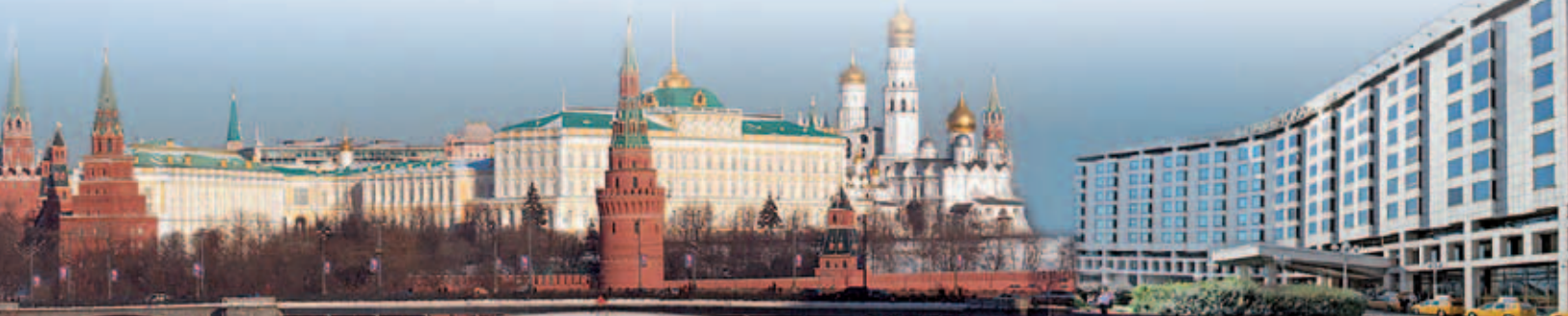
Для бронирования номеров:

congress-2013@mail.ru,
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 917 269-6753

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать **pulmo2012@mail.ru** до 1 октября 2014 г.

Постер представляется на русском языке. Правила оформления постеров размещены на сайте **www.pulmonology.ru**.

ВЫСТАВКА. В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимаются до 20.09.2014 по тел.: (495) 730-56-49, 8 910 465-1906, exporpulmo@mail.ru





ДИТЯ И МАМА
ЕКАТЕРИНБУРГ



Екатеринбург, ЦМТЕ, Куйбышева, 44

14-15 октября 2014

Научно-практическая конференция
с международным участием

«Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии»

посвященная 100-летию
со дня рождения Малышевой Р.А.

VI Специализированная выставка

Дитя и мама. Екатеринбург 2014

Организаторы



Министерство
здравоохранения
Свердловской области



ФГБУ ВПО «Уральская
государственная
медицинская академия»



ФГБУ «НИИ ОММ»
Министерства
здравоохранения РФ



Российское
общество акушеров-
гинекологов

www.dm-ural.ru

Москва

Тел.: +7 (495) 921-44-07 | E-mail: t.bykova@rte-expo.ru

Екатеринбург

Тел.: +7 (343) 310-32-50 | E-mail: k.dyachenko@rte-ural.ru

Лечение прибывает вовремя

кагоцел®
противовирусное средство

НАПРАВЛЕНИЕ РЕЙСА	ПРИЛЕТ ПО РАСП.	СТАТУС
Профилактика	17:00	отменен
Головная боль	18:00	прибыл
Ринит	19:30	прибыл
Озноб	19:50	прибыл
Лихорадка	20:00	прибыл
Лечение	20:30	опаздывает



БРЕНД ГОДА/EFFIE 2011, 2012

Кагоцел® стал трижды лауреатом премии «Платиновая унция»

Кагоцел® – современное противовирусное средство для лечения и профилактики простуды и гриппа у взрослых и детей с 3-х лет.

- Начинать лечение препаратом Кагоцел® не поздно вплоть до 4-го дня от начала болезни
- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие ребенка: снижает высокую температуру, устраняет озноб, ринит и кашель
- Кагоцел® имеет высокий профиль безопасности
- Кагоцел® способствует снижению заболеваемости ОРВИ и гриппом у часто болеющих детей
- По данным результатов клинических исследований Кагоцел® достоверно укорачивает сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений ОРВИ и гриппа у детей

Кагоцел® – №1 среди противовирусных препаратов от простуды и гриппа в РФ*

* по данным DSM Group, по итогам 2013 года по объему продаж в упаковках

Подробную информацию Вы можете получить на сайте

www.kagocel.ru

НИАРМЕДИК ПЛЮС

125252, Москва,
ул. Авиаконструктора Микояна, 12
Тел./факс: +7 (495) 741 49 89