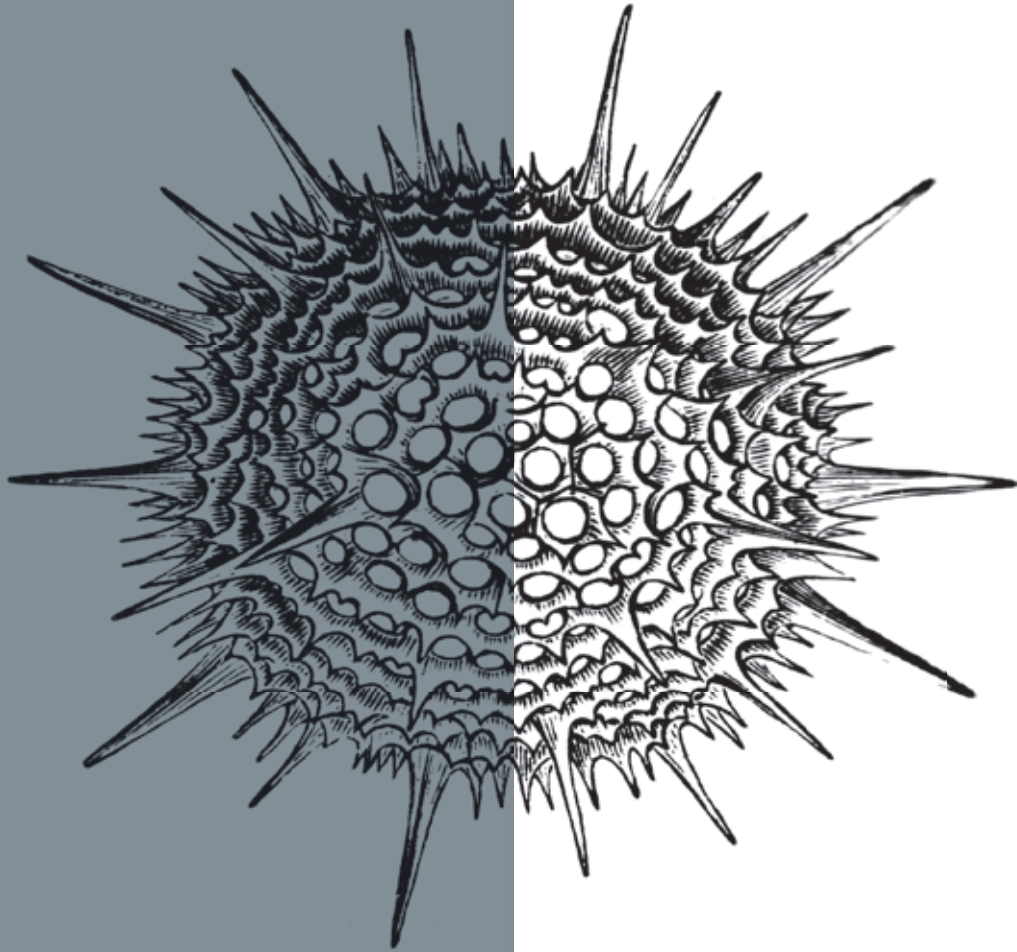


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эпидемиология и инфекции №2, 2016



№

44

Алгоритм лечения
герпесвирусных
инфекций у беременных

14

Эффективность
препаратов
с антинейраминидазной
активностью

32

Место рекомбинантного
интерферона альфа-2b
в схеме терапии
инфекции мочевой
системы

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



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

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



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

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



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

Эффективная
фармакотерапия. 44/2016.
Эпидемиология
и инфекции. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет

Н.М. БЕЛЯЕВА, Н.Н. БРИКО,

В.Б. БЕЛОБОРОДОВ, Ю.Я. ВЕНГЕРОВ,

Г.Х. ВИКУЛОВ, А.А. НОВОКШОНОВ,

М.С. САВЕНКОВА, В.Ф. УЧАЙКИН,

Ф.С. ХАРЛАМОВА

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

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эпидемиология и инфекции»

В. ЛОПАТКИНА

(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Тираж 10 500 экз.

Выходит 2 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

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

с мнением авторов

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

А.В. ДЕВЯТКИН: «Одно из главных мероприятий по предупреждению
и контролю большинства инфекционных заболеваний – их своевременная
и качественная диагностика» 4

В.Н. ТИМЧЕНКО, Т.М. ЧЕРНОВА
Здоровье детей – главная забота педиатров-инфекционистов 6

Инфекционная клиническая больница № 1 г. Москвы: прошлое и настоящее 12

Клинические исследования

Л.Б. КИСТЕНЕВА, С.Г. ЧЕШИК, Н.Р. РЕВАЗЯН, Л.Н. БОНДАРОВА,
В.В. МАЛИНОВСКАЯ, Л.В. КОЛОБУХИНА,
Н.А. МАЛЫШЕВ, А.В. ДЕВЯТКИН
Современный подход к лечению герпесвирусных инфекций у беременных 14

С.В. ТРУШАКОВА, Л.Б. КИСТЕНЕВА, И.С. КРУЖКОВА, Т.В. МИРЯНОВА,
Н.Р. РЕВАЗЯН, К.Г. КРАСНОСЛОБОДЦЕВ, О.В. АЮКОВА, Е.А. МУКАШЕВА,
Е.О. ГАРИНА, Э.В. АКСЕЛЬРОД, М.В. БАЗАРОВА, Л.В. КОЛОБУХИНА,
А.В. ДЕВЯТКИН, Е.И. БУРЦЕВА
Грипп у беременных.
Результаты госпитального надзора в период 2012–2015 гг. 18

О.В. ШАМШЕВА, В.В. ЗАРУБАЕВ
Этиопатогенетическое лечение гриппа у детей младшего возраста 26

Лекции для врачей

Е.И. БУРЦЕВА, Н.В. БРЕСЛАВ, Е.С. КИРИЛЛОВА, Л.В. КОЛОБУХИНА,
А.Г. ПРИЛИПОВ, Н.А. МАЛЫШЕВ, В.В. ЗАРУБАЕВ,
А.В. ДЕВЯТКИН, Д.К. ЛЬВОВ
Ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа:
эффективность в постпандемический период 32

О.Л. ЧУГУНОВА
Течение инфекции мочевой системы у детей раннего возраста
на фоне острой респираторной вирусной инфекции 38

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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 Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

V. LOPATKINA

v.lopatkina@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- A.V. DEVYATKIN: 'Timely High-Quality Diagnostics is One of the Major Activities for Preventing and Managing Majority of Infectious Diseases' 4
- V.N. TIMCHENKO, T.M. CHERNOVA
Health of Children is the Main Worry of Pediatric Infectionists 6
- Moscow Infectious Diseases Hospital № 1: the Past and Future 12

Clinical Studies

- L.B. KISTENEVA, S.G. CHESHIK, N.R. REVAZYAN, L.N. BONDAREVA, V.V. MALINOVSKAYA, L.V. KOLOBUKHINA, N.A. MALYSHEV, A.V. DEVYATKIN
Current Approach to Treatment of Herpesvirus Infections in Pregnant Women 14
- S.V. TRUSHAKOVA, L.B. KISTENEVA, I.S. KRUSHKOVA, T.V. MIRYANOVA, N.R. REVAZYAN, K.G. KRASNOSLOBODTSEV, O.V. AYUKOVA, Ye.A. MUKASHEVA, Ye.O. GARINA, E.V. AKSELROD, M.V. BAZAROVA, L.V. KOLOBUKHINA, A.V. DEVYATKIN, Ye.I. BURTSEVA
Influenza in Pregnant Women. Results of the 2012–2015 Hospital Surveillance 18
- O.V. SHAMSHEVA, V.V. ZARUBAYEV
Etiopathogenetic Treatment of Influenza in Young Children 26

Clinical Lectures

- Ye.I. BURTSEVA, N.V. BRESLAV, Ye.S. KIRILLOVA, L.V. KOLOBUKHINA, A.G. PRILPOV, N.A. MALYSHEV, V.V. ZARUBAYEV, A.V. DEVYATKIN, D.K. LVOV
Influenza Virus Neuraminidase Inhibitors: Efficacy during Post-Pandemics Period 32
- O.L. CHUGUNOVA
Course of Urinary Tract Infections Accompanied with Acute Respiratory Viral Infection in Early Childhood 38

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-
ния конгресса – в холле первого
этажа конгресс-центра

Регистрация для лиц без оплаты
органноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации
в сборнике принимаются
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация о
конгрессе размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В конкурсе научных работ
молодых ученых могут
участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, оф. 202, тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

Реклама



А.В. ДЕВЯТКИН: «Одно из главных мероприятий по предупреждению и контролю большинства инфекционных заболеваний – их своевременная и качественная диагностика»



В осенне-зимний период особую актуальность приобретают острые респираторные вирусные инфекции и грипп. Какова эпидемиологическая ситуация в Москве по этим и другим инфекционным заболеваниям? Какую роль в профилактике респираторных инфекций и контроле их распространения играет вакцинация? На эти и другие вопросы нашего журналиста отвечает доктор медицинских наук, главный врач инфекционной клинической больницы № 1 Андрей Викторович ДЕВЯТКИН.

– Москва – крупный мегаполис с многомиллионным населением и большим миграционным потоком. Андрей Викторович, какова ситуация с заболеваемостью различными инфекциями среди горожан?

– По данным Роспотребнадзора, в Москве ежегодно регистрируется свыше 2 млн инфекционных и паразитарных заболеваний. При этом 90% случаев приходится на грипп и острые респираторные вирусные инфекции. Заболеваемость этими инфекционными болезнями возрастает в осенне-зимний период.

Следующие по распространенности в Москве – герпесвирусные и кишечные инфекции, вирусные гепатиты. Относительно редко регистрируются скарлатина, корь, краснуха. Малярия, брюшной тиф, геморрагические лихорадки, вирусный клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, паразитарные заболевания встречаются только в единичных случаях и, как правило, связаны с пребыванием горожан в других странах и регионах нашей страны.

– Отличаются ли показатели заболеваемости в Москве от аналогичных показателей по России?

– Что касается респираторных инфекций, уровень приблизительно одинаковый. В то же время показатели заболеваемости кишечными инфекциями, ветряной оспой, ВИЧ-инфекцией, туберкулезом в Москве гораздо ниже.

– В настоящее время в Москве зарегистрирован высокий уровень заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепати-

тами. Какие меры для его снижения принимаются?

– Показатели заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С в Москве выше, чем в стране в целом, что объясняется качественной диагностикой и регистрацией.

Вакцинация против вирусного гепатита В, применяемая с 1998 г., позволила снизить заболеваемость.

Против вирусного гепатита С вакцина пока не разработана, поэтому снижение уровня заболеваемости хроническим гепатитом С может быть достигнуто за счет применения современной терапии.

С июля 2016 г. в центре по лечению хронических вирусных гепатитов при инфекционной клинической больнице № 1 стартовала региональная программа по лечению безинтерфероновыми противовирусными препаратами жителей Москвы, страдающих хроническим гепатитом С. Такая терапия позволяет добиться устойчивой ремиссии в 95–98% случаев.

– Какие факторы влияют на уровень инфекционной заболеваемости?

– Чтобы снизить риск инфекционного заболевания, необходимо знать и выполнять элементарные правила:

- ✓ соблюдать личную гигиену (мыть руки, содержать в чистоте тело и одежду, пользоваться индивидуальной расческой, бритвенным станком, полотенцем и др.);
- ✓ заботиться о здоровье (сбалансированное питание, двигательная активность, отказ от вредных



Актуальное интервью

привычек, регулярное диспансерное обследование в поликлинике);

- ✓ соблюдать меры предосторожности (не употреблять недоброкачественные продукты, не пить воду из сомнительных источников, не купаться в запрещенных местах);
- ✓ своевременно делать профилактические прививки.

Профилактическая вакцинация считается одним из главных мероприятий по предупреждению и контролю за инфекционными заболеваниями. Благодаря вакцинации практически ликвидированы такие заболевания, как полиомиелит и дифтерия. Удалось снизить распространенность и предотвратить тяжелые последствия кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, туберкулеза.

Безусловно, уровень заболеваемости инфекционными болезнями зависит не только от поведения человека, но и от качества оказания медицинской помощи. Речь, в частности, идет о своевременном выявлении, диагностике, лечении больных, последующем диспансерном наблюдении, проведении противоэпидемических мероприятий среди лиц, которые контактировали с больным.

– В достаточном ли объеме проводятся профилактические мероприятия в отношении инфекционных заболеваний в Москве?

– Уровень профилактической работы, проводимой Роспотребнадзором и Департаментом здравоохранения города Москвы, достаточно высок. Тем не менее первостепенную роль играет соблюдение жителями санитарно-гигиенических правил, а также своевременная вакцинация. Кстати, замечу, что существуют не только сторонники, но и противники вакцинации. При этом убедительные аргументы «против», как правило, основаны на информации, полученной от знакомых, не имеющих

медицинского образования, или из Интернета.

Информация о неблагоприятных последствиях прививок не соответствует действительности. Поствакцинальные осложнения крайне редки. В то же время отказ от прививок увеличивает риск заболеваний в тяжелой форме и развития осложнений.

– Какова ситуация с вакцинацией в России в целом и в Москве в частности?

– В России вакцинопрофилактика осуществляется в соответствии с Федеральным законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», национальным и региональным календарями профилактических прививок.

В соответствии с календарем профилактических прививок дети прививаются от 12 инфекционных болезней: дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, вирусного гепатита В, туберкулеза, кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекции. Дополнительно согласно региональному календарю дети подлежат вакцинации против ветряной оспы, вирусного гепатита А и вируса папилломы человека. В будущем планируется ввести в календарь прививок вакцину против ротавирусной инфекции.

Взрослым необходимо прививаться против шести инфекций: дифтерии, столбняка, вирусного гепатита В, кори, краснухи и гриппа. При возникновении эпидемических показаний проводится вакцинация еще от 16 возбудителей, в частности от вирусного гепатита А, бешенства, ротавирусной инфекции, менингококковой инфекции, дизентерии, клещевого энцефалита, желтой лихорадки, туляремии.

В целом по Москве показатель охвата профилактическими прививками находится на высоком уровне, позволяющем обеспечить благополучие и безопасность здоровья населения. Количество де-

тей, привитых против основных инфекций, превышает 95%.

– Какие меры необходимы для совершенствования методического обеспечения и оказания специализированной медицинской помощи инфекционным больным?

– Первый шаг – подготовка и переподготовка врачей-инфекционистов. Второй – улучшение условий пребывания больных в инфекционных стационарах.

– Какие задачи инфекционной службе Москвы предстоит решать в ближайшей перспективе?

– Думаю, ведущими направлениями работы службы станут:

- ✓ реконструкция действующих инфекционных стационаров и строительство новых инфекционных корпусов с боксированными палатами;
- ✓ переход на финансирование из Фонда обязательного медицинского страхования, одновременное развитие хозрасчетной деятельности инфекционных больниц;
- ✓ внедрение методов ускоренной идентификации возбудителей, совершенствование лабораторной диагностики редких инфекционных болезней;
- ✓ применение современных методов инструментальной диагностики;
- ✓ использование наиболее эффективных антибактериальных, противовирусных, противопаразитарных и иммунологических препаратов;
- ✓ обучение и переподготовка врачей-инфекционистов в клинической ординатуре на базе действующих инфекционных стационаров, аспирантура по инфекционным болезням для талантливых врачей-инфекционистов;
- ✓ научно-практическая деятельность по изучению патогенеза, клинического течения и патоморфологии инфекционных заболеваний, внедрению новых методов диагностики и лечения. ☺

инфекции



Здоровье детей – главная забота педиатров-инфекционистов

В.Н. Тимченко, д.м.н., проф., Т.М. Чернова, к.м.н.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича

Кафедра инфекционных заболеваний у детей, которая сегодня носит имя ее основателя, профессора М.Г. Данилевича, была организована в 1930 г. Как и 85 лет назад, сегодня основными научными направлениями остаются эпидемиология и медико-социальная значимость инфекционных болезней в педиатрии, изучение их клинико-иммунологических особенностей у детей различного возраста, внедрение в практическое здравоохранение высокотехнологичных методов диагностики, оптимизация и разработка схем терапии с использованием новых лекарственных средств.

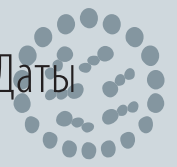
В нашей стране в структуре детской заболеваемости лидирующие позиции занимают инфекции. Поэтому главной задачей деятельности кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с момента ее образования является обучение будущих педиатров диагностике и лечению инфекционных болезней у детей различного возраста, а также подготовка специалистов в области инфекционной патологии как для амбулаторно-поликлинического звена, так и высококвалифицированной стационарной помощи^{1,2}. Кафедра инфекционных заболеваний у детей была сформирована в 1930 г. на базе инфекционно-профилактического отделения Ленинградского научно-практического института охраны материнства и младенчества. Основным направлением деятельности этого отделения была разработка мероприятий для профилактики внутрибольничных инфекций, а также инфекционных болезней в организованных детских коллективах.

Создателем и руководителем инфекционно-профилактического отделения стал Михаил Георгиевич ДАНИЛЕВИЧ, который и возглавил первую самостоятельную кафедру детских инфекций в России. С 1925 г. основной базой для клинической и научно-исследовательской работы стала Василеостровская детская инфекционная больница, где впервые были созданы специализированные отделения, опыт работы которых перенимали врачи всей России. Здесь же проводилась практическая подготовка педиатров – первичная специализация по детским инфекционным болезням и усовершенствование по различным разделам детской инфекционной патологии. Интенсивные научные исследования кафедры велись по трем направлениям: изучение этиологии и эпидемиологии детских инфекционных заболеваний, клинические проблемы и разработка профилактических мероприятий. В своих работах сотрудники кафедры освещали этиологическую и эпидемиологическую роль стрептококка, эпидемическое значение носительства инфекционных агентов, рас-

сматривали патогенез и механизмы защиты при инфекционных заболеваниях (скарлатина, дифтерия, коклюш), анализировали методы специфического лечения и профилактики. Так, понимая перспективность серопротекции кори, сотрудники кафедры наладили процесс изготовления сыворотки из крови реконвалесцентов и сами вводили ее контактными детям. Особое внимание уделялось изучению кишечных инфекций, в частности распространенной в те годы бактериальной дизентерии. По результатам исследований были разработаны конкретные мероприятия, внедрение которых в практику здравоохранения позволило значительно снизить частоту осложнений и летальность от инфекционных болезней среди детей. В 1932 г. кафедра включилась в подготовку врачей-педиатров со студенческой скамьи на базе медицинского учебного заведения, получившего в 1935 г. название Ленинградского педиатрического медицинского института. Сотрудники кафедры начали разработку программ преподавания курса детских инфекций студентам. В то же

¹ Тимченко В.Н., Микиртчан Г.Л., Головина Н.М. Страницы истории кафедры детских инфекций от истока до 70-летия. СПб., 2000.

² Тимченко В.Н., Микиртчан Г.Л., Чернова Т.М. Становление и развитие первой в России кафедры инфекционных заболеваний у детей // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2. № 2. С.67–72.



Кафедре инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ – 85 лет



М.Г. Данилевич (возглавлял кафедру с 1930 по 1956 г.)



А.Т. Кузьмичева (возглавляла кафедру с 1956 по 1973 г.)



Г.А. Тимофеева (возглавляла кафедру с 1973 по 1984 г.)

время началась подготовка научных кадров в области детских инфекций – активно функционировало студенческое научное общество, выпускники института продолжали обучение в аспирантуре.

Важнейшим событием в жизни кафедры стало строительство и открытие на территории института в 1935–1936 гг. инфекционной клиники, в разработке проекта которой принимал участие М.Г. Данилевич. Клинические исследования, проводимые на базе инфекционной и карантинной клиник, включали изучение возрастных особенностей течения инфекционных процессов, вопросов диагностики и специфического лечения. В частности, были разработаны методы специфического лечения скарлатины и коклюша, а работы по профилактике кори легли в основу комплекса современных противоэпидемических мероприятий при данной инфекции. Главным направлением оставалось изучение проблемы внутрибольничного инфицирования детей и создание системы мероприятий для его предотвращения. Профессором М.Г. Данилевичем было создано принципиально новое учение о перекрестной инфекции, а разработанная им система профилактики до настоящего времени является основой организации противоэпидемической работы в стационарах.

Возглавив первую в стране специализированную кафедру, М.Г. Данилевич способствовал выделению учения о детских инфекционных болезнях в самостоятельную отрасль медицины. Он сформулировал научно-исследовательскую программу, содержащую фундаментальные направления научной работы кафедры, которые сохраняются и сегодня. Важнейшее из них – комплексное изучение инфекционных болезней у детей и разработка научно обоснованных подходов к оценке возрастных особенностей патогенеза, клинических симптомов, осложнений, лечения и профилактики детских инфекций. В годы Великой Отечественной войны работа на кафедре и в инфекционных клиниках не остановилась. Сотрудники организовали курсы по инфекционным болезням, специальные бригады врачей и медсестер поддерживали противоэпидемический режим в бомбоубежищах, в полном объеме проводилась профилактика натуральной оспы, туберкулеза, дифтерии, желудочно-кишечных инфекций. В эти трудные годы сотрудники кафедры и клиники находились на казарменном положении. Приходилось самим отапливать палаты и боксы, тушить на крыше «зажигалки», эвакуировать больных детей в подвалы. Большую помощь оказывали де-

журные команды студентов. Многих детей спасло организованное при клинике подсобное хозяйство. Особенности блокадного времени отразились на клинических проявлениях инфекционных болезней у детей. Основными причинами смерти были тяжелые формы дистрофии и авитаминозов. У 70% больных отмечались осложнения в виде пролежней, язвенных стоматитов, сливных пневмоний. Итогом научных изысканий кафедры в годы войны стала докторская диссертация В.Н. Офицера «О влиянии алиментарной дистрофии на течение острых инфекционных болезней у детей».

В послевоенные годы штат кафедры детских инфекций пополнился бывшими членами студенческого научного общества, клиническими ординаторами и аспирантами. Кафедра и клиника детских инфекций стали центром научно-исследовательской, учебной, лечебной и противоэпидемической работы в Ленинграде по проблеме детских инфекций.

М.Г. Данилевич – крупный ученый, талантливый клиницист, замечательный человек, превосходный преподаватель. Он возглавлял кафедру 26 лет. За это время было опубликовано свыше 200 научных работ, из них четыре учебника, восемь монографий, шесть сборников научных трудов, защищены

инфекции



Кафедре инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ – 85 лет

Эпидемиология



А.С. Мартынкин (возглавлял кафедру с 1985 по 1997 г.)

три докторские и 36 кандидатских диссертаций.

В 1956 г., после смерти профессора М.Г. Данилевича, кафедру возглавила его ученица Антонина Трофимовна КУЗЬМИЧЕВА. Под ее руководством было продолжено изучение проблем, заложенных в научную программу кафедры, расширялись комплексные исследования. В те годы внимание уделялось клинико-лабораторной характеристике и разработке дифференциально-диагностических критериев острых кишечных инфекций у детей различного возраста. В многочисленных работах сотрудников кафедры показано, что в условиях широкого применения антибактериальных препаратов произошла смена ведущего фактора внутрибольничного инфицирования, а скарлатина как основная форма стрептококковой инфекции стала протекать значительно легче. Результатом этих исследований были разработка и внедрение рекомендаций по профилактике и совершенствованию терапии внутрибольничной стафилококковой инфекции, рекомендации по ведению больных скарлатиной в домашних условиях, издание сборника для практических врачей «Стрептококковая и стафилококковая инфекция».

Осуществлялась активная работа по изучению вирусных гепатитов: подробно описана клиника



В.Н. Тимченко (возглавляет кафедру с июня 1997 г.)

заболевания у детей различных возрастных групп, разработаны критерии тяжести и диагностики. Благодаря катamnестическому наблюдению обоснована необходимость диспансеризации реконвалесцентов вирусных гепатитов.

Результаты фундаментальных исследований, посвященных течению и активной профилактике кори и коклюша, легли в основу современного календаря профилактических прививок, а изучение поствакцинальных осложнений при прививках против натуральной оспы у детей сыграло важную роль в ликвидации этой инфекции. Особого внимания заслуживает впервые проведенное на кафедре комплексное исследование псевдотуберкулеза у детей вместе со специалистами Военно-медицинской академии и противочумной станции.

Коллектив под руководством А.Т. Кузьмичевой занимал одно из ведущих мест среди выпускающих кафедр. В целях совершенствования знаний и практической подготовки субординаторов введен цикл занятий по детским инфекциям на базе детских поликлиник города. Будущие врачи стали осваивать возможности лечения, диагностики, профилактики и особенности ведения больных в амбулаторных условиях. Началась подготовка иностранных студентов по тропической медицине. Препо-

давателями кафедры созданы первые в стране учебные планы по дисциплине «Инфекционные болезни у детей» и программы первичной специализации для педиатров-интернов, изданы многочисленные учебные пособия. В 1969 г. на кафедре был организован цикл факультета повышения квалификации для преподавателей медицинских вузов страны, что способствовало унифицированию методик обучения студентов, внедрению результатов научно-исследовательской работы, обмену опытом.

Многолетняя работа кафедры под руководством А.Т. Кузьмичевой отражена в выступлениях на конференциях и съездах детских врачей, публикациях. В частности, изданы учебник по детским инфекциям, пять сборников научных трудов, защищены три докторские и 20 кандидатских диссертаций.

С 1973 г. на протяжении 13 лет кафедрой руководила Галина Александровна ТИМОФЕЕВА. Многоплановые исследования того периода были направлены на изучение сочетанных бактериальных и вирусно-бактериальных инфекций, которые легли в основу учения о сочетанных инфекциях. Особое внимание уделялось возрастным особенностям инфекционной патологии, началось изучение неспецифической реактивности и гормональных сдвигов при разных формах инфекций у детей. Полученные результаты позволили усовершенствовать лечебные и профилактические мероприятия, резко снизить летальность и количество осложнений, организовать работу диагностических отделений.

Приоритетными стали определение механизмов и путей инфицирования при вирусных гепатитах, особенно у новорожденных, выявление клинико-лабораторных параллелей, изучение осложнений и разработка схем терапии гепатитов у детей различного возраста. Большое внимание уделялось особенностям клинической картины, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению респиратор-



Кафедре инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ – 85 лет

торных инфекций у детей раннего возраста. В исследованиях показано, что острые респираторные инфекции в этом возрасте, как правило, имеют сочетанную вирусно-бактериальную (преимущественно вирусно-стафилококковую) этиологию. Благодаря научно-исследовательской работе сотрудников в патогенетической терапии коклюша начали использоваться седуксен, что позволило избежать нежелательных эффектов аминазина. Началась большая работа по изучению патогенеза и клиники сочетанных, затяжных и хронических форм кишечных инфекций у детей различного возраста, совершенствованию этиопатогенетической терапии. Материалы по интенсивной терапии острых кишечных инфекций экспонировались как стендовая литература на ВДНХ в Москве. В этот период расширялась не только клиническая база для улучшения клинической подготовки будущих врачей, но и научная тематика кафедры. Совместно с научно-исследовательским институтом детских инфекций изучались клинические формы и последствия эпидемического паротита, разрабатывались схемы противовирусной терапии. Результаты работы кафедры в эти годы отражены в многочисленных методических рекомендациях для студентов и практических врачей, публикациях в периодической печати, пяти сборниках научных трудов кафедры, четырех монографиях («Инфекционные заболевания детей первого года жизни», «Острые кишечные инфекции у детей», «Стафилококковая инфекция у детей», «Инфекционные экзантемы у детей»). Под руководством профессора Г.А. Тимофеевой защищены три докторские и 18 кандидатских диссертаций.

В 1985–1997 гг. кафедру возглавлял доцент Анатолий Степанович МАРТЫНКИН. В тот период научные исследования сотрудников кафедры были направлены на разработку и совершенствование методов диагностики, дифференциальной диагностики и катamnестического наблюдения за реконвалесцентами инфекционных заболеваний. Кафедра стала городским научно-методическим центром по изучению инфекционного мононуклеоза, псевдотуберкулеза и стрептококковой инфекции у детей. В связи с эпидемическим подъемом заболеваемости дифтерией в начале 1990-х гг. сотрудники кафедры и клиники срочно разработали дифференциально-диагностические критерии дифтерии, ангины и инфекционного мононуклеоза. Под руководством А.С. Мартынкина проводилось углубленное изучение патогенетических аспектов острых стенозов гортани при острых респираторных вирусных инфекциях, сформулированы клинико-лабораторные критерии стеноза, определены иммунологические и генетические факторы, предрасполагающие к формированию респираторных алергозов и развитию рецидивирующих форм стенозов, изменена лечебная тактика – перешли на ингаляционный способ введения лекарственных препаратов. Результаты работ по изучению состояния иммунной и эндокринной систем при эпидемическом паротите и коклюше, катamnестического наблюдения реконвалесцентов позволили разработать схемы диспансерного наблюдения и программы реабилитации детей, перенесших эти инфекции. Кафедра продолжала поддерживать тесную связь с практическим здравоохранением. Доцент кафедры В.Г. Саргаева много лет работала в должности главного детского

инфекциониста Ленинграда. Сотрудники кафедры оказывали консультативную помощь при лечении тяжелых и неясных больных в различных стационарах города, читали лекции для врачей разных специальностей. По заданию Министерства здравоохранения РСФСР и детского фонда сотрудники кафедры выезжали в командировки для чтения лекций и выполнения практической работы в Киргизию, Дагестан и Узбекистан.

Работа кафедры в эти годы отражена в многочисленных публикациях, методических пособиях для студентов, рекомендациях для врачей, сборниках научных трудов. Получено восемь авторских свидетельств о рационализаторских предложениях (два из них всесоюзного значения), защищены одна докторская и 15 кандидатских диссертаций.

С 1997 г. кафедрой руководит профессор Владимир Николаевич ТИМЧЕНКО. Под его руководством сотрудники кафедры инфекционных заболеваний у детей успешно продолжают исследования своих учителей, которые отличались широтой интересов и глубиной знания проблемы. В настоящее время основными научными направлениями являются эпидемиология и медико-социальная значимость инфекционных болезней в педиатрии, изучение клинико-иммунологических особенностей инфекционных болезней у детей различного возраста, особенности течения инфекционных заболеваний у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, внедрение в практическое здравоохранение высокотехнологичных методов диагностики, оптимизация и разработка схем терапии с использованием новых лекарственных средств, проблемы профилактики и реабилитации реконвалесцентов инфекционных болезней³⁻⁷. Резуль-

инфекции

³ Тимченко В.Н., Быстрякова Л.В., Павлова Е.Б. и др. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача. Руководство для врачей всех специальностей. СПб., 2007.

⁴ Тимченко В.Н., Сергеева С.А., Булина О.В. и др. Лечение и профилактика ветряной оспы у детей в современных условиях. СПб.: СпецЛит, 2008.

⁵ Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б. и др. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010.

⁶ Тимченко В.Н., Леванович В.В. Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача. СПб.: Н-Л, 2011.

⁷ Леванович В.В., Тимченко В.Н., Архипова Ю.А. и др. ВИЧ-инфекция на рубеже веков. СПб.: Н-Л, 2012.



Кафедре инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ – 85 лет



Коллектив кафедры детских инфекций им. М.Г. Данилевича СПбГПМУ

таты работы регулярно озвучиваются на научных конференциях и конгрессах. Сотрудники кафедры неоднократно награждались дипломами за победы в конкурсах молодых ученых.

Профессор В.Н. Тимченко, являясь главным специалистом по детским инфекционным болезням в Северо-Западном федеральном округе России и Санкт-Петербурге, проводит важную общественную работу по организации специализированной помощи детскому населению региона. Сотрудники кафедры участвуют в работе инфекционной комиссии при Комитете здравоохранения администрации Санкт-Петербурга, проводят экспертную оценку качества оказания медицинской помощи в лечебных учреждениях города и области, участвуют в разработке медико-экономических стандартов и национальных клинических рекомендаций по лечению детей с инфекционной патологией. На кафедре ежемесячно проводятся тематические семинары с врачами-инфекционистами детских поликлиник города, читаются лекции для врачей детских поликлиник, оказывается помощь тяжелым и диагностически неясным больным из различных медицинских учреждений города.

Кафедра инфекционных заболеваний у детей занимает достойное место среди выпускающих кафедр Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Обучение проводится на базе многопрофильных клиник и детских поликлиник города и направлено в первую очередь на активную самостоятельную деятельность студентов и приобретение практических навыков будущих врачей. Особое внимание на кафедре уделяется воспитанию подрастающего поколения. Студенческое научное общество кафедры детских инфекций всегда было одним из многочисленных и активных. Члены общества самостоятельно ведут исследовательскую работу, участвуют в клинических обходах, выступают с докладами на заседаниях и конференциях.

Одновременно на кафедре осуществляется послевузовская подготовка специалистов по инфекционным болезням, где проходят обучение врачи из Санкт-Петербурга, регионов России и иностранных государств.

По результатам научно-исследовательской работы за последние 18 лет опубликовано свыше 300 печатных работ, в том числе четыре издания учебника «Инфекционные болезни у детей», три издания справочника для

врачей «Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций», четыре руководства для врачей («Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача», «Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача», «ВИЧ-инфекция на рубеже веков», «Эволюция стрептококковой инфекции»), пять монографий («Все о детских прививках», «Эволюция коклюшной инфекции у детей», «Эпидемический паротит», «Паразитарные инвазии в практике детского врача», «Профилактические прививки детям: детские врачи и родители – „за“ и „против“?»), сборники трудов, многочисленные учебно-методические пособия для студентов и методические рекомендации для врачей. Получены два патента на изобретение, четыре свидетельства на полезную модель, защищены одна докторская и 12 кандидатских диссертаций. Как и прежде, сегодня преподаватели объединены общим профессиональным делом. Они обобщают опыт и продолжают развивать славные традиции кафедры. По ходатайству сотрудников с 1 апреля 2010 г. кафедра носит имя ее основателя и первого руководителя – профессора Михаила Георгиевича Данилевича. ☺

IX ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням

27–29 марта 2017 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы
- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - туберкулез
- Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе конгресса необходимо до **1 февраля 2017 г.** направить в оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения и содержащую данные о форме участия, докладчике и названии доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть оплачен **до 21 марта 2017 г.** Участники конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют

право на публикацию тезисов, получение бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.).

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса, регистрационная форма, а также условия участия представителей организаций представлены на сайте

www.congress-infection.ru

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 руб. (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru **не позднее 10 февраля 2017 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2017 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 27–29 марта 2017 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 27 марта с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 29 марта 2017 г.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа, регистрационный взнос)

Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе)

Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна (тезисы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (бронирование гостиницы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru



Инфекционная клиническая больница № 1 г. Москвы: прошлое и настоящее

В 1962 г. был открыт крупный специализированный стационар Москвы, который сегодня именуется инфекционной клинической больницей № 1. Ее основным профилем исторически и на текущий момент является лечение вирусных инфекций. Об истории создания учреждения, направлениях его деятельности, достижениях и перспективах развития читайте в данной публикации.

В 1960 г. на пустыре рядом с Волоколамским шоссе была заложена больница на 708 койко-мест. Согласно чехословацкому проекту строительства инфекционных больниц она должна была состоять из трех трехэтажных лечебных корпусов с 64 боксами на первом этаже (десять из них в приемном отделении) и хозяйственного корпуса с прачечной, гаражом, мастерскими и котельной. Главным врачом инфекционной клинической больницы № 82 был назначен А.В. Еремян. В соответствии с постановлением Мосгорздравотдела 1961 г. новая больница предназначалась для приема пациентов (взрослых и детей)

с острыми вирусными инфекционными заболеваниями. Кроме того, на ее базе было решено организовать клиническое отделение Института вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР, которое прежде функционировало на базе инфекционной клинической больницы № 2. Основными направлениями работы отделений были вирусные гепатиты, грипп и другие острые респираторные заболевания. Его возглавила профессор Е.С. Кетиладзе.

В сентябре 1961 г. было завершено строительство административного корпуса. Подходили к концу внутренние работы в лечебных корпусах, формировался штат медицинского персонала, организовывались и оснащались аппаратурой рентгенологические кабинеты, клиническая, вирусологическая, бактериологическая лаборатории. 5 ноября 1961 г. была введена в строй котельная.

В конце января – начале февраля 1962 г. были определены отделения больницы, их профиль, составлено штатное расписание, распределены по отделениям научные сотрудники клинического отдела Института вирусологии им. Д.И. Ивановского.

16 февраля 1962 г. в приемное отделение инфекционной клинической

больницы № 82, которое возглавлял Л.С. Киржнер, поступил первый больной. Вскоре больница была переименована в инфекционную клиническую больницу № 1 (ИКБ № 1).

Благодаря усилиям главного врача А.В. Еремяна во всех отделениях больницы была создана телевизионная сеть с телеателье в административном корпусе: родители и родственники могли общаться с больными. Двухсторонняя громкая связь обеспечивала взаимодействие между работниками администрации и врачами отделения. Диктофонный центр значительно экономил время врачей на подготовку выписок для пациентов.

Кроме того, в больнице было создано первое в стране центральное стерилизационное отделение.

С 1973 г. главным врачом больницы была назначена Г.М. Михайлова. В тот же год вступил в строй четвертый лечебный корпус, и больница стала принимать больше инфекционных больных. К тому моменту на базе больницы кроме клинического отдела Института вирусологии им. Д.И. Ивановского функционировали клинические отделы Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (руководитель К.Г. Уманский), Москов-





Здравоохранение сегодня

ского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (руководитель И.Н. Щетинина), кафедра усовершенствования врачей Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко (руководитель Н.Д. Ющук).

В 1986 г. был создан оперативный отдел для организованной выписки больничных листов, справок и других документов.

К достижениям того периода можно отнести новый метод лечения стеноза гортани (ложного крупа) – тяжелого осложнения острой респираторной вирусной инфекции. Данному заболеванию в большей степени подвержены дети. Для лечения стеноза гортани врачом больницы, д.м.н., профессором Д.И. Пен предложены паро-кислородно-медикаментозные ингаляции. Этот метод защищен авторским свидетельством

на изобретение и получил золотую медаль ВДНХ СССР.

На базе третьего детского отделения был создан ингаляторий, включавший до десяти ингаляционных палаток. Использование данного метода позволяло в короткие сроки купировать стенозы гортани у детей, не прибегая к интубации трахеи или трахеостомии.

С 1987 по 2015 г. больницу возглавлял профессор, д.м.н. Н.А. Малышев. В это время значительно совершенствовалась и расширялась лабораторная служба больницы. Были открыты лаборатория полимеразной цепной реакции и кислородная станция, установлен «Экос» для дезинфекции и стерилизации медицинских отходов с дальнейшей утилизацией, сформированы консультативно-диагностический центр, отделение гравитационной хирургии крови, кабинеты

ультразвукового исследования, эндоскопии.

С 14 июля по 28 октября 2015 г. больницу возглавлял В.А. Мясников. Приоритетным направлением его работы была модернизация ИКБ № 1.

С 1 февраля 2016 г. больницей руководит д.м.н., главный внештатный специалист по инфекционным болезням г. Москвы А.В. Девяткин. В больнице функционирует Общегородской центр по лечению хронических вирусных гепатитов и консультативно-поликлиническое отделение. Сегодня перед сотрудниками больницы стоят серьезные задачи реконструкции лечебных корпусов, оснащения и ввода в эксплуатацию нового оборудования с целью усовершенствования лечебно-диагностического процесса. Нет сомнений, что коллектив больницы успешно справится с поставленными задачами и ИКБ № 1 всегда будет ПЕРВОЙ. ☺



Центральный
научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии

2-3 МАРТА 2017

43-Я НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ «ОТ ТРАДИЦИЙ К ИННОВАЦИЯМ»

Москва, Зубовский бульвар, 4, пресс-центр МИА «Россия сегодня»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе сессии

- Современная гастроэнтерология
- Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных с заболеваниями пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени
- Профилактика и выявление онкологической патологии органов пищеварения
- Дискуссии ведущих специалистов в формате «face to face» по актуальным и спорным вопросам в области гастроэнтерологии, хирургии
- Согласительные заседания (консенсусы) по тактике ведения больных после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита
- Пре-курсы по актуальным вопросам междисциплинарной проблематики, симпозиумы, беседы с ведущими научными сотрудниками в формате «Разговор с профессором», дискуссии в формате круглого стола и многое другое

Дополнительная информация на сайте www.gastrosession.ru

До встречи на гастросессии-2017!



Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи

Современный подход к лечению герпесвирусных инфекций у беременных

Л.Б. Кистенева, С.Г. Чешик, Н.Р. Ревазян, Л.Н. Бондарева,
В.В. Малиновская, Л.В. Колобухина, Н.А. Малышев, А.В. Девяткин

Адрес для переписки: Лидия Борисовна Кистенева, lidia.kisteneva@gmail.com

В ходе исследования в комплексную терапию беременных с цитомегаловирусной инфекцией в качестве иммуномодулирующего и интерферонкорректирующего компонента включали препарат Виферон®. Виферон® вводили по схеме: по одному суппозиторию 500 000 МЕ ректально два раза в сутки через 12 часов в течение десяти суток (суточная доза 1 000 000 МЕ). Далее по одному суппозиторию 500 000 МЕ дважды в неделю – десять суппозиториев. Результаты исследования продемонстрировали положительный терапевтический эффект на фоне применения препарата Виферон®.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, беременные, Виферон

Введение

В структуре вирусных инфекций лидирующие позиции занимает герпесвирус. Восемь представителей семейства *Herpesviridae* из 100, известных в настоящее время, способны инфицировать человека. Герпесвирусные инфекции у беременных представляют актуальную проблему здравоохранения, поскольку их роль в формировании перинатальной патологии очевидна [1–3].

Наиболее коварным представителем семейства *Herpesviridae* считается цитомегаловирус (ЦМВ) человека. В большинстве случаев вызываемая им инфекция протекает субклинически, без специфических симптомов, вследствие чего ее своевременная диагностика затруднена.

Как правило, врожденная ЦМВ-инфекция является результатом антенатальной трансплацентар-

ной передачи вируса от матери с первичной или реактивированной инфекцией. Высокий 50%-ный риск перинатальной передачи ЦМВ при острой ЦМВ-инфекции у беременной связан с незрелостью адаптивного и противовирусного иммунитета плода. При реактивированной форме инфекции у беременной этот показатель значительно ниже – 5%. Кроме того, риск инфицирования плода ЦМВ зависит от патологии течения беременности (гестоз, фетоплацентарная недостаточность), способа родоразрешения. 15–20% младенцев инфицируются внутриутробно, 80–85% – интранатально [4]. К плоду ЦМВ попадает через пупочный кровоток. Распространяясь по различным органам, ЦМВ приводит к генерализации инфекции. Находясь в сосудистом русле, вирус достигает ворсин хориона или плаценты и при повреждении

эпителия плодной оболочки проникает в околоплодные воды. Частота трансплацентарного инфицирования ЦМВ новорожденных колеблется от 0,2 до 14% [5].

Возможен и трансцервикальный путь инфицирования плода (3–5%). Частота обнаружения ЦМВ в генитальном тракте беременных, по данным разных авторов, – 7,4–9,7% [5, 6].

До настоящего времени окончательно не решена проблема терапии герпесвирусных инфекций во время беременности. Активизация герпесвирусной инфекции в ранние сроки беременности представляет наибольшую опасность для развивающегося эмбриона. Однако не все известные противовирусные химиопрепараты могут быть использованы у беременных из-за высокой токсичности и потенциального негативного влияния на детородную функцию. Сложность поиска адекватных схем терапии обусловлена жесткими требованиями к безопасности противовирусных средств, исключающими риск нежелательного воздействия на плод [7–9]. Не случайно клинические исследования и поиск схем иммунокорректирующей терапии, способствующей подавлению или снижению активности инфекции во время беременности, продолжаются.

Одним из приоритетных направлений исследовательской работы сотрудников НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (в настоящее время входит в состав ФНИЦЭМ



им. Н.Ф. Гамалеи) на базе ИКБ № 1 г. Москвы является разработка новых диагностических и профилактических препаратов при герпесвирусных инфекциях, а также их клиническая апробация. На протяжении многих лет беременным, направляемым в акушерское отделение ИКБ № 1 г. Москвы для сохранения беременности или родоразрешения, проводятся комплексное вирусологическое и иммунологическое обследование, лечение активных форм герпесвирусной инфекции (ЦМВ-инфекция, герпесвирусная инфекция, ассоциированная с вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов). Кроме того, осуществляются обследование детей, рожденных женщинами с разными формами герпесвирусных инфекций, и клиническое наблюдение в течение раннего неонатального периода.

Целью иммунокорректирующей терапии является установление контроля иммунной системы организма по недопущению активизации инфекции. Лечение подлежат беременные, у которых обнаружен инфекционный вирион в крови, моче или соскобе со слизистой оболочки шейки матки, в сочетании со специфическим маркером активной инфекции – антителами класса М [10]. Лечение беременных с активными формами ЦМВ-инфекции направлено:

- ✓ на ликвидацию активности инфекции;
- ✓ прекращение вирусной репликации и экскреции;
- ✓ элиминацию анти-ЦМВ IgM-антител из крови;
- ✓ трансформацию реактивированной и персистирующей форм инфекции в латентную форму.

Как известно, у большинства доноров в крови содержатся специфические антитела к ЦМВ вследствие широкого распространения вируса в популяции. Поэтому с целью пассивной иммунопрофилактики и лечения ЦМВ-инфекции у беременных применяются иммуноглобулины – гипериммунные препараты, содержащие антитела к ЦМВ [11–13]. Иммуноглобулины оказывают иммуномодулирующее

Таблица 1. Препараты выбора для лечения активных форм ЦМВ-инфекции у беременных

Препарат	Способ введения	Разовая доза	Кратность введения
НеоЦитотект	Внутривенно через день	10,0 мл	3 инфузии
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	Внутривенно через день	25,0 мл	3 инфузии
Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения	Внутримышечно ежедневно	1,5 мл	10 введений
Виферон®, свечи ректальные	Ректально	500 000 МЕ	30 свечей

Примечание. Препараты иммуноглобулина противопоказаны пациентам с повышенной чувствительностью к иммуноглобулину человека. Иммуноглобулин для внутримышечного введения следует вводить по 3,0 мл/сут в течение трех дней, затем по 1,5 мл/сут в течение четырех дней.

и антитоксическое действие и активируют фагоцитарные реакции. Положительный эффект иммунотерапии у беременных на фоне применения нормального иммуноглобулина человека выражается в элиминации вируса и рождении детей без клинических признаков врожденной ЦМВ-инфекции.

Иммуноглобулин для внутримышечного введения вводят по 3,0 мл/сут в течение трех дней, затем по 1,5 мл/сут в течение четырех дней.

Способность интерферона подавлять репликацию вируса в организме человека и слабая индукция при ЦМВ-инфекции послужили основанием для применения препаратов интерферона или его индукторов [14–17]. На фоне применения интерферонов, в частности препарата Виферон®, с противовирусной и иммуномодулирующей целью у беременных с ЦМВ-инфекцией отмечается положительный терапевтический эффект (табл. 1). Виферон® вводили по следующей схеме: по одному суппозиторию 500 000 МЕ ректально два раза в сутки через 12 часов в течение десяти суток (суточная доза 1 000 000 МЕ), далее по одному суппозиторию 500 000 МЕ дважды в неделю – десять суппозиториев.

Материал и методы исследования

В акушерское отделение ИКБ № 1 г. Москвы на протяжении нескольких лет было направлено в общей сложности 636 беременных в возрасте от 15 до 45 лет на разных сроках беременности с диагнозом ЦМВ-инфекции для сохранения беременности и родоразрешения.

Для определения формы ЦМВ-инфекции использовали серологические (выявление специфических анти-ЦМВ антител классов IgG и IgM в сыворотке крови посредством непрямой иммунофлуоресценции) и вирусологические (выявление антигена ЦМВ в культуре фибробластов легких эмбриона человека, зараженных кровью и/или мочой беременных (быстрый культуральный метод с инкубацией 48 часов)) методы. Для обнаружения антигена ЦМВ использовали моноклональные антитела к предраннему pp72 и раннему pp65 антигенам. Детекция антигена проводилась непрямым методом иммунофлуоресценции. У 60 пациенток определена ДНК цитомегаловируса в соскобе со слизистой оболочки шейки матки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот метод основан на выявлении генома ЦМВ в образцах материала, полученного от пациентов.

Сочетание вирусологических и серологических методов оптимально, поскольку позволяет не только диагностировать ЦМВ-инфекцию, но и определить ее активность.

Результаты и их обсуждение

Маркеры ЦМВ выявлены у 620 (97,5%) из 636 пациенток (табл. 2). Антитела к ЦМВ класса IgM имели место в 12,4% случаев, класса IgG – в 94,1%. Следует отметить, что IgM-антитела всегда выявлялись одновременно с антителами класса IgG. Антиген ЦМВ в клеточной культуре, зараженной кровью, обнаружен у 10,3% обследованных, антиген ЦМВ в клеточной культуре, зараженной мочой, – у 13,6%.



Таблица 2. Маркеры ЦМВ-инфекции у беременных (n = 620)

Определяемые маркеры	Число обследованных, абс.	Обнаружение маркеров ЦМВ-инфекции, абс. (%)
IgM анти-ЦМВ	620	77 (12,4)
IgG анти-ЦМВ	620	583 (94,1)
Ag ЦМВ в культуре клеток, зараженной кровью	545	56 (10,3)
Ag ЦМВ в культуре клеток, зараженной мочой	564	77 (13,6)
ДНК ЦМВ в соскобе из цервикального канала (ПЦР)	55	5 (9,1)

В соскобе со слизистой оболочки шейки матки методом ПЦР определена ДНК ЦМВ у 9,1% беременных. У двух серопозитивных женщин обнаружены антиген ЦМВ в моче и ДНК ЦМВ в соскобе со слизистой оболочки шейки матки.

В соответствии с принятой в нашей клинике классификацией, у беременных, находившихся под наблюдением, выделены три формы ЦМВ-инфекции (рис. 1). Преобладала латентная форма инфекции, без признаков репликации вируса – 459 (74,1%) пациенток.

Под реактивацией вирусной инфекции понимают возобновление у серопозитивного пациента репродукции вируса, находившегося ранее в латентном состоянии. Реактивированная форма инфекции диагностирована у 71 (11,5%) беременной при выявлении специфических IgM-антител в сочетании с антицитомегаловирусными IgG-антителами (в большинстве случаев) и одновременным обнаружением других маркеров ЦМВ-инфекции.

Выделение вируса из клинических материалов и наличие специфических антител класса IgG в отсутствие антицитомегаловирусных IgM-антител обозначаются как персистирующая форма ЦМВ-инфекции в стадии продуктивной

репликации. Она зарегистрирована у 90 (14,5%) пациенток.

Входящие в группу риска по внутриутробной передаче ЦМВ беременные с реактивированной и персистирующей формами инфекции подлежали лечению.

С целью разработки новых схем лечения беременных с герпесвирусными инфекциями было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование. В ходе исследования сравнивали две схемы терапии, анализировали результаты включения в комплексную терапию беременных с ЦМВ-инфекцией в качестве иммуномодулирующего и интерферонкорректирующего компонента препарата Виферон®. Рандомизация больных проводилась методом случайной выборки. Лечение получили 71 беременная с реактивированной формой ЦМВ-инфекции и 90 пациенток с персистирующей формой ЦМВ-инфекции на 15–39-й неделе гестации.

С целью прекращения вирусной экскреции и элиминации специфических IgM-антител из крови, конверсии реактивированной и персистирующей форм инфекции в латентную 101 беременной с активной формой ЦМВ-инфекции назначали нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенно-

го введения в дозе 25,0 мл № 3 через день (схема 1, рис. 2). Препарат переносился хорошо, каких-либо побочных явлений не зафиксировано. Через четыре недели после окончания лечения пациенткам повторно провели вирусологическое и серологическое обследование. После терапии трансформация активных форм ЦМВ-инфекции в латентную наблюдалась в 81 (80,2%) случае. Реактивированная форма диагностирована у семи (6,9%), персистенция вируса сохранялась у 13 (12,9%) пациенток.

Нормальный человеческий иммуноглобулин назначали в сочетании с препаратом Виферон®, суппозитории ректальные, по 500 000 МЕ 60 беременным (схема 2, рис. 2). Виферон® вводили по схеме: по одному суппозиторию 500 000 МЕ ректально два раза в сутки через 12 часов в течение десяти суток (суточная доза 1 000 000 МЕ). Далее по одному суппозиторию 500 000 МЕ дважды в неделю – десять суппозиторий. Оба препарата переносились хорошо, каких-либо побочных явлений не зафиксировано. После лечения трансформация активных форм ЦМВ-инфекции в латентную отмечалась у 56 (93,3%) пациенток. Реактивированная форма диагностирована у одной (1,7%) (p < 0,05), персистенция вируса сохранялась у троих (5,0%) (p < 0,05).

Возраст и данные преморбидного анамнеза беременных, получавших схемы 1 и 2, были сопоставимы. Это позволило провести сравнительный статистический анализ.

Заключение

Конверсия форм ЦМВ-инфекции у беременных, получавших раз-

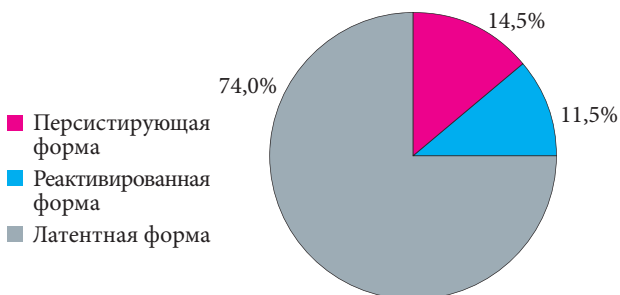
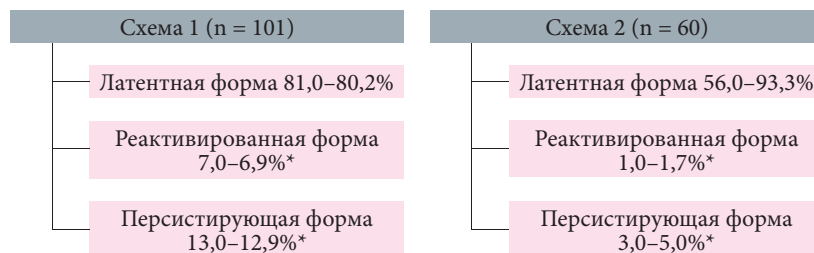


Рис. 1. Формы ЦМВ-инфекции у беременных



* Достоверное различие соответствующих показателей при разных схемах терапии.

Рис. 2. Конверсия активных форм ЦМВ-инфекции в результате проведенного лечения во втором и третьем триместрах беременности



ные схемы терапии, отображена на рис. 2. Клиническую эффективность двух представленных схем лечения активных форм ЦМВ-инфекции у беременных можно считать сопоставимой. Максимальные значения элиминации ЦМВ были зарегистрированы на фоне применения нормального человеческого иммуноглобулина в сочетании с препаратом Виферон®. Все 24 па-

циентки с сохраняющейся активной формой ЦМВ-инфекции, подтвержденной репликацией ЦМВ и наличием маркеров активности инфекционного процесса, получили второй курс лечения в соответствии со схемой 2. Результаты диагностического исследования через четыре недели после окончания курса иммунотерапии показали, что конверсия активных форм

ЦМВ-инфекции в латентную после повторного курса лечения по схеме 2 произошла у всех пациенток. Это свидетельствовало об эффективности комбинации двух препаратов с разным механизмом действия по предотвращению внутриутробного инфицирования, улучшении прогноза для плода и новорожденного. Схему 2 можно рекомендовать в качестве средства выбора. ☉

Литература

1. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // *Детские инфекции*. 2013. Т. 12. № 3. С. 44–47.
2. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Герпес. Баку: Victory, 2013.
3. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцев М.Г. Герпесвирусная инфекция. СПб., 2006.
4. Симеон Х.Г. Клинико-лабораторная характеристика и диагностические критерии внутриутробных инфекций у новорожденных: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000.
5. Землянский О.А. Эпидемиология внутриутробных инфекций плодов и новорожденных и оптимизация системы слежения за ними: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004.
6. Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2001. Т. 46. № 2. С. 4–7.
7. Бочарова И.И., Малиновская В.В., Аксенов А.Н. и др. Влияние виферонотерапии у матерей в комплексе лечения урогенитальных инфекций во время беременности на показатели иммунитета и состояние здоровья их новорожденных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. Т. 9. № 5. С. 20–25.
8. Галегов Г.А., Андропова В.Л. Химиотерапия вирусных инфекций / Львов Д.К. Медицинская вирусология. Руководство. М., 2008. С. 87–92.
9. Andrei G., De Clercq E., Snoeck R. Novel inhibitors of human CMV // *Curr. Opin. Investigt. Drugs*. 2008. Vol. 9. № 2. P. 132–145.
10. Кистенева Л.Б. Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекций у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мер: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
11. Biron K.K., Biron K.K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases // *Antiviral Res.* 2006. Vol. 71. № 2–3. P. 154–163.
12. Jückstock J., Rothenburger M., Friese K., Traummüller F. Passive immunization against congenital cytomegalovirus infection: current state of knowledge // *Pharmacology*. 2015. Vol. 95. № 5–6. P. 209–217.
13. Mercorelli B., Sinigalia E., Loregian A., Palù G. Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs // *Rev. Med. Virol.* 2008. Vol. 18. № 3. P. 177–210.
14. Тареева Т.Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика): автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2000.
15. Малиновская В.В., Дмитриева Е.В., Паршина О.В. и др. Влияние виферонотерапии беременных с урогенитальными инфекциями на состояние врожденного иммунитета у новорожденных // *Иммунология*. 2009. Т. 30. № 6. С. 346–349.
16. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М. и др. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // *Инфекционные болезни*. 2005. Т. 3. № 2. С. 31–36.
17. Климова Р.Р., Малиновская В.В., Паршина В.В. и др. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа2В человека // *Вопросы вирусологии*. 2013. Т. 58. № 1. С. 18–23.

инфекции

Current Approach to Treatment of Herpesvirus Infections in Pregnant Women

L.B. Kisteneva, S.G. Cheshik, N.R. Revazyan, L.N. Bondareva, V.V. Malinovskaya, L.V. Kolobukhina, N.A. Malyshev, A.V. Devyatkin

Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya

Contact person: Lidiya Borisovna Kisteneva, lidia.kisteneva@gmail.com

In our study, we included Viferon® as immunomodulating and interferon-correcting agent into the combination therapy of pregnant women with cytomegalovirus infection. Viferon® was applied as follows: per one rectal 500 000 ME suppository twice a day, with 12-hour interval, for 10 days (daily dosage – 1 000 000 ME). Then, Viferon® was administered per 500 000 ME twice a week, total 10 suppositories. The results of the study demonstrated positive therapeutic effect after administering Viferon®.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, pregnant women, Viferon



¹ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»

² Инфекционная клиническая больница № 1 г. Москвы

Грипп у беременных. Результаты госпитального надзора в период 2012–2015 гг.

С.В. Трушакова¹, Л.Б. Кистенева¹, И.С. Кружкова², Т.В. Мирянова², Н.Р. Ревазян², К.Г. Краснослободцев¹, О.В. Аюкова², Е.А. Мукашева¹, Е.О. Гарина¹, Э.В. Аксельрод¹, М.В. Базарова², Л.В. Колобухина¹, А.В. Девяткин², Е.И. Бурцева¹

Адрес для переписки: Светлана Викторовна Трушакова, s.trushakova@gmail.com

В работе представлены клинико-эпидемиологические данные мониторинга гриппозной инфекции у беременных, госпитализированных в инфекционную клиническую больницу № 1 в эпидемические сезоны 2012–2013, 2013–2014 и 2014–2015 гг.

Цель – оценить клинико-эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусами гриппа А(Н1N1)рdт09, А(Н3N2) и В у госпитализированных беременных.

Материал и методы. Женщины с симптомами острой респираторной вирусной инфекции, госпитализированные в ИКБ № 1 в течение эпидемических сезонов 2012–2013, 2013–2014 и 2014–2015 гг., были обследованы согласно протоколу Глобальной сети госпитального надзора за гриппом*.

Результаты. У 48% из 1162 беременных диагностирована гриппозная инфекция, в том числе А(Н1N1)рdт09 (179 (32%) пациенток), А(Н3N2) (203 (36%)) и грипп В (170 (31%) больных). Этиология эпидемий гриппа отличалась в течение сезонов: А(Н1N1) доминировал в 2012–2013 гг., А(Н3N2) – в 2013–2014 гг. и В/Ямагата – в 2014–2015 гг. Грипп диагностировали достоверно чаще у беременных с одним или более хроническим заболеванием.

Заключение. Вирус гриппа с высокой частотой инфицировал беременных и приводил к их госпитализации независимо от этиологии эпидемий гриппа. Беременность с сопутствующими заболеваниями является существенным фактором риска развития гриппозной инфекции и последующих осложнений. Полученные данные подчеркивают важность профилактики и лечения гриппа у беременных.

Ключевые слова: грипп, беременность, госпитализация, исходы беременности у заболевших гриппом

Введение

Беременность – один из факторов риска развития осложнений, особенно во втором и третьем триместрах, когда протекают адаптационные процессы, такие как физиологическая иммуносупрессия и изменения в эндокринной, респираторной и сердечно-сосудистой системах [1–3]. В этот период женщина крайне уязвима и восприимчива к респираторным вирусным инфекциям и гриппу. Результаты исследований, проведенных в предпандемический период, показали, что заболеваемость среди беременных в несколько раз выше, чем среди небеременных (836/1000 и 237/1000 соответственно) [4, 5]. Сезонные вирусы гриппа вызывали тяжелое течение болезни [6] и летальные исходы [7] у беременных. С появлением пандемического вируса гриппа А(Н1N1)рdт09 заболеваемость и смертность среди беременных резко возросли [7]. Риск развития тяжелого заболевания увеличился в 13 раз по сравнению с предпандемическим периодом [8], возросла частота госпитализаций. Госпитализация беременных во многих реги-

* Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). gihsn.org.



онах России в этот период была высокой, зачастую слишком поздней, чтобы спасти женщину [3]. Темпы прироста заболеваемости среди инфицированного взрослого населения Забайкальского края увеличились до 67%, среди беременных – до 111,4%. На пике эпидемии заболели 14,1% всех состоящих на диспансерном учете беременных, что существенно превысило аналогичные показатели в других группах населения (дети, подростки, взрослые) [8, 9]. Показатели госпитализации в Московском регионе возросли с 2,31 до 5,44 среди беременных в 2009–2010 гг. [10].

Очевидно, что беременные требуют повышенного внимания во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом. Рутинный надзор необходим для более полного понимания угрозы здоровью женщины и ее будущего ребенка. С целью получения достоверных эпидемиологических данных и информирования структур здравоохранения о контроле и профилактике гриппа в 2012 г. была основана Глобальная госпитальная сеть надзора за гриппом (GIHSN) [11–13].

В данной работе представлены клинико-эпидемиологические данные мониторинга гриппа у госпитализированных беременных в рамках проекта GIHSN в течение 2012–2015 гг.

Материал и методы исследования

Эпидемиологический анализ. Сбор клинических данных и биологических образцов проводили в отделении для беременных ИКБ № 1. Период исследования составил три эпидемических сезона гриппа: январь – май 2012–2013 гг., январь – май 2013–2014 гг. и декабрь – июнь 2014–2015 гг.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA).

Характеристика пациентов. В исследование были включены женщины репродуктивного возраста 15–44 лет, поступавшие в стационар с гриппоподобным заболеванием (ГПЗ). Скрининг беременных проводили, основываясь на методологии GIHSN [11–13]. Критериями включения в исследование были госпитализация в стационар по поводу ГПЗ, обязательное наличие общих (лихорадка, головная боль, боль в мышцах и общее недомогание) и катаральных (кашель, боль в горле, одышка) симптомов, появившихся не ранее семи дней от начала заболевания, нахождение в стационаре не более 48 часов с момента госпитализации, проживание в Москве в течение полугода, отсутствие предыдущей госпитализации за последние 30 дней, способность к общению и письменное согласие

на участие в исследовании. Клинические данные и социально-демографические характеристики участниц исследования вносили в специальный опросник.

Лабораторные методы. Назофарингеальные смывы брали в момент включения пациенток в исследование. Образцы доставлялись в лабораторию (температура хранения -20 °С). Выявление РНК вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В проводили с помощью тест-систем АмплиСенс InfluenzavirusesA/B, АмплиСенс InfluenzavirusA/H1-swine-FL, АмплиСенс InfluenzavirusA-тип-FL (Интерлабсервис, Москва) согласно рекомендациям производителя. Субтипирование эволюционных линий вирусов гриппа В выполняли с использованием внутрилабораторных зондов и праймеров (в частности, НПО «ДНК-Технология», Москва).

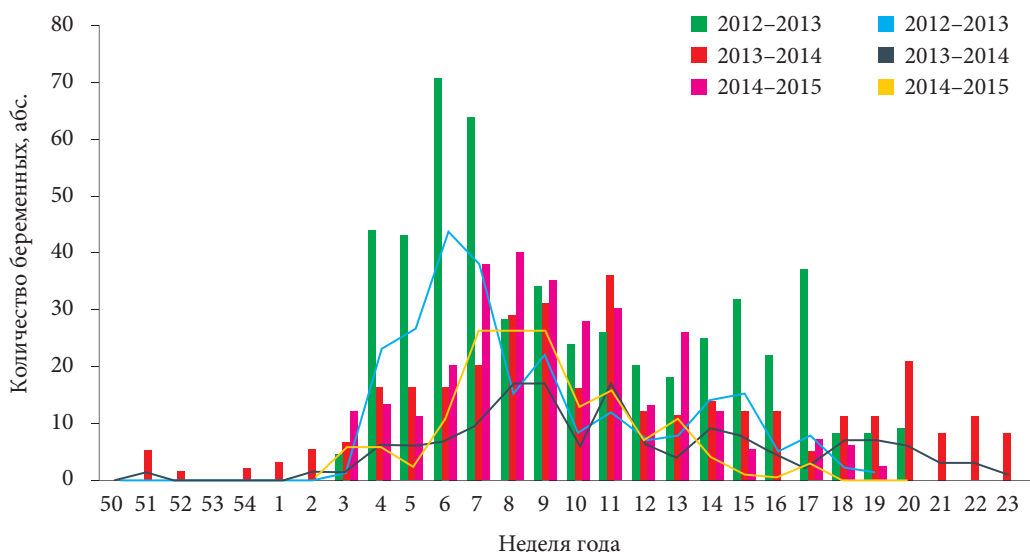
Результаты

В течение трех последовательных эпидемических сезонов в клинику поступило 1717 беременных в возрасте 15–44 лет. Согласно критериям включения, в исследовании приняли участие 1162 беременные. У 558 (48%) из них грипп подтвержден лабораторно (табл. 1). Первые случаи вируса гриппа среди беременных начинали выявлять со второй недели января. Пик активности вирусов и макси-

Таблица 1. Количество беременных в возрасте 15–44 лет, участвовавших в исследовании

Количество пациенток	2012–2013 гг.	2013–2014 гг.	2014–2015 гг.	Всего
Поступило, абс.	565	647	503	1717
Включено в исследование и протестировано, абс.	526	338	298	1162
Грипп не подтвержден, абс. (%)	273 (52)	189 (56)	142 (48)	604 (52)
Грипп подтвержден, абс. (%)	253 (48)	149 (44)	156 (52)	558 (48)
А(Н1N1)pdm09	155 (61)	13 (9)	11 (7)	179 (32)
А(Н3N2)	41 (16)	100 (67)	62 (40)	203 (36)
В/Ямагата	6 (2)	34 (23)	68 (44)	108 (19)
В/Виктория	10 (4)	2 (1)	4 (3)	16 (3)
А нетипированный	5 (2)	0	1 (1)	6 (1)
В нетипированный	36 (14)	0	10 (6)	46 (8)

инфекции



Примечание. Столбики – госпитализированные беременные, линии – беременные с подтвержденным гриппом.

Рис. 1. Динамика показателя госпитализации беременных в ИКБ № 1 в сезоны 2012–2013, 2013–2014, 2014–2015 гг.

мальное количество госпитализированных отмечались на шестой неделе в 2012–2013 гг. и на восьмой неделе эпидемических сезонов 2013–2014 и 2014–2015 гг. (рис. 1). Установлены существенные различия в распространенности разных подтипов вирусов гриппа на протяжении трех сезонов (рис. 2). В 2012–2013 гг. доминировал вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, который стал причиной госпита-

лизации в 61% случаев. С десятой недели этого сезона к эпидемии присоединились штаммы вирусов гриппа А(Н3N2) (16%) и в весенний период – вирусы гриппа В обеих эволюционных линий (23%). В сезоне 2013–2014 гг. в популяции вирусов гриппа преобладал подтип А(Н3N2) (67%) с пиком активности на девятой-десятой неделе. В то же время отмечалось увеличение активности вирусов гриппа В/Ямагата (23%) по сравнению с линией В/Виктория (1%). Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 (9%) в тот период выявляли лишь в спорадических случаях. Эпидсезон 2014–2015 гг. отличался от предыдущих сезонов социркуляцией вирусов гриппа А(Н3N2) (40%) и В/Ямагата (44%) в течение всего эпидемического периода. Грипп А(Н1N1)pdm09 выявлен в 7% случаев.

Таким образом, по нашим данным, в рассматриваемый период среди пациенток с верифицированным гриппом заболевание было вызвано А(Н1N1)pdm09 у 179 (31%) больных, А(Н3N2) – у 203 (36%), В/Ямагата – у 108 (19%), В/Виктория – у 16 (3%), грипп А – у шести (1%) и грипп В – у 46 (10%) пациенток. Вирусы гриппа А доминировали в двух эпидсезонах:

в 2012–2013 гг. – А(Н1N1)pdm09, в 2013–2014 гг. – А(Н3N2). Штаммы вирусов гриппа В (ветви В/Ямагата) преобладали в сезоне 2014–2015 гг. Максимальное количество положительных случаев гриппа зарегистрировано в 2014–2015 гг., минимальное – в 2013–2014 гг.

Сравнительная характеристика госпитализированных беременных с лабораторно подтвержденным гриппом и ГПЗ неустановленной этиологии. Основную долю госпитализаций составили беременные в возрасте 25–29 лет (38–40%) и 30–34 года (22–27%) (табл. 2). Беременные с подтвержденным гриппом поступали в стационар достоверно чаще в первые двое суток с момента появления симптомов (45% с подтвержденным гриппом против 30% беременных без гриппа; $p \leq 0,0001$). После пятого дня болезни грипп выявлен лишь в 11% случаев (на первый-второй день заболевания – 45%). У беременных с гриппом наблюдались лихорадка (96%), миалгия (34% против 17% у беременных с ГПЗ неустановленной этиологии; $p \leq 0,0001$) и кашель (71 против 53%; $p \leq 0,0001$). На боль в горле чаще жаловались женщины с неподтвержденным гриппом (70 против 62% в группе больных с подтвержденным гриппом; $p = 0,003$). Продолжительность заболевания и пребывания в стационаре в обеих группах составили в среднем девять и семь дней соответственно. Статистически значимых межгрупповых различий не установлено. Пациентки с хроническими заболеваниями (одно и более) имели подтвержденный грипп достоверно чаще по сравнению с беременными без сопутствующих патологий (16 против 12%; $p = 0,022$). У беременных регистрировали в основном патологию почек (5–7%), сердечно-сосудистые (2–3%) и аутоиммунные (1–3%) заболевания. Грипп диагностировали достоверно чаще у пациенток с аутоиммунными заболеваниями (75 против 47% беременных без аутоиммунной патологии; $p \leq 0,05$).

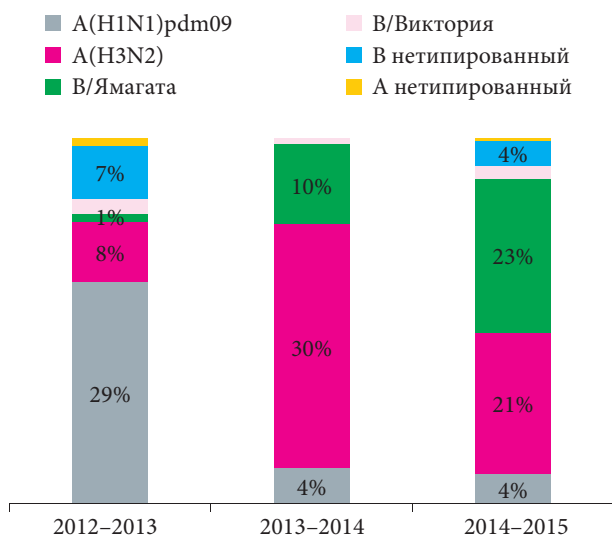


Рис. 2. Долевое участие вирусов гриппа среди беременных в сезонах 2012–2013, 2013–2014, 2014–2015 гг.



Таблица 2. Характеристика беременных с гриппом в зависимости от подтипа вируса гриппа

Показатели	A(H1N1) pdm09 (n = 179, 32%) абс. (%)	A(H3N2) (n = 203, 36%), абс. (%)	B (Ямагата/Виктория/ нетипированный ¹) (n=170, 31%) абс. (%)	Положительные (n = 558) ² , абс. (%)	Отрицательные (n = 604), абс. (%)
Средний возраст, лет	27,6 ± 0,4	28,3 ± 0,4	29,7 ± 0,4	28,9 ± 0,3 ³	27,4 ± 0,4
15–19	5 (3)	7 (3)	5 (3)	17 (3)	28 (5)
20–24	45 (25)	35 (17)	27 (15)	107 (19)	155 (26)
25–29	71 (40)	88 (43)	59 (34)	221 (40)	237 (39)
30–34	42 (23)	45 (22)	42 (24)	131 (24)	120 (20)
35–39	13 (7)	21 (10)	30 (17)	64 (11)	52 (9)
40–45	3 (1)	7 (3)	7 (4)	18 (3)	12 (2)
День госпитализации (от начала появления симптомов заболевания), M ± SD	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	3,2 ± 0,1	2,9 ± 0,1	3,3 ± 0,1
1–2	94 (52)	102 (50)	51 (30)	247 (45) ³	181 (30)
3–4	71 (40)	82 (40)	93 (54)	246 (44)	191 (32)
После 5-го дня	14 (8)	19 (10)	28 (16)	61 (11)	112 (19)
Средняя длительность болезни, дни	8,3 ± 0,2	8,8 ± 0,2	9,3 ± 0,3	8,9 ± 0,2	9,3 ± 0,2
Средняя длительность госпитализации, дни	6,6 ± 0,2	7,0 ± 0,2	7,1 ± 0,3	7,0 ± 0,2	7,1 ± 0,2
Триместр беременности					
Первый (1–13 недель)	52 (29) ³	45 (22) ³	32 (19) ³	132 (23)	150 (25)
Второй (14–26 недель)	71 (40) ³	65 (33) ³	66 (39)	203 (37)	189 (31)
Третий (27–42 недели)	56 (31) ³	93 (46) ³	73 (43) ³	222 (40)	258 (43)
Симптомы					
Лихорадка	171 (96)	196 (97)	167 (97)	534 (96) ³	495 (82)
Головная боль	79 (44)	79 (39)	72 (42)	243 (44)	272 (45)
Недомогание	85 (47)	82 (40)	82 (48)	257 (46)	282 (47)
Боль в мышцах	71 (40)	71 (35)	57 (33)	188 (34) ³	100 (17)
Кашель	132 (74)	132 (65)	122 (71)	391 (71) ³	319 (53)
Боль в горле	84 (47)	184 (91)	115 (67)	347 (62) ³	424 (70)
Одышка	13 (7)	8 (4)	5 (3)	26 (5)	22 (4)
Количество хронических заболеваний					
Нет	153 (85)	169 (83)	152 (88)	467 (86)	538 (89)
Одно и более	26 (15)	33 (16)	20 (12)	91 (16) ³	66 (12)
Хронические состояния					
Сердечно-сосудистые заболевания	10 (6)	6 (2)	3 (2)	19 (3)	14 (2)
Почечные нарушения	12 (7)	18 (9)	9 (5)	42 (7)	33 (5)
Астма	2 (1,2)	3 (1,5)	2 (1)	6 (1)	5 (1)
Цирроз	2 (1,2)	2 (1)	2 (1)	6 (1)	4 (1)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (3)	5 (2,5)	0 (0)	9 (2)	6 (1)
Аутоиммунные заболевания	3 (2)	8 (4)	4 (2)	15 (3) ³	5 (1)
Сопутствующие заболевания ⁴					
Бронхит	25 (14)	86 (42)	70 (41)	181 (33)	169 (28)
Инфекции мочевыводящих путей	14 (8)	53 (26)	25 (15)	92 (17)	96 (16)
Ларингиты, синуситы, отиты	3 (2)	14 (7)	25 (15)	42 (8)	64 (11)
Пневмония	2 (5)	1 (1)	6 (4)	9 (2)	13 (2)
Почечные нарушения	0 (0)	9 (4)	7 (4)	16 (3)	19 (3)
Патология беременности ⁴					
Выкидыш	5 (3)	3 (1)	6 (3)	13 (2)	28 (5)
Роды	15 (8)	24 (12)	23 (13)	62 (11)	74 (12)
Нормальные	13	19	21	51	62
Преждевременные	2	5	2	9	9
Кесарево сечение	5	5	6	16	10
Предыдущая госпитализация за последние 12 месяцев	8 (4,5) ³	65 (32) ³	46 (27) ³	119 (21)	110 (18)
Курение во время беременности	14 (8)	8 (4)	8 (5)	31 (5)	40 (7)
Отказались от курения	53 (30)	45 (22)	52 (31)	152 (27)	161 (27)
Статус вакцинации	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Исход госпитализации	53	45	52	152	161
Нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Смерть	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

¹ 16 пациенток имели грипп В/Виктория и 46 грипп В нетипированный.² Шесть пациенток с гриппом А нетипированный не учитывали при расчетах.³ Различия статистически достоверны.⁴ Ограниченные данные по акушерским показателям в 2012–2013 гг.



Беременные поступали в стационар на разных сроках беременности. Более многочисленную группу составили женщины во втором (31–37%) и третьем (40–43%) триместрах беременности. За весь период исследования в акушерском отделении ИКБ № 1 произошло 136 родов (у 62 женщин с гриппом и у 74 с невыясненной этиологией ГПЗ). Показатели преждевременного прерывания беременности среди них достоверно не различались (16 против 23%; $p = 0,68$), равно как и частота родоразрешений путем кесарева сечения (16 против 10%; $p = 0,45$). Двум беременным (одной с гриппом A(H1N1)pdm09 и одной отрицательной на грипп) потребовалась интенсивная терапия в отделении реанимации в эпидемических сезонах 2012–2013 и 2014–2015 гг.

Характеристика беременных с подтвержденным гриппом в зависимости от подтипа вируса гриппа. За три эпидемических сезона лабораторно подтверждено 558 случаев гриппа у беременных: 203 (37%) – A(H3N2), 179 (32%) – A(H1N1), 170 (31%) – грипп В, шесть (1%) – грипп А. В разных возрастных группах доминировали различные штаммы. Вирус гриппа A(H1N1)pdm09 чаще вызывал заболеваемость у беременных в возрасте 20–24 года (42%), грипп A(H3N2) почти во всех возрастных группах: 15–19 лет, 25–29 лет, 30–34 года и 40–44 года (41, 40, 35 и 54% соответственно), а вирус гриппа В – среди 35–39-летних пациенток (47%) (табл. 2).

Большинство беременных с гриппом А (в целом) поступали на первый-второй день болезни (54 против 30% с гриппом В), больные с подтвержденным гриппом В – на третий-четвертый день (54 против 40% больных гриппом А). Продолжительность госпитализации и заболевания пациенток с гриппом, вызванным различными субтипами, не имела статистически значимых различий. При этом продолжительность госпитализации при неосложненном гриппе составила $6,1 \pm 0,2$ дня, при пневмониях – $9,8 \pm 1,0$ дня.

Беременные с гриппом A(H1N1)pdm09 поступали в стационар в основном на более ранних сроках беременности по сравнению с остальными пациентками: 52 (29%) пациентки в первом и 71 (40%) во втором триместрах. В то же время грипп, вызванный субтипами A(H3N2) и В, регистрировали у женщин во втором (32 и 39% соответственно) и, как правило, в третьем (46 и 43%) триместре. Частота выявления различных субтипов вирусов гриппа в зависимости от триместра беременности статистически достоверна ($p \leq 0,05$).

Жалобы и клинические симптомы, такие как лихорадка, кашель и боль в мышцах, наблюдали у женщин с любым подтипом вируса гриппа. На боль в горле чаще жаловались беременные с гриппом A(H3N2) (91 против 67% с гриппом В и 47% с гриппом A(H1N1)pdm09; $p \leq 0,01$), одышка сопровождала грипп A(H1N1)pdm09 (7 против 4% A(H3N2) и 3% В; $p \leq 0,022$). У пациенток с хроническими болезнями легких, сердца и почек, а также аутоиммунными заболеваниями чаще диагностировали вирусы гриппа A(H1N1) и A(H3N2) по сравнению с гриппом В ($p \leq 0,01$ и $p \leq 0,03$ соответственно). Осложнения в виде бронхитов и инфекции мочевыводящих путей зарегистрированы у беременных при любом вирусе гриппа.

Противовирусная терапия гриппа у беременных. Учитывая риск тяжелого течения, лечение беременных с гриппом противовирусными препаратами необходимо начинать как можно раньше, не дожидаясь лабораторного подтверждения: максимальный терапевтический эффект может быть получен при условии начала терапии в первые 24–48 часов от начала заболевания [14]. Наиболее эффективными препаратами, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения для лечения беременных, являются ингибиторы нейраминидазы (Занамивир®, осельтамивир). При угрозе осложнений реко-

мендуется комбинация этих препаратов с препаратом Виферон® суппозитории ректальные в дозе 500 000 МЕ два раза в день в течение семи – десяти дней [15, 16]. Эффективность противовирусной терапии, включавшей препараты с разным механизмом действия, оценивали в эпидсезоне 2012–2013 гг. Проанализированы 224 истории болезни беременных со среднетяжелой формой гриппа. В первую группу вошли 84 беременные, получавшие комбинированную противовирусную терапию осельтамивиром 75 мг два раза в сутки, курс пять дней и препаратом Виферон® суппозитории ректальные по 500 000 МЕ два раза в сутки в течение семи дней. Вторую группу составили 140 пациенток, принимавших только осельтамивир 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней. В обеих группах пациентки были госпитализированы в первые 48 часов от начала заболевания – 84,9% (первая группа) и 92,4% (вторая группа). Продолжительность периода лихорадки составила $30,9 \pm 2,1$ и $40,3 \pm 2,2$ часа соответственно ($p \leq 0,001$). Частота осложнений, в том числе текущей беременности (выкидыш) у пациенток с угрозой прерывания беременности, была достоверно меньше в первой группе (5,0 против 21,6%; $p \leq 0,01$). В среднем на сутки сократилось пребывание в стационаре: в первой группе – $5,9 \pm 0,2$ дня, во второй – $6,4 \pm 0,2$ дня. Полученные данные свидетельствовали о выраженном положительном терапевтическом эффекте на течение беременности при гриппозной инфекции на фоне применения комбинации препаратов осельтамивир и Виферон®.

Обсуждение

Результаты, полученные в течение трех лет наблюдения, подтверждают многочисленные данные о том, что состояние беременности является фактором риска инфицирования вирусами гриппа с последующим развитием осложнений и необходимости в госпитализации. В предыдущие годы среди госпитализированных



беременных в ИКБ № 1 доля лабораторно подтвержденного гриппа была высокой – 69,1% в 2008–2009 гг., 79,4% – в 2009–2010 гг. и 85,3% – в 2010–2011 гг. [10], что связано прежде всего с появлением и циркуляцией пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09. По нашим данным, среди госпитализированных беременных почти половина (44–47%) имела лабораторно подтвержденный диагноз гриппа. Такие высокие показатели заболеваемости гриппом обусловлены состоянием общей иммуносупрессии беременной. Под влиянием гриппозной инфекции резко снижается сопротивляемость организма, нарушаются функции эндокринной и иммунной систем, что способствует активации латентных заболеваний [1]. Установлено, что относительный риск госпитализации беременных составляет 1,0 за год до беременности по сравнению с 1,7, 2,1 и 5,1 во время первого, второго и третьего триместра беременности соответственно [16]. Наблюдаемые нами женщины были госпитализированы на всех сроках беременности, в основном во втором и третьем триместре. Риск госпитализации беременных при гриппе значительно выше на протяжении всех триместров беременности по сравнению небеременными и беременными с неподтвержденным ГПЗ [11]. В нашем исследовании беременные с гриппом A(H1N1)pdm09 поступали в стационар на более ранних сроках беременности, в то время как грипп A(H3N2) и В регистрировали у женщин во втором и в большинстве случаев в третьем триместре. Подобная закономерность наблюдалась в сезоне 2013–2014 гг., когда преобладал вирус гриппа A(H3N2) [11]. Как известно, риск тяжести течения гриппа увеличивается про-

порционально срокам гестации [1–3], особенно с 21-й по 37–42-ю неделю беременности [5]. Однако мы не обнаружили корреляции между респираторными и акушерскими показателями и сроками гестации у беременных с гриппом, что соответствует данным литературы [17].

Грипп типа А у большинства пациенток начинался резким развитием симптомов, тяжесть которых определяла необходимость госпитализации в первые два дня болезни, что могло свидетельствовать о большей вирулентности вирусов гриппа А, приводящей к быстрому распространению в организме и тяжелому течению заболевания [18]. Отрицательный лабораторный результат на грипп чаще выявляли после пятого дня болезни, что скорее всего связано с элиминацией вируса из респираторного тракта и снижением вирусной нагрузки в образце.

В ранних работах показано, что риск заражения гриппом у беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями составлял 1,06 на 1–7-й неделе гестации и возрастал до 1,23 на 8–13-й неделе беременности по сравнению с небеременными [5].

По нашим данным, женщины с сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями со стороны почек чаще болели гриппом, а аутоиммунные заболевания в 1,6 раза повышали риск развития гриппозной инфекции.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о необходимости ранней госпитализации и терапии в первые двое суток заболевания, выбора адекватной тактики лечения, а также применения превентивных мер, таких как вакцинация для защиты и профилактики гриппа среди беременных.

Высокие показатели заболеваемости гриппом среди беременных в постпандемический период подчеркивают необходимость мониторинга гриппа с целью обеспечения клинко-эпидемиологических данных влияния гриппозной инфекции на здоровье и тяжесть протекания заболевания у беременных.

Полученные данные позволили сделать следующие выводы.

1. Беременные находятся в группе риска инфицирования вирусами гриппа независимо от циркулирующего подтипа.

2. Эпидемические сезоны 2012–2013, 2013–2014 и 2014–2015 гг. характеризовались ежегодной сменой доминирующего подтипа вируса гриппа и высокими показателями заболеваемости среди беременных.

3. Пациентки с хроническими заболеваниями (одно и более) имели подтвержденный грипп достоверно чаще по сравнению с беременными без сопутствующих патологий.

4. У пациенток с хронической патологией легких, сердца и почек, а также с аутоиммунными заболеваниями чаще выявлялись вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) по сравнению с гриппом В.

5. Беременные с гриппом A(H1N1)pdm09 поступали в стационар на более ранних сроках беременности по сравнению с больными гриппом, вызванным подтипами A(H3N2) и В.

6. Комбинированная противовирусная терапия, включающая осельтамивир (Тамифлю®) и рекомбинантный интерферон альфа-2b с комплексом антиоксидантов (Виферон®), сокращает частоту неблагоприятных исходов (прерывание беременности) и улучшает прогноз беременности и заболевания в целом. ☺

Литература

1. Киселев О.И. Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов. СПб.: Росток, 2011.
2. Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J. et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 1. P. 27–35.
3. Киселев О.И. Иммуносупрессия при беременности и грипп // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57. № 6. С. 5–8.



4. Irving W.L., James D.K., Stephenson T. et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study // BJOG. 2000. Vol. 107. № 10. P. 1282–1289.
5. Acs N., Bánhidly F., Puhó E., Czeizel A.E. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2006. Vol. 19. № 3. P. 135–140.
6. Rogers V.L., Sheffield J.S., Roberts S.W. et al. Presentation of seasonal influenza A in pregnancy: 2003–2004 influenza season // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 115. № 5. P. 924–929.
7. Callaghan W.M., Chu S.Y., Jamieson D.J. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998–2005 // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 115. № 5. P. 919–923.
8. Elliott E.J. Pregnancy and pandemic flu // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 50. № 5. P. 691–692.
9. Лана С.Э., Родина Н.Н., Скрипченко Е.М. и др. Эпидемиологическая ситуация по гриппу А/Н1N1 в Забайкальском крае в 2009–2010 годах // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1». Чита, 2010. С. 152–154.
10. Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1)рdm у беременных // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1 (74). С. 66–73.
11. Puig-Barberà J., Tormos A., Trushakova S. et al. The Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN): A new platform to describe the epidemiology of severe influenza // Influenza Other Respir. Viruses. 2015.
12. Puig-Barberà J., Tormos A., Sominina A. et al. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012–2013 Northern hemisphere influenza season // BMC Public Health. 2014.
13. Puig-Barberà J., Natividad-Sancho A., Launay O. et al. 2012–2013 Seasonal influenza vaccine effectiveness against influenza hospitalizations: results from the global influenza hospital surveillance network // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 6. P. e100497.
14. Методические рекомендации № 39 «Грипп: клинико-эпидемиологические особенности в постпандемический период и современные возможности эффективной терапии, включая тяжелые формы». М., 2014.
15. Краснопольский В.И., Федорова М.В., Малиновская В.В. и др. Прогностические критерии и алгоритм интерферонкорректирующей терапии при вирусных и бактериальных инфекциях у беременных и новорожденных. Методические рекомендации. М., 2000.
16. Dodds L., McNeil S.A., Fell D.B. et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women // CMAJ. 2007. Vol. 176. № 4. P. 463–468.
17. Sokolow L.Z., Naleway A.L., Li D.K. et al. Severity of influenza and noninfluenza acute respiratory illness among pregnant women, 2010–2012 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 212. № 2. P. 202.e1–1.
18. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/Н1N1 sw1 в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55. № 4. С. 4–9.

Influenza in Pregnant Women. Results of the 2012–2015 Hospital Surveillance

S.V. Trushakova¹, L.B. Kisteneva¹, I.S. Kruzhkova², T.V. Miryanova², N.R. Revazyana², K.G. Krasnoslobodtsev¹, O.V. Ayukova², Ye.A. Mukasheva¹, Ye.O. Garina¹, E.V. Akselrod¹, M.V. Bazarova², L.V. Kolobukhina¹, A.V. Devyatkin², Ye.I. Burtseva¹

¹ D.I. Ivanosky Institute of Virology of Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya
² Moscow Clinical Hospital № 1 of Infectious Diseases

Contact person: Svetlana Viktorovna Trushakova, s.trushakova@gmail.com

Here, we present clinical and epidemiology data on monitoring influenza infection in pregnant women hospitalized to the Moscow Clinical Hospital № 1 of Infectious Diseases during epidemic seasons 2012–2013, 2013–2014 and 2014–2015.

Objective – to assess clinical and epidemiological characteristics of infections caused by influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B on severity of influenza infection in hospitalized pregnant women.

Material and Methods. Pregnant women with symptoms of acute respiratory virus infection hospitalized to the Moscow Clinical Hospital № 1 of Infectious Diseases in epidemic seasons 2012–2013, 2013–2014 and 2014–2015 were included into the study and examined according to the protocol of the Global Influenza Hospital Surveillance Network.

Results. It was found that 48% out of 1162 pregnant women were diagnosed with influenza infection including A(H1N1)pdm09 (179 (32%) patients), A(H3N2) (203 (36%) patients) and influenza B (170 (31%) patients). Etiology influenza epidemics differed according to particular seasons: A(H1N1) dominated during 2012–2013, A(H3N2) – in 2013–2014 and B/Yamagata – in 2014–2015. Influenza was diagnosed significantly more often in pregnant women with one or more chronic comorbidities.

Conclusions. Influenza viruses infected pregnant women at high frequency and resulted in hospitalization regardless of viral strain. Pregnancy with comorbidities is a marked risk factor for developing influenza infection and subsequent complications. The data obtained underline importance of prophylaxis and treatment of influenza in pregnant women.

Key words: influenza, pregnancy, hospitalization, outcomes of pregnancy in cases of influenza



РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ**
1-3 марта 2017, Санкт-Петербург

(к 90-летию Научно-исследовательского института детских инфекций)

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

1 марта 2017

Актовый день НИИДИ, конференц-зал института (ул. Профессора Попова, 9)

2 и 3 марта 2017

Научная программа, конференц-залы отеля «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное медико-биологическое агентство
Северо-Западное отделение медицинских наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»

Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

Общество с ограниченной ответственностью «Интернешнл Конгресс Сервис»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Междисциплинарные проблемы бактериальных и вирусных инфекций
- Завозные, тропические и паразитарные болезни
- Госпитальные инфекции
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия

- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация инфекционных больных
- Вакцинопрофилактика
- Лабораторная и инструментальная диагностика инфекционных болезней
- Организация медицинской помощи

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Прием тезисов, прием заявок на доклады - до 20 января 2017 г.

Предварительная регистрация - до 20 февраля 2017 г.

Реклама



ОО «Человек и его Здоровье»

+7 (812) 380 3155; 380 3156

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru



ООО «Ай Си Эс»

+7 (812) 380 3153; 380 3154

welcome@congress-ph.ru

www.medicine-congress.ru



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Научно-
исследовательский
институт гриппа,
г. Санкт-Петербург

Этиопатогенетическое лечение гриппа у детей младшего возраста

О.В. Шамшева, В.В. Зарубаев

Адрес для переписки: Ольга Васильевна Шамшева, ch-infection@mail.ru

Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, уменьшает токсическое влияние вируса гриппа В. Применение препарата в остром периоде позволяет снизить выраженность клинических проявлений гриппа у детей.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, производные адамантана, римантадин, ингибиторы нейраминидазы

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются серьезной проблемой здравоохранения всех стран мира. Это обусловлено высокой распространенностью ОРИ верхних отделов дыхательного тракта, на долю которых приходится до 90% всех инфекционных заболеваний. Повышенная заболеваемость наблюдается среди детей от двух до пяти лет жизни, что, как правило, связано с посещением детских учреждений, значительным увеличением числа контактов. Ребенок, посещающий детский сад, в течение первого года может болеть острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) до 10–15 раз,

второго года – пять – семь раз, в дальнейшем – от трех до пяти раз в год. Снижение заболеваемости обусловлено приобретением специфического иммунитета после перенесенных ОРВИ.

Столь высокая заболеваемость ОРВИ в детском возрасте делает эту проблему одной из наиболее актуальных в педиатрии. Повторные заболевания существенно влияют на развитие ребенка и приводят к ослаблению защитных сил организма, способствуют формированию хронических очагов инфекции, вызывают аллергизацию, препятствуют проведению профилактических прививок, отягощают премоурбидный фон и задерживают физическое и психомоторное развитие. Во многих случаях частые ОРВИ

патогенетически связаны с астматическим бронхитом, бронхиальной астмой, хроническим пиелонефритом, полиартритом, хроническими заболеваниями носоглотки и многими другими заболеваниями.

Стабильно высокая заболеваемость респираторными инфекциями обусловлена прежде всего многообразием инфекционных агентов. Известно свыше 200 возбудителей респираторных инфекций, среди которых лидирующие позиции занимают вирусы – более 90% всех случаев заболеваний. С большим количеством возбудителей связано отсутствие средств специфической профилактики и этиотропной терапии, реализация которых осложняется высокой изменчивостью вирусов, а также способностью некоторых из них к латентному персистированию и формированию устойчивости к лекарственным средствам.

К наиболее распространенным возбудителям ОРВИ относятся вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено-, рино-, корона-, бока- и энтеровирусы. Перечис-



ленными агентами, разумеется, не исчерпывается весь спектр возбудителей респираторных заболеваний. Между тем доля в этиологической структуре ОРВИ каждого из них зависит от региона, сезона, возраста и др. В разных регионах в зависимости от эпидемиологической обстановки помимо вирусов гриппа могут доминировать риновирусы, аденовирусы.

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам. Внутренняя часть вируса состоит из полимеразного комплекса, рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус, имеющий сферическую форму, покрыт оболочкой, на которой представлены два вида поверхностных антигенов – гемагглютинин и нейраминидаза. За счет этих образований происходит прикрепление и внедрение вируса внутрь клетки хозяина. Для поверхностных антигенов характерна изменчивость, с чем связано появление новых штаммов вирусов гриппа.

Вирусы гриппа поражают обширные области эпителия слизистой оболочки носа, глотки и трахеи, адсорбируясь на поверхности клеток с помощью соответствующих рецепторов. Они присоединяются к молекулам внутриклеточной адгезии – рецепторам, постоянно экспрессированным на клетках респираторного эпителия. Вирусы имеют разные рецепторы и соответственно могут адсорбироваться только на определенных клетках респираторного тракта, чем обусловлена область поражения. В процессе репродукции вирусов клетки мерцательного респираторного эпителия (где происходит репродукция вирусов) разрушаются и удаляются вместе с продуктами взаимодействия вирусов и клеток и вновь образовавшимися патогенами, находящимися в слизистом секрете. Областью поражения определяется клиническая картина ОРВИ. Среди наиболее частых проявлений – острые ринит и фарингит. Их выраженность

зависит в том числе от вида возбудителя.

Как известно, грипп проявляется двумя основными клиническими симптомами – интоксикацией и поражением дыхательных путей. В тяжелых случаях грипп протекает с выраженным нейротоксикозом, менингоэнцефалическим и геморрагическим синдромами, которые могут привести к летальному исходу.

Гриппу свойственно острое начало заболевания, повышение температуры тела до фебрильной (38–40 °С). На этом фоне возможно развитие судорожного синдрома. Больные предъявляют жалобы на сильную головную боль, озноб, ломоту в мышцах, боль в суставах и глазных яблоках. Симптомы поражения носоглотки при гриппе в отличие от интоксикации и лихорадочной реакции в первые часы обычно выражены нерезко. Респираторный синдром проявляется сухостью слизистых оболочек, першением, саднением в горле, заложенностью носа со скудным слизисто-серозным отделяемым и сухим кашлем. Постепенно кашель усиливается, становясь навязчивым, иногда (у детей старшего возраста) грубым трахеитным, с болью за грудиной. Примерно у трети больных гриппом слизисто-серозное отделяемое из носовых ходов и сухой кашель появляются на третий-четвертый день болезни. Еще в трети случаев названные симптомы беспокоят больных с первых дней заболевания. Иногда они отсутствуют в течение всей болезни. В ряде случаев имеет место диарея с нечастым жидким или разжиженным стулом без патологических примесей, сопровождаемая болями в животе. Под влиянием вирусных токсинов происходит поражение сосудов – повышается их проницаемость, что клинически проявляется развитием геморрагического синдрома с носовыми кровотечениями, геморрагиями на слизистых оболочках и коже, гематурией, геморрагическим отеком легких.

При неосложненном течении гриппа лихорадочный период длится от двух до пяти дней. Более длительная лихорадка может свидетельствовать о развитии осложнений, как специфических, связанных с действием самого вируса, так и обусловленных присоединением бактериальной флоры, чаще стрептококковой или стафилококковой.

У детей клиническая картина гриппа аналогична таковой у взрослых, но имеются некоторые возрастные особенности. У детей чаще наблюдается лихорадка с фебрильными судорогами. В ранние сроки болезни появляются миалгии, беспокоят боли в ногах и спине. У половины больных детей в возрасте до четырех лет наблюдается выраженная сонливость. В период реконвалесценции (не очень частое осложнение) не исключено развитие миозита, сопровождающегося миоглобинурией с нарушением функции почек или без него. Миозит обычно возникает при гриппе В, длится от одного до пяти дней.

Грипп у новорожденных и детей первого года жизни обычно начинается постепенно, с незначительного подъема температуры тела, симптомы гриппозной интоксикации отсутствуют или неярко выражены. Новорожденные отказываются от груди, у них снижается масса тела. Могут иметь место слабо выраженные катаральные явления в виде кашля, заложенности носа, сопения, часто наблюдается повторная рвота. Синдром крупа у детей первого полугодия жизни развивается редко. Сегментарное поражение легких нехарактерно. Несмотря на слабо выраженные начальные клинические проявления, течение гриппа у детей первого года жизни значительно тяжелее из-за частого присоединения бактериальной инфекции и возникновения гнойных осложнений (отит, пневмония и др.). Летальность в три раза выше, чем у детей старшего возраста.

инфекции



У детей в возрасте от года до трех лет грипп протекает особенно тяжело – с выраженной интоксикацией, поражением центральной нервной системы, развитием менингоэнцефалического синдрома. Катаральные явления выражены слабо. Нередко наблюдаются сегментарное поражение легких, синдром крупа и астматический синдром. Из осложнений возможны гнойный отит, синусит, очаговая пневмония.

Для детей характерно также более продолжительное выделение вируса – в течение 10–14 дней (у взрослых обычно четыре – шесть дней).

Сегодня даже при наличии современных методов лабораторной диагностики удается определить лишь около 70% возбудителей острых заболеваний респираторного тракта. Польза от выявления конкретного возбудителя ОРВИ для рутинной клинической практики, за исключением вируса гриппа, незначительна. Данная процедура, во-первых, требует времени, а назначать лечение необходимо с первых проявлений заболевания, во-вторых, мало что меняет в лечебных подходах из-за недостаточности средств этиотропной терапии ОРВИ вирусной этиологии. На практике дифференциальная диагностика проводится с учетом клинической картины заболевания. Ее особенности, характерные для тех или иных вирусов, позволяют предположить потенциального возбудителя.

В настоящее время для лечения ОРВИ доступен широкий спектр лекарственных препаратов патогенетической направленности, активирующих иммунный ответ, обеспечивающих устранение симптомов заболевания, оказывающих общеукрепляющее действие. При этом арсенал специфических средств с прямой противовирусной активностью крайне мал, особенно для детей раннего возраста, и ограничен препаратами, предназначенными только для лечения гриппа.

Несмотря на то что в составе вириона и жизненном цикле вируса гриппа присутствует много уникальных компонентов и стадий, способных служить мишенями для лекарственного вмешательства, лишь два из них используются в клинической практике. Признанными во всем мире противогриппозными препаратами являются химические соединения двух групп – производные адамантана (амантадин и его аналог в России – римантадин) [1], активные в отношении вирусов гриппа А, и ингибиторы вирусной нейраминидазы – осельтамивир (Тамифлю®) и занамивир (Реленза®) [2]. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) разрешены к использованию еще два ингибитора нейраминидазы – перамивир (Рапиваб®) внутривенно [3] и ланинавир (Инавир®) ингаляционно [4]. В России ни перамивир, ни ланинавир не сертифицированы. Известно, что нейраминидазные ингибиторы приводят к многочисленным побочным эффектам, таким как аллергические реакции, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, тошнота [5], а также неврологическим расстройствам [6]. К тому же они имеют высокую стоимость, что ограничивает их применение в большинстве стран мира.

В целом современные фармацевтические препараты, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины, оптимизированы для селективного взаимодействия с определенной мишенью. Однако для противовирусных соединений точная подгонка под определенную мишень приводит к быстрому появлению резистентных штаммов при недостаточной консервативности выбранного рецептора. Так, устойчивость к адамантановым препаратам достигает 90–100% [7]. Процент Тамифлю-устойчивых штаммов еще недавно был невысок. Но с

ноября 2007 по март 2009 г. этот показатель среди вирусов подтипа H1N1 возрос до 100% [8]. И если бы эти вирусы не были вытеснены пандемическими штаммами A(H1N1)pdm09, чувствительными к осельтамивиру, это существенно осложнило бы ситуацию со средствами химиотерапии гриппа.

В 2010 г. были опубликованы данные о новом эффективном препарате нуклеозин, направленном против белка NP вируса гриппа [9]. Несмотря на активность этого соединения в отношении вирусов гриппа подтипов H1N1 и H3N2 в культуре клеток и на животных моделях, пандемические штаммы, появившиеся в 2009 г., также продемонстрировали устойчивость к нему [10].

В тяжелых случаях гриппа в клинической практике применяется рибавирин, эффективный не только против гриппа, но и других РНК-геномных вирусов. Однако из-за высокой токсичности его рекомендуют лишь в далеко зашедших стадиях инфекции, что ограничивает его применение как средства широкомасштабной борьбы с эпидемиями и пандемиями гриппа.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и резистентности к штаммам вируса гриппа А, а также противогриппозной активности препарата Орвирем® в эксперименте как в виде комплексного препарата, так и в виде составляющих – римантадина и альгината натрия.

Материал и методы исследования

Исследования проводили на следующих вирусах:

- вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1);
- вирус гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09;
- вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2);
- вирус гриппа A/mallard/Pennsylvania/10218/84 (H5N2).

Для определения прямой противовирусной активности соединений



Таблица 1. Противовирусные свойства составляющих Орвирема в отношении вирусов гриппа А

Вирус	Показатели активности римантадина			Показатели активности альгината натрия		
	СТD ₅₀ , мкг/мл	EC ₅₀ , мкг/мл	SI	СТD ₅₀ , мкг/мл	EC ₅₀ , мкг/мл	SI
A/Puerto Rico/8/34(H1N1)	34	5	7	> 300	72	4
A/California/07/09(H1N1)pdm09		4	9		17	18
A/Aichi/2/68(H3N2)		2	17		36	9
A/mallard/Pennsylvania/10218/84(H5N2)		1	34		41	7
A/Владивосток/02/09(H1N1)		1,2	28		> 100	3

из исследуемых препаратов готовили серию последовательных разведений от 300 до 3 мкг/мл на среде для культивирования клеток и вносили в культуру клеток за час до инфицирования их вирусами. Культивирование вирусов проводили при температуре 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 48 часов. По окончании срока инкубации культуральную жидкость переносили в лунки планшета для иммунологических реакций, после чего добавляли равный объем 1% куриных эритроцитов в физиологическом растворе.

Уровень репродукции вируса в лунках панели оценивали по реакции гемагглютинации эритроцитов. За титр вируса принимали величину, обратную наибольшему разведению вируса, способному вызвать положительную реакцию гемагглютинации, и выражали в количестве 50% инфекционных доз вируса в 0,2 мл (lg ИД₅₀/0,2 мл).

Для оценки токсичности в опытах на клеточной культуре из исследуемых соединений готовили серию двукратных разведений в концентрации от 300 до 3 мкг/мл на поддерживающей среде Игла МЕМ. Разведения препаратов вносили в лунки планшетов. Клетки инкубировали в течение 48 часов при температуре 37 °С в CO₂ инкубаторе в атмосфере 5% CO₂. Затем проводили микротетразолиевый (МТТ) тест на 96-луночных планшетах. Клетки промывали два раза физиологическим раствором (0,9% NaCl) и добавляли по 100 мкл

Таблица 2. Протективная активность Орвирема на модели экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной у белых мышей вирусом гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

Препарат	Показатели биологической активности	
	пало/заражено	смертность, %
Орвирем®	3/10	33
Тамифлю®	1/10	10
Плацебо	6/10	60

в лунку раствор МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2)-2,5 дифенилтетразолий бромид), в концентрации 0,5 мкг/мл в физиологическом растворе. Планшеты инкубировали в течение часа при температуре 37 °С, после чего жидкость удаляли и добавляли в лунки по 0,1 мл диметилсульфоксида. Оптическую плотность ячеек измеряли на спектрофотометре Victor 2 1440 при длине волны 535 нм. На основании полученных данных рассчитывали СТD₅₀, то есть концентрацию препарата, разрушающую 50% клеток в культуре.

На основании полученных данных для каждого вируса рассчитывали индекс селективности (SI), представляющий отношение СТD₅₀ к EC₅₀.

Опыты *in vivo* проводили на белых беспородных мышах из питомника Рапполово (Ленинградская область). Изучаемые вирусы вводили интраназально под эфирным наркозом в объеме 50 мкл на одну особь. Препараты вводили перорально при помощи желудочного зонда в объеме 200 мкл. Противовирусную ак-

тивность соединений учитывали по снижению смертности мышей в опытных образцах (вирус + препарат) по сравнению с контролем (вирус + плацебо).

Наблюдение за животными осуществляли 14 дней – срок, в течение которого при экспериментальном гриппе отмечается смертность животных. Ежедневно фиксировали смертность животных в контрольных и опытных группах.

На основании полученных показателей смертности в каждой группе рассчитывали процент смертности (M, отношение числа павших за 14 дней животных к общему числу зараженных животных в группе) и индекс защиты (IP, отношение разницы процентов смертности в контрольной и опытной группах к проценту смертности в контрольной группе) по формулам:

$$M = M : Nt,$$

где M – число животных, павших в течение 14 дней после заражения;

$$IP = (M_c - M_e) : M_c \times 100\%,$$

где M_c и M_e – смертность в процентах в контрольной и опытной группах соответственно.

инфекции

**Результаты исследования**

Результаты тестирования противогриппозной активности компонентов Орвирема представлены в табл. 1.

Как видим, изучаемые соединения по-разному влияли на уровень репродукции использованных вирусов. Вирусы гриппа A/Aichi/2/68(H3N2), A/mallard/Pennsylvania/10218/84(H5N2) и A/Владивосток/02/09(H1N1) оказались римантадин-чувствительными (SI 17, 34 и 28 соответственно), тогда как вирусы A/Puerto Rico/8/34(H1N1) и A/California/07/09(H1N1)pdm09 были устойчивы к его противовирусному действию (SI 7 и 9 соответственно). Вирус гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09 в наибольшей степени ингибировался альгинатом натрия (SI 18),

тогда как остальные использованные вирусы продемонстрировали устойчивость к альгинату.

На следующей стадии эксперимента был протестирован комплексный препарат Орвирем® на модели летальной гриппозной пневмонии у мышей. Учитывая, что практически все современные изоляты вируса гриппа римантадин-устойчивы, в работе был использован модельный вирус A/Puerto Rico/8/34(H1N1), также резистентный к римантадину. Данные о протективной активности Орвирема и препарата сравнения Тамифлю® представлены в табл. 2.

Как видим, инфицирование животных вирусом приводило к их гибели, которая к концу эксперимента достигла 60%. Препарат сравнения Тамифлю® снижал про-

цент гибели животных до 10%, что согласуется с данными о чувствительности использованного вируса к осельтамивиру. На фоне применения Орвирема гибель животных уменьшалась на 33%. Видимо, защитное действие препарата обусловлено не только противовирусными свойствами римантадина, но и патогенетическим действием компонентов Орвирема (альгинат натрия) – противотоксическим, иммуностимулирующим, адаптогенным и т.д.

Заключение

Изложенное выше подтверждает актуальность применения препарата Орвирем® для лечения и профилактики гриппа у детей с одного года жизни и старше в условиях напряженной эпидемиологической ситуации. ☺

Литература

1. Scholtissek C., Quack G., Klenk H.D., Webster R.G. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives // *Antiviral Res.* 1998. Vol. 37. № 2. P. 83–95.
2. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006. Vol. 5. № 12. P. 1015–1025.
3. Shetty A.K., Peek L.A. Peramivir for the treatment of influenza // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2012. Vol. 10. № 2. P. 123–143.
4. Vavricka C.J., Li Q., Wu Y. et al. Structural and functional analysis of laninamivir and its octanoate prodrug reveals group specific mechanisms for influenza NA inhibition // *PLoS Pathog.* 2011. Vol. 7. № 10. ID e1002249.
5. Bijl D. Pandemic influenza vaccines and neuraminidase inhibitors: efficacy and side effects // *Int. J. Risk Saf. Med.* 2011. Vol. 23. № 2. P. 65–71.
6. Chung S., Joung Y.S. Oseltamivir (tamiflu) induced depressive episode in a female adolescent // *Psychiatry Investig.* 2010. Vol. 7. № 4. P. 302–304.
7. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood F.S., Jain S., Finelli L. et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 25. P. 2605–2615.
8. WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003–2012 // www.who.int/influenza/human_animal_interface/consulted on 7-6-2012.
9. Kao R.Y., Yang D., Lau L.S. et al. Identification of influenza A nucleoprotein as an antiviral target // *Nat. Biotechnol.* 2010. Vol. 28. № 6. P. 600–605.
10. Su C.Y., Cheng T.J., Lin M.I. et al. High-throughput identification of compounds targeting influenza RNA-dependent RNA polymerase activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. № 45. P. 19151–19156.

Etiopathogenetic Treatment of Influenza in Young Children

O.V. Shamsheva, V.V. Zarubayev

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg*

Contact person: Olga Vasilyevna Shamsheva, ch-infection@mail.ru

Rimantadine bears antiviral activity against influenza A virus, and lowers toxic effects triggered by influenza B virus. Use of this drug at early stage of influenza allows to decrease intensity of clinical manifestations in children.

Key words: acute respiratory infections, children, adamantane derivatives, rimantadine, neuraminidase inhibitors

ОРВИРЕМ®

Полимерное соединение римантадина с альгинатом натрия⁴



При приеме Орвирема температура тела у ребенка нормализуется уже на **1-ые** сутки³



Уже на **2-ые** сутки лечения у детей отмечается исчезновение интоксикации³



Уже на **3-и** сутки исчезают катаральные симптомы у детей³



При приеме Орвирема повышается уровень факторов неспецифической защиты (Ig A)³



Лекарство нового поколения для профилактики и лечения гриппа (ОРВИ) у детей старше 1 года¹⁻⁴



ООО «Алвоген Фарма»
123610, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, ЦМТ,
подъезд 6, офис 1347, тел: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru

Список литературы:

1. Е.А. Дегтярева, Д.Ю. Овсянников и соавтор. «Клиническая эффективность новой формы римантадина у детей «групп риска» тяжелого течения гриппа и острых респираторных заболеваний», Лечащий врач, февраль 2010, №2, www.ivrach.ru, с. 1-5
2. В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева «Грипп и ОРВИ: новые пути решения проблемы у детей от 1 года» Информационное письмо, Педиатрия №4, приложение Consilium Medicum, с.8-10
3. Л.Н. Мазанкова, А.А. Чебуркин «Тактика и стратегия этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей», Вопросы современной педиатрии, 2009, том 8, № 6, с. 126-130
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Орвирем PN000044/01-300811

Для работников здравоохранения



¹ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

² Научно-исследовательский институт гриппа, г. Санкт-Петербург

³ Инфекционная клиническая больница № 1 г. Москвы

Ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа: эффективность в постпандемический период

Е.И. Бурцева¹, Н.В. Бреслав¹, Е.С. Кириллова¹, Л.В. Колобухина¹, А.Г. Прилипов¹, Н.А. Малышев¹, В.В. Зарубаев², А.В. Девяткин³, Д.К. Львов¹

Адрес для переписки: Елена Ивановна Бурцева, elena-burtseva@yandex.ru

В статье приведены данные отечественных и зарубежных исследований эффективности препаратов с антинейраминидазной активностью в лечении и профилактике гриппозной инфекции в постпандемический период. Представлены новые и перспективные лекарственные средства, в том числе отечественный препарат Номидес. Дана характеристика циркулирующих штаммов вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B, в частности штаммов, выделенных в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» в период 2009–2016 гг.

Ключевые слова: вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B, осельтамивир, занамивир, перамивир, ланинамивир, эффективность, резистентность

В структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) грипп занимает ведущее место по показателям тяжелых форм клинического течения, госпитализации, развития осложнений и летальности в период как эпидемий, так и пандемий [1–3].

С появлением и быстрым распространением в 2009 г. нового вируса гриппа A(H1N1)pdm09

изменилась структура циркулирующих штаммов, а также их долевое участие в последующих эпидемических сезонах [4, 5]. В странах Северного полушария в сезонах 2009–2010, 2010–2011, 2012–2013 и 2015–2016 гг. доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09. Следует отметить, что вирус гриппа A(H1N1)pdm09 низкокочувствителен к препаратам адамантанового ряда (риманта-

дину и амантадину). Вирус гриппа A(H3N2) не циркулировал только в сезоне 2009–2010 гг. и проявлял максимальную активность в сезонах 2011–2012 и 2014–2015 гг. Вирус гриппа B наблюдался в период всех семи сезонов и значительную долю в структуре циркулирующих вирусов гриппа занимал в сезонах 2014–2015 и 2015–2016 гг.

Деятельность экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагает, в частности, мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов к применяемым на практике препаратам, оценку их эффективности в лечении и профилактике, а также разработку и внедрение новых форм. Названные направления имеют значение для диверсификации запасов противовирусных препаратов во избежание появления резистентных к ним штаммов и закрепления последних в популяции циркулирующих вирусов гриппа.

В настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются референтными и рекомендо-



ны ВОЗ для лечения и профилактики гриппозной инфекции, обусловленной сезонными вирусами гриппа и новым вирусом гриппа с пандемическим потенциалом. Ингибиторы нейраминидазы эффективны также в отношении высокопатогенных вирусов гриппа птиц А(Н5N1), А(Н7N9) и А(Н5N6), случаи инфицирования которыми в последнее время зарегистрированы среди людей [6, 7].

Разработка данной группы препаратов относится к целевым достижениям ученых, которые использовали современные данные о структуре и свойствах одного из поверхностных белков вируса гриппа – нейраминидазы, выполняющей роль и антигена, и фермента [8]. Препараты с антинейраминидазной активностью имитируют структуру натуральных субстратов каталитического сайта нейраминидазы, привлекая вирус к большему взаимодействию. Это не позволяет нейраминидазе действовать в роли фермента для высвобождения из конгломерата на поверхности клетки-хозяина новых поколений вируса, в результате чего предотвращается их распространение на восприимчивые клетки.

Первые официальные сообщения о новых препаратах с антинейраминидазной активностью появились в 1993 г. (занамивир) и 1997 г. (осельтамивир). Практическое применение препаратов началось в 1999 г. При этом осельтамивир быстро завоевал позиции препарата выбора в лечении гриппозной инфекции в период эпидемий и создании резерва на случай пандемии [6]. Причиной тому в определенной степени послужила высокая частота резистентных к римантадину и амантадину штаммов высокопатогенного вируса гриппа птиц А(Н5N1), инфицировавших людей в период 2003–2004 гг. С появлением в 2007 г. резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа А(Н1N1) эксперты ВОЗ изменили рекоменда-

ции в отношении подготовки к пандемии, дополнив перечень используемых препаратов занамивиром.

В России с 2001 г. осельтамивир (Тамифлю®) разрешен для лечения детей с одного года, для профилактики гриппа – с 12 лет. В 2005 г. показания к применению были расширены и препарат рекомендовали для лечения и профилактики детей с одного года. В 2007 г. разрешили применение занамивира (Реленза®) у детей с пяти лет и взрослых без ограничения возраста.

К настоящему моменту накоплен огромный практический опыт использования осельтамивира и занамивира в лечении и профилактике гриппозной инфекции как в России, так и за рубежом. Кроме того, в ряде клинических исследований подтверждена высокая эффективность данных препаратов [9, 10]. В частности, С. J. Heneghan и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ данных об эффективности антинейраминидазных препаратов, в том числе в отношении показателей смертности и риска развития побочных реакций [11].

Показано, что осельтамивир сокращает длительность клинических симптомов у взрослых на 16,8 часа (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 8,4–25,1), занамивир – на 14,4 часа (ДИ 9,6–19,2). Оба препарата продемонстрировали эффективность при лечении пневмонии (разность рисков (РР) 1,0%; ДИ 0,2–1,5 и РР 0,3%; ДИ 0,1–0,4 соответственно). Профилактическое применение препаратов повышало риск возникновения тошноты у 3,7% взрослых, рвоты – у 4,6% взрослых и 5,3% детей. Профилактика осельтамивиrom и занамивиrom снижала риск развития клинических симптомов гриппозной инфекции у отдельных лиц (РР 3,1%; ДИ 1,8–3,9 и РР 1,98%; ДИ 1,0–2,5 соответственно) и в семьях (РР 13,6%; ДИ 9,5–15,5 и РР 14,8%; ДИ 12,2–16,6 соответственно). Во время и после лечения осельтамивиrom имели место психические рас-

стройства (РР 1,06%; ДИ 0,07–2,8) и во время лечения головные боли (РР 3,2%; ДИ 0,9–5,8). Результаты 30 исследований показали зависимость частоты летальных исходов от времени начала приема препарата и снижение риска летальных исходов у пациентов, инфицированных пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09. Авторы также указали, что, решая вопрос об использовании осельтамивира и занамивира, следует обосновывать необходимость их назначения и учитывать потенциальный риск развития побочных эффектов.

S. G. Muthuri и соавт. провели метаанализ исследований эффективности ингибиторов нейраминидазы у пациентов с пневмониями, этиологически связанными с вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09 [12]. Авторы проанализировали индивидуальные данные 20 634 пациентов, у которых был диагностирован грипп, вызванный вирусом А(Н1N1)pdm09 (лабораторно подтвержден у 20 021 пациента, клинически – у 613). Рентгенологическое подтверждение пневмонии было также обязательным критерием включения пациентов в анализ. Исследователи установили, что раннее назначение антинейраминидазных препаратов не снижало риск развития вирусной пневмонии, но достоверно сокращало частоту случаев подключения больных к искусственной вентиляции легких и летальных исходов.

Проблема гриппа у беременных особенно остро возникла с появлением и распространением пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в 2009 г. Многими исследователями было показано, что риск развития тяжелых форм заболеваний и осложнений у беременных, особенно в III триместре, в 13 раз выше, чем у небеременных. Зарегистрирован рост показателей госпитализации и летальных исходов (до 17%), преждевременных родов (в три раза) и перинатальной смертности (в пять раз) [13–16].

инфекции



Препараты с антинейраминидазной активностью являются препаратами выбора при лечении гриппозной инфекции у беременных. А.В. Веау и соавт. оценивали безопасность осельтамивира у 337 беременных и 674 небеременных женщин с гриппозной инфекцией. Достоверных различий по таким показателям, как самопроизвольный аборт (относительный риск (ОР) 1,52; 95% ДИ 0,80–2,91), преждевременные роды (ОР 0,64; 95% ДИ 0,31–1,27) и патология плода (ОР 0,62; 95% ДИ 0,23–1,54), не выявлено [17].

В 2014 г. российской компанией АО «Фармасинтез» было проведено открытое рандомизированное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес (АО «Фармасинтез») и Тамифлю® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) с участием 28 добровольцев. Номидес – воспроизведенный лекарственный препарат, содержащий, как и Тамифлю®, активное действующее вещество осельтамивир. Эти препараты различаются только составом вспомогательных веществ. Результаты исследований показали сравнимую фармакокинетику (индивидуальные и групповые профили) обоих препаратов. Были получены близкие значения биодоступности, а также биоэквивалентности. Переносимость препаратов полностью соответствовала профилю безопасности лекарственного вещества. Нежелательных явлений не зафиксировано.

Согласно национальному стандарту Российской Федерации ГОСТР 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», методическим указаниям Минздравсоцразвития России «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» (2004 г.) и Руководству по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» 2013 г., для регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации достаточно положительного клинического иссле-

дования фармакокинетических свойств и биоэквивалентности нового препарата, аналога референтного. Полученные результаты позволили АО «Фармасинтез» 14 марта 2016 г. зарегистрировать Номидес в России как лекарственный препарат для медицинского применения. Номидес рекомендован для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей с трех лет. Удобная форма выпуска (капсулы) и разные дозы (30, 45 и 75 мг) обеспечивают адекватные режимы дозирования в различных возрастных группах.

Одним из направлений в разработке новых противогриппозных препаратов является изучение эффективности инъекционных форм, в частности занамивира и перамивира. Такие формы имеют особое значение для пациентов, испытывающих затруднения (желудочный стаз, мальабсорбция, наличие рвоты, бронхоспазм) при использовании пероральных или ингаляционных форм.

В настоящее время эффективность и безопасность внутривенной формы занамивира проходят клинические испытания у госпитализированных взрослых и детей с тяжелыми формами гриппозной инфекции. Предварительные результаты опубликованы на сайте GSK Clinical Study Register: II фаза (NA113678) и III фаза (NA114373). Однако уже установлено, что по эффективности внутривенная форма занамивира не превосходит осельтамивир.

Перамивир – противогриппозный препарат, избирательно ингибирующий нейраминидазу вирусов гриппа человека, а также потенциально активный в отношении нейраминидазы высокопатогенного вируса гриппа птиц А(Н5N1). Химическая структура перамивира позволяет взаимодействовать с нейраминидазой вируса гриппа с большим родством, чем осельтамивир. В лабораторных исследованиях у перамивира регистрировались меньшие значения ингибирующих концентраций по сравнению

с другими ингибиторами нейраминидазы [18–20].

Результаты изучения эффективности перамивира в плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых, как входящих, так и не входящих в группы риска, продемонстрировали, что введение препарата в дозах 300/600 мг/сут в течение одного – пяти дней значительно сокращает длительность клинических симптомов по сравнению с группой контроля. Средняя продолжительность клинических симптомов составила 68,6 часа (90% ДИ 30,0–82,7), у принимавших 300 мг/сут – 114,4 часа (90% ДИ 40,2–253,3), у получавших 600 мг/сут – 42,3 часа (90% ДИ 30,0–82,7). Побочные реакции зарегистрированы у 33,3% пациентов. Какие-либо серьезные клинические симптомы отсутствовали. При измерении концентрации препарата в крови не выявлено признаков его накопления и задержки выведения.

Т. Никита и соавт. изучали эффективность перамивира у 223 детей в возрасте до 18 лет. Средняя продолжительность лихорадки составила один день. Этот показатель существенно отличался от аналогичного показателя в группе сравнения – два дня на фоне применения занамивира ($p = 0,02420$). Побочных реакций не зарегистрировано, что позволило рекомендовать перамивир для использования в педиатрической практике [21]. Убедительные данные о безопасности препарата, в том числе у беременных и госпитализированных пациентов с тяжелыми формами гриппа, получавших постоянную заместительную почечную терапию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию, позволили начать его практическое применение в Японии в 2010 г. (Rapicta), а затем в США и Южной Корее [22].

Ланинамивир (R-125489, или CS-8958) – одна из последних удачных разработок японских ученых, занимающихся поиском новых препаратов с антинейраминидазной активностью. Ла-



нинамивир в отличие от представленных в настоящем обзоре препаратов обладает продолжительным действием: его однократное интраназальное введение на курс лечения подтверждено результатами клинических исследований в 2008–2009 гг. [23–25]. Эффективность ланинамивира сравнима с таковой других препаратов с антинейраминидазной активностью. Однако одним из его преимуществ является снижение риска инфицирования контактирующих лиц при прерывании или недостаточности курса других препаратов на фоне длительно протекающей инфекции, особенно вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09. Ланинамивир (инавир), в настоящее время производимый компанией Daiichi Sankyo Co., Ltd (Tokyo), в Японии разрешен для лечения с 2010 г., для профилактики – с 2012 г. Эффективность препаратов с антинейраминидазной активностью напрямую зависит от чувствительности к ним циркулирующих штаммов вирусов гриппа. Резистентность штаммов может быть «приобретена» вирусами гриппа как на фоне проводимой терапии (клиническая), так и в период циркуляции в течение определенного периода времени с закреплением свойств в популяции (генотипическая и фенотипическая) [26]. Важными факторами, предупреждающими риск формирования резистентных штаммов, могут служить раннее назначение

препаратов и адекватные терапевтические дозы.

В рамках международного сотрудничества с ВОЗ с 2009 г. Национальным центром по гриппу, функционирующим на базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, было протестировано 499 штаммов вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В. Только два штамма (0,4%) вируса гриппа A(H1N1)pdm09 проявили низкую активность к осельтамивиру. Один из них был выявлен у пациента с летальной пневмонией.

Аналогичные результаты получены и исследователями из США, Европы, Японии. В частности, Е. Takashita и соавт. проанализировали данные международного мониторинга о чувствительности штаммов вирусов гриппа эпидемического сезона 2013–2014 гг. к осельтамивиру, занамивиру, перамивиру и ланинамивиру [27]. Только 172 (2,0%) из 10 641 изученных штаммов продемонстрировали существенное снижение ингибирования к одному из препаратов (чаще к осельтамивиру) и 0,3% – умеренное снижение. Определены и специфические замены аминокислот в нейраминидазах вирусов гриппа, ответственных за резистентность: A(H1N1)pdm09 – H275Y, A(H3N2) – E119V, линия В/Виктория – E117G и линия В/Ямагата – H273Y. Необходимо также учитывать, что осельтамивир и перамивир часто

имеют одновременное снижение ингибирующей активности у одного и того же штамма в отличие от занамивира и ланинамивира, что позволяет применять последние в случае формирования резистентных штаммов на фоне проводимой терапии. Описана вспышка, вызванная резистентными к осельтамивиру штаммами вируса гриппа A(H1N1)pdm09, на о. Хоккайдо и их «занос» в Китай. Данные подтверждены результатами генетических исследований.

В 2014–2015 гг. частота штаммов вирусов гриппа с пониженной чувствительностью к препаратам с антинейраминидазной активностью была низкой – 1,9%, в 2015–2016 гг. – около 1,0%. Большинство штаммов были выделены у больных, получавших курс лечения осельтамивиром, или пациентов с иммунодепрессивными состояниями [28, 29].

Таким образом, учитывая низкую частоту штаммов с пониженной чувствительностью к препаратам с антинейраминидазной активностью, можно утверждать, что они остаются препаратами выбора в лечении и профилактике гриппозной инфекции. К практическому применению рекомендованы новые препараты, а также их формы. В 2016 г. в России зарегистрирован отечественный препарат с антинейраминидазной активностью – Номидес, активным веществом которого является осельтамивир. ☺

инфекции

Литература

1. Monto A.S., Iacuzio A., LaMontagne J.R. Pandemic influenza: confronting of Re-emerging threat // *J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 176. Suppl. 1. P. 1–90.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza – United States, 1976–2007 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010. Vol. 59. № 33. P. 1057–1062.
3. Smith S.M., Gums J.G. Antivirals for influenza: strategies for use in pediatrics // *Paediatr. Drugs.* 2010. Vol. 12. № 5. P. 285–299.
4. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ № 2452 от 24.05.2009) первого штамма A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)swl, подобного свиному вирусу A(H1N1), от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // *Вопросы вирусологии.* 2009. Т. 54. № 5. С. 10–14.
5. Anna S., Burtseva E., Erokin M. et al. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012 // *Am. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 9. № 3. P. 77–93.
6. Hayden F., Aoki F. Influenza neuraminidase inhibitors / V.L. Yu (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines.* ESun Technologies, LLC, Pittsburgh, PA, 2005. P. 773–789.
7. Zoonotic influenza viruses: antigenic and genetic characteristics and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness // www.who.int/wer/2016/wer9111.pdf?ua=1.



8. Colman P.M., Varghese J.N., Laver W.G. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase // *Nature*. 1983. Vol. 303. № 5912. P. 41–44.
9. Бурцева Е.И., Иванова В.Т., Беляев А.Л. и др. Вклад НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского в надзор за циркуляцией вирусов гриппа при эпидемиях и пандемии 2009 г. в России // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011. № 5. С. 24–28.
10. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Галегов Г.А. и др. Чувствительность эпидемических и пандемических штаммов вирусов гриппа к занамивиру (Релензе™) в опытах in vitro // *Вопросы вирусологии*. 2010. Т. 55. № 6. С. 10–14.
11. Heneghan C.J., Onakpoya I., Jones M.A. et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data // *Health Technol. Assess.* 2016. Vol. 20. № 42. P. 1–242.
12. Muthuri S.G., Venkatesan S., Myles P.R. et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis // *Influenza Other Respir. Viruses*. 2016. Vol. 10. № 3. P. 192–204.
13. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada // *JAMA*. 2009. Vol. 302. № 17. P. 1872–1879.
14. Elliott E. Pregnancy and pandemic flu // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 50. № 5. P. 691–692.
15. Киселев О.И. Иммуносупрессия при беременности и грипп // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57. № 6. С. 5–8.
16. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под ред. О.И. Киселева. СПб.: НП-Принт, 2014.
17. Beau A.B., Hurault-Delarue C., Vial T. et al. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database // *BJOG*. 2014. Vol. 121. № 7. P. 895–900.
18. Burch J., Corbett M., Stock C. et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2009. Vol. 9. № 9. P. 537–545.
19. Mishin V.P., Hayden F.G., Gubareva L.V. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Vol. 49. № 11. P. 4515–4520.
20. Wester A., Shetty A.K. Peramivir injection in the treatment of acute influenza: a review of the literature // *Infect. Drug Resist.* 2016. Vol. 9. P. 201–214.
21. Hikita T., Hikita H., Hikita F. et al. Clinical effectiveness of peramivir in comparison with other neuraminidase inhibitors in pediatric influenza patients // *Int. J. Pediatr.* 2012. ID 834181.
22. Kohno S., Kida H., Mizuguchi M. et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55. № 6. P. 2803–2812.
23. Ishizuka H., Yoshida S., Okabe H., Yoshihara K. Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. № 11. P. 1319–1329.
24. Yamashita M. Laninamivir and its prodrug, CS-8958: long-acting neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza // *Antivir. Chem. Chemother.* 2010. Vol. 21. № 2. P. 71–84.
25. Sugaya N., Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. № 6. P. 2575–2582.
26. Nitsch-Osuch A., Brydak L.B. Treatment and prophylaxis of influenza and the problem of resistance to neuraminidase inhibitors // *Postepy Hig. Med. Dosw.* (Online). 2015. Vol. 69. P. 1087–1095.
27. Takashita E., Meijer A., Lackenby A. et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013–2014 // *Antiviral Res.* 2015. Vol. 117. P. 27–38.
28. Review of the 2014–2015 influenza season in the northern hemisphere // www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf.
29. flunewseurope.org.

Influenza Virus Neuraminidase Inhibitors: Efficacy during Post-Pandemics Period

Ye.I. Burtseva¹, N.V. Breslav¹, Ye.S. Kirillova¹, L.V. Kolobukhina¹, A.G. Prilipov¹, N.A. Malyshev¹, V.V. Zarubayev², A.V. Devyatkin³, D.K. Lvov¹

¹ D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya

² Research Institute of Influenza, St. Petersburg

³ Moscow Clinical Hospital № 1 of Infectious Diseases

Contact person: Yelena Ivanovna Burtseva, elena-burtseva@yandex.ru

The data examining efficacy for drugs with anti-neuraminidase activity in treatment and prevention of influenza infection during post-pandemics period published in Russia and abroad are presented in the paper. New promising drugs including domestic Nomides are discussed. Circulating influenza virus strains A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, particularly those isolated within 2009–2016 at the D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology.

Key words: influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B, oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir, efficacy, resistance

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2017 ГОД

Первое полугодие

3 февраля

VIII Научно-практическая конференция
**«Грипп и другие респираторные инфекции: профилактика,
диагностика и лечение» с симпозиумом
«Бронхолегочные осложнения гриппа и ОРВИ»**

10 февраля

VIII Научно-практическая конференция
**«Рациональная фармакотерапия в практике терапевта»
с симпозиумом «Болезни органов дыхания»**

7 апреля

IV Научно-практическая конференция
«Традиции и достижения российской педиатрии»

21 апреля

IX Научно-практическая конференция
**«Актуальные вопросы неврологии» с симпозиумами
«Нейропротекция при заболеваниях ЦНС» и
«Профилактика и лечение клещевого энцефалита»**

27–28 апреля

X Юбилейная междисциплинарная
научно-практическая конференция
**«Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье:
клинико-лабораторная диагностика и терапия» с симпозиумами
«Заболевания шейки матки» и «Мужское здоровье»**

Май

Всероссийская конференция с международным участием
**«Окислительный стресс и окислительно-восстановительное
равновесие в экологии человека и медицине»**

3 июня

IV Международная конференция
по патологии надпочечников «Adrenal day»
**«Гормонально-активные опухоли надпочечников (феохромо-
цитомы, альдостеромы, синдром Кушинга, инциденталомы)»
с сателлитным симпозиумом по сахарному диабету**

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.TERRAMEDICA.SPB.RU



Течение инфекции мочевой системы у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции

О.Л. Чугунова

Адрес для переписки: Ольга Леонидовна Чугунова, ol_chugunova@mail.ru

Одна из актуальных проблем педиатрии – инфекции мочевой системы у детей первых трех лет жизни, протекающие на фоне острой респираторной вирусной инфекции. В статье рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, особенности клинической картины заболевания в возрастном аспекте, иммунного ответа, способы ранней диагностики и тактика лечения.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, острая респираторная вирусная инфекция, интерферон альфа-2b, иммунный ответ, Генферон Лайт, дети раннего возраста

Введение

В структуре заболеваемости пациентов детского возраста инфекция мочевой системы (ИМС) занимает второе место после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). У детей первых трех лет жизни ИМС встречается чаще, чем острая респираторная инфекция [1–4]. Актуальность проблемы развития ИМС на фоне ОРВИ обусловлена высокой

распространенностью и риском тяжелых осложнений органов мочевой системы (ОМС) – вплоть до хронической почечной недостаточности (ХПН), а также сложностью разработки специфической противовирусной терапии у детей, что связано с этиологической гетерогенностью, высокой контагиозностью возбудителей и изменчивостью антигенных свойств вирусов [5–8].

ОРВИ у детей раннего возраста способствует напряженности иммунного ответа и провоцирует наложение бактериальной инфекции, в том числе с развитием пиелонефрита и инфекции дистальных отделов мочевой системы.

Особенности иммунного ответа у детей до трех лет

Сниженные показатели иммунного ответа у детей грудного возраста считаются приспособительным защитным механизмом от слишком бурных цитокиновых реакций. Часть пассивной защиты обеспечивается посредством иммуноглобулинов, содержащихся в грудном молоке. Однако этого бывает недостаточно для защиты от инфекций.

В процессе становления иммунитета у детей грудного возраста выделяют два критических периода. Первый – период новорожденности – до 29 дней жизни, когда организм ребенка защищен



только материнскими антителами, полученными через плаценту и с грудным молоком [9, 10]. Чувствительность новорожденного к бактериальным и вирусным инфекциям в этот период очень высока. Особую группу риска среди новорожденных составляют недоношенные [11]. Второй период – четыре – шесть месяцев жизни. Он характеризуется утратой полученных от матери антител, слабым синтезом иммуноглобулина (Ig) М. Недостаточность местной защиты слизистых оболочек связана с более поздним накоплением секреторного IgА. Как следствие, чувствительность ко многим воздушно-капельным и кишечным инфекциям очень высокая.

В период новорожденности присутствует как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [12]. Первый характеризуется сниженной продукцией интерферона (ИФН), выработкой несостоятельного, раннего ИФН-альфа, склонностью к незавершенному фагоцитозу, слабой реакцией на бактериальные антигены, второй – избыточным уровнем супрессорных Т-клеток, низкой цитотоксической активностью CD8⁺-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток), сниженным количеством плазматических клеток при нормальном содержании В-лимфоцитов (клеточное звено), отсроченным синтезом антител, циркулирующей материнских IgG – до шести месяцев, недостаточностью IgА-синтезирующих плазматических клеток (гуморальное звено). Особенности иммунитета у детей грудного возраста считаются

восстановление уровня IgM, синтез собственного IgG только к шести месяцам, повышенное соотношение CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, относительная незрелость Т-клеток, низкая способность к формированию клеток памяти, относительный дефицит IgА.

Третий критический период становления иммунитета у детей приходится на второй год жизни, когда значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром. Иммунная система функционирует полноценно, активируется функция лимфоцитов, появляется значительное количество IgG, начинает формироваться собственный долговременный иммунитет. Однако по-прежнему сохраняется дефицит местных защитных факторов. Доказательством тому служит высокая восприимчивость к бактериальным и вирусным возбудителям [13].

Таким образом, у детей раннего возраста ослаблены все основные механизмы неспецифической защиты организма от патогенных бактерий и вирусов, чем объясняется высокая чувствительность к бактериальным и вирусным инфекциям с развитием тяжелого инфекционного заболевания, осложнений и генерализацией инфекции.

ИМС: определение, классификация

Под термином «инфекция мочевой системы» понимаются инфицированность и воспалительные изменения любых отделов мочевой системы без специального указания на ее уровень (мочевыделительный тракт или почечная паренхима) [14].

В настоящее время единой классификации ИМС не существует. Это объясняется различными подходами к систематизации: осложненная или неосложненная инфекция, персистенция инфекции или реинфекция, симптоматическая или асимптоматическая (рисунок) [6].

Сохраняющаяся бактериурия, как правило, результат неадекватно пролеченной инфекции. Наиболее частая причина этого – устойчивость микробов к применяемому препарату.

Персистенция бактерий или реинфекция – инфекции, выявленные после задокументированных отрицательных посевов мочи. Реинфекция в отличие от персистенции вызывается другим микроорганизмом. Персистенция обычно встречается у детей с анатомическими нарушениями мочевой системы.

За рубежом также распространена классификация J. Winberg (1987) [15, 16], согласно которой ИМС подразделяют в зависимости:

- 1) от уровня поражения:
 - ✓ инфекция верхних мочевых путей (пиелонефрит);
 - ✓ инфекция нижних мочевых путей (цистит, уретрит);
- 2) клинических проявлений:
 - ✓ симптоматическая;
 - ✓ бессимптомная (изолированная бактериурия);
- 3) наличия факторов, осложняющих течение и способствующих рецидивированию ИМС:
 - ✓ осложненная;
 - ✓ неосложненная;
- 4) течения:
 - ✓ острая;
 - ✓ хроническая;

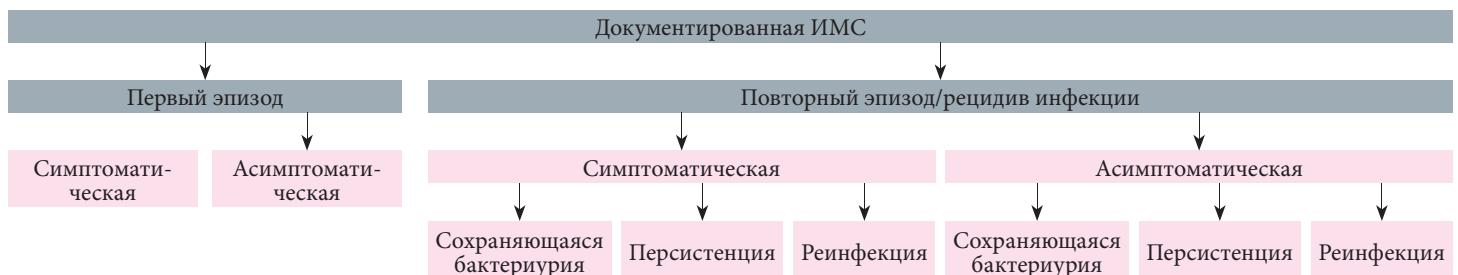


Рисунок. Классификация ИМС



- а) редко рецидивирующая;
- б) часто рецидивирующая;
- в) непрерывно рецидивирующая.

Эпидемиология

Инфекция мочевой системы, объединяющая пиелонефрит, цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию, – наиболее частая из всех нефропатий в детском возрасте [12, 14, 17]. Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости среди детей. По данным Росстата, в последние десять лет распространенность нефропатий среди детей до 14 лет увеличилась в 1,6 раза, подростков – в два раза [18].

ИМС занимают ведущее место в структуре заболеваний детского возраста и составляют 18 случаев на тысячу детского населения [14]. Малосимптомность и неспецифичность клинических проявлений заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей первых трех лет жизни затрудняют раннюю диагностику. В результате адекватная терапевтическая коррекция запаздывает и процесс переходит в хронический [19–21]. Развитие патологии ОМС у детей раннего возраста обусловлено морфофункциональной незрелостью почек, особенно при наличии обструктивных уропатий, инфекции, гипоксических состояний, реанимационных мероприятий в анамнезе [14, 22].

Этиология и патогенез

Бактерии, грибы, вирусы и оппортунистическая флора могут быть этиологическими факторами развития ИМС. Наиболее частыми возбудителями считаются представители семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *Escherichia coli* – обнаруживается примерно в половине случаев (от 41,3 до 83,3% в зависимости от региона) [23]. Затяжное и рецидивирующее течение пиелонефрита может быть связано с воздействием микоплазм, хламидий, грибов рода *Candida*. У детей раннего возраста пиелонефрит развивается, как прави-

Инфекция мочевой системы, объединяющая пиелонефрит, цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию, – наиболее частая из всех нефропатий в детском возрасте. Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости среди детей. Так, по данным Росстата, в последние десять лет распространенность нефропатий среди детей до 14 лет увеличилась в 1,6 раза, подростков – в два раза. ИМС занимают ведущее место в структуре заболеваний детского возраста и составляют 18 случаев на тысячу детского населения

ло, при нарушении уродинамики или нестабильности цитомембран.

Особенности макроорганизма также определяют высокий риск инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы. Прежде всего это наличие малых или больших врожденных аномалий органов мочевой системы и нарушение уродинамики. Установлено, что в 90,3% случаев в основе развития пиелонефрита лежат морфологические аномалии развития мочевого тракта [14, 24]. В развитии острого цистита и пиелонефрита также доказана роль вирусов. Они провоцируют обострение воспалительного процесса в органах мочевой системы с последующей бактериальной инвазией. Сказанное позволяет выделить основные причины этиологической значимости вирусов в развитии ИМС у детей [25]:

- особенности созревания иммунной системы ребенка (достигает уровня развития взрослого человека к 10–12 годам);
 - высокая контагиозность вирусных инфекций;
 - нестойкий иммунитет к ряду возбудителей;
 - разнообразие вирусных сероваров;
 - подавляющее действие ряда вирусов на продукцию интерферонов посредством блокирования интерфероновых рецепторов.
- Основной способ передачи вирусов – воздушно-капельный. В меньшей степени они переда-

ются контактно-бытовым путем, в частности через грязные руки. Наиболее характерным для детского возраста является восходящий путь проникновения инфекции в мочевую систему. Гематогенное инфицирование свойственно новорожденным и детям первых месяцев жизни со сниженным иммунитетом. Убедительных данных о наличии лимфогенного пути передачи инфекции пока не получено.

Важным фактором, способствующим развитию ИМС, считается периуретральная колонизация. Микроорганизмы могут проникать в мочевой пузырь, минуя уретру, – транслокация из кишечника [6].

Однако решающее значение в развитии микробно-воспалительного процесса в почках имеют нарушения уродинамики [26–28].

Клиническая картина

Как уже отмечалось, наиболее часто пиелонефрит у детей раннего возраста протекает латентно, без явных клинических проявлений или малосимптомно, что приводит к поздней диагностике – вплоть до развития ХПН [14, 17, 29, 30].

У большинства новорожденных с ИМС доминируют неспецифические признаки: симптомы интоксикации, субфебрилитет, слабое сосание, недостаточная прибавка массы тела, дисфункция кишечника. У детей до пяти лет с ИМС отмечаются отсутствие



аппетита, рвота, диспепсические расстройства, боли в животе без определенной локализации и т.д. [6, 14].

Латентное течение пиелонефрита во многом объясняется снижением иммунных сил. В раннем детском возрасте часто наблюдается генерализация инфекции. Быстрая и значительная деструкция ткани у новорожденных является следствием даже остро го воспалительного пиелонефритического процесса.

Диагностика

К основным лабораторным анализам, подтверждающим течение пиелонефрита, относятся:

- общий анализ мочи. Обычно выявляются лейкоциты от 15–20 (что более характерно для патологии дистальных отделов мочевой системы) до сплошь все поля зрения (чаще встречается при пиелонефрите), бактерии, отмечается нейтральная или щелочная реакция мочи, ее мутность, наличие солей, умеренное количество белка – от следового до 0,06 г/л (однако при пороках развития почек, наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса протеинурия может быть более выраженной);
- клинический анализ крови, результатами которого подтверждается воспалительный характер патологического процесса: лейкоцитоз и увеличение СОЭ;
- посев мочи. Наиболее часто высеваемый возбудитель – кишечная палочка, реже клебсиелла, синегнойная палочка, протей.

Для ИМС прежде всего характерна бактериурия. Рост более 10^5 КОЕ/мл в свежесобранной моче – главное отличие бактериурии от контаминации.

Что касается оценки результатов посева мочи у детей, необходимо отметить следующее. За рубежом у детей первого года жизни распространено исследование мочи, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря. Лю-

бой рост бактерий, выявляемый при данном методе забора мочи, считается значимым в плане развития ИМС. В России данный метод не нашел широкого применения. Диагностически значимо выделение 10^3 КОЕ/мл в моче, полученной при катетеризации мочевого пузыря. При выделении микроорганизма в монокультуре из свежесобранной мочи (собранной в стерильную емкость при свободном мочеиспускании) в титре $> 10^5$ КОЕ/мл он может считаться этиологически значимым даже в отсутствие характерной клинической картины ИМС. Если образец взят у ребенка с симптомами инфекции органов мочевой системы или в период приема антибактериальных препаратов, выделение возбудителя даже в титре $> 10^2$ КОЕ/мл может считаться этиологически значимым. У новорожденных этот уровень не достигается в связи с более коротким периодом присутствия бактерий в моче, поэтому повторный высеив одного и того же возбудителя (независимо от количества) у детей первых трех месяцев жизни должен рассматриваться как бактериурия, особенно при наличии других симптомов инфекции ОМС [31–33].

К дополнительным методам обследования детей относят выявление более редких возбудителей инфекции (хламидий, микоплазм, уреаплазм, грибов, микобактерий туберкулеза), исследование гуморального и клеточного иммунитета. Установить наличие пиелонефритического процесса позволяют биохимическое исследование мочи, выявляющее нарушения канальцевой функции почек (снижение ацидоамониогенеза, оксалурия, уратурия, фосфатурия и кальциурия); биохимический анализ крови, показывающий степень активности воспалительного процесса и функцию почек (белок, фракции, мочевины, С-реактивный белок); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, выявляющее аномалии развития почек. По результатам УЗИ также можно установить увеличение размера почек, сниже-

ние (в острую фазу) или повышение экзогенности их паренхимы, оценить интраренальную гемодинамику (дуплексное доплеровское сканирование и доплерография почечных сосудов). Высокая чувствительность метода позволяет обнаружить инфильтративно-склеротические процессы в почечной паренхиме на ранних этапах и обеспечивает возможность длительного динамического наблюдения за пациентами с пиелонефритом [6, 34, 35]. При проведении цистографии устанавливается наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса и клапана задней уретры, урографии и реносцинтиграфии почек – нарушение их функции [5, 31–33, 36]. Результаты исследования А. Ноберман и соавт. [37] подтвердили высокую распространенность уродинамических нарушений у детей раннего возраста. Так, у 39% детей с инфекцией ОМС диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Динамическая нефросцинтиграфия проводится для визуализации и оценки функционального состояния почек (степени перфузии органа, скорости клубочковой фильтрации, выделительной функции). Статическую скintiграфию рекомендуют для определения количества функционирующей паренхимы, наличия очаговых образований (рубцов) в почке, позволяющих диагностировать рефлюкс-нефропатию [37, 38]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о значительном повышении уровня прокальцитонина в плазме крови у детей с ИМС [39]. При этом специфичность определения прокальцитонина для инфекций мочевой системы составляла 89,7%, для С-реактивного белка – 18,5%. Кроме того, прокальцитонин может рассматриваться как высокочувствительный маркер развития нефросклероза.

Лечение и профилактика рецидивов

Принципы терапии ИМС у детей можно разделить на общие и специальные. К общим относятся

инфекции



соблюдение режима, диеты, лечебная физкультура, массаж, гигиенические мероприятия. Пищевой режим рекомендуется расширить на 50% (вода, бледный зеленый чай, клюквенный морс). К специальным:

- безотлагательное назначение антибактериальных препаратов, к которым чувствительны основные возбудители и которые выводятся почками в неизменном виде;
- длительная антимикробная профилактика при обнаружении пузырно-мочеточникового рефлюкса и рецидивировании инфекции органов мочевой системы (данный принцип обсуждается, в том числе на страницах журнала *Pediatric Nephrology*);
- своевременная коррекция нарушений уродинамики (устранение органических и функциональных нарушений) и моторики кишечника;
- противогрибковая и противовирусная терапия;
- десенсибилизирующая и мембраностабилизирующая терапия;
- иммунокорригирующая и антисклеротическая терапия.

От выбора стартовой антимикробной терапии ИМС зависят эффективность лечения и общий прогноз.

В настоящее время в качестве этиотропной терапии предпочтение отдается цефалоспорином второго и третьего поколения и защищенным пенициллинам, то есть антибактериальным препаратам широкого спектра действия, способным подавлять как грамотрицательную, так и грамположительную флору [7, 23, 31–33, 40]. Пероральные цефалоспорины можно применять в амбулаторных и стационарных условиях, парентеральные – преимущественно в условиях стационара [23]. При наличии положительных посевов мочи используются антибактериальные препараты, к которым чувствительна высеваемая флора. При необходимости проводится смена антибактериального препарата.

При пиелонефрите курс лечения составляет 10–14 дней, при цистите – семь дней [5, 32, 36]. При цистите целесообразно использовать пероральные антимикробные препараты, которые выводятся преимущественно почками и создают максимальную концентрацию в мочевом пузыре.

Нормализации уродинамики способствуют такие рутинные мероприятия, как повышенный водный режим, принудительное мочеиспускание, регулярное опорожнение мочевого пузыря, в том числе двойное на ночь (в зависимости от возраста).

По окончании антибактериальной терапии и санации мочи рекомендуется назначение уроантисептиков.

Профилактика рецидивов ИМС у детей раннего возраста предполагает:

- потребление адекватного количества жидкости;
- контроль за анализами мочи;
- устранение расстройств мочеиспускания и запоров;
- режим принудительных мочеиспусканий.

Длительное или рецидивирующее течение пиелонефрита у детей раннего возраста требует проведения полного нефроурологического обследования для выявления признаков функциональной или органической обструкции.

При внутриутробной инфекции, часто болеющим детям, а также в случае смешанной этиологии инфекции мочевой системы или протекающей на фоне ОРВИ рекомендована противовирусная терапия.

Диспансерное наблюдение детей с ИМС предполагает проведение осмотров педиатром один раз в один-два месяца, нефрологом один раз в три месяца, клинического анализа мочи один раз в месяц (в том числе при интеркуррентных заболеваниях), лечение вульвита, уретрита и др. Длительность наблюдения – один год.

Учитывая несостоятельность иммунной системы, разнообразие и изменчивость возбудителей, высокую восприимчивость к ин-

фекционным заболеваниям, в том числе ограниченное количество применяемых лекарственных препаратов, необходимо тщательно подходить к выбору терапии у новорожденных и детей первого года жизни. Препараты, применяемые для лечения ОРВИ в этой популяции, должны характеризоваться доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Интерфероны

Наиболее изученной группой иммуномодулирующих препаратов, разрешенных к применению у детей с рождения, являются интерфероны. Данная группа препаратов обладает выраженным противовирусным действием [41–43]. В период новорожденности в сыроворотке крови циркулирует значительное количество ранних ИФН. Ранние ИФН отличаются по физико-химическим и, что особенно важно, биологическим свойствам от ИФН, синтезируемых клетками взрослого организма. Они более гидрофобны, характеризуются сниженными противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. Однако именно быстрые ИФН-альфа вносят основной вклад в противовирусную защиту организма. Поздние ИФН-гамма, начинающие работать через несколько часов от начала инфицирования, оказывают менее выраженный противовирусный эффект. Они выполняют роль связующего звена между компонентами врожденного и адаптивного иммунного ответа. У новорожденных в становлении противоиной защиты организма принимает участие только гамма-звено интерфероновой защиты, активность которого в ряде случаев значительно снижена, особенно у недоношенных [44]. Во многом это определяет целесообразность использования интерферонов при ОРВИ у детей раннего возраста. В 1967 г. именно в России был разработан и внедрен в клиническую практику человеческий лейкоцитарный интерферон. Результаты



Интерфероны являются гуморальными факторами врожденного звена иммунитета. Быстрые интерфероны 1-го типа, такие как ИФН-альфа-2, оказывают противовирусный эффект уже в первые часы после заражения. Их основная роль состоит в индукции синтеза белков, оказывающих прямое противовирусное действие на трех этапах: прикрепление вируса к мембранам клеток, синтез вирусных частиц и выход готовых вирионов из клетки

дантной активностью, повышает устойчивость клеток к неблагоприятным условиям очага воспаления, предотвращает их гибель [51]. Таурин способен потенцировать специфическое действие ИФН, что в целом обеспечивает повышение эффективности комбинированного лекарственного препарата.

Многие годы таурин как самостоятельный препарат используется в офтальмологии, эндокринологии и неонатологии в качестве антиоксиданта [52, 53]. Таурин также оказывает регулирующее воздействие на центральную нервную систему, что позволяет применять его в неврологической практике в комплексной терапии судорожного синдрома и минимальной мозговой дисфункции [54, 55].

В состав одного суппозитория препарата Генферон Лайт, применяемого у детей от нуля до семи лет, входят ИФН-альфа-2b 125 000 МЕ и таурин 5 мг.

В состав одного суппозитория препарата Генферон Лайт, применяемого у детей старше семи лет, – ИФН-альфа-2b 250 000 МЕ и таурин 5 мг.

Генферон Лайт применяется у детей с первых дней жизни, разрешен во время беременности (с 13-й недели), не содержит масла какао и витамина С.

Схема применения в острый период инфекции у детей – по одной свече ректально два раза в сутки с интервалом 12 часов ежедневно в течение пяти дней [56].

Применение препарата рекомбинантного ИФН-альфа-2b Генферон Лайт патогенетически обосновано на различных стадиях течения ОРВИ у детей, а также рекомендуется для включения в схему терапии ИМС, протекающей у новорожденных и детей раннего возраста с внутриутробной инфекцией, в случае инфекции мочевой системы смешанной этиологии или протекающей на фоне ОРВИ. Использование препарата Генферон Лайт позволяет подобрать оптимальную дозу интерферона в зависимости

проведенных японскими учеными исследований подтвердили эффективность препаратов интерферона, вводимых как ректально, так и перорально [45, 46]. Современные препараты рекомбинантного интерферона, созданные с помощью генной инженерии, в отличие от препаратов лейкоцитарного ИФН позволяют получить большее содержание чистого действующего вещества в лекарственной форме, исключают возможность передачи гемотрансфузионных нескринируемых инфекций, обеспечивают точность дозирования для нивелирования дозозависимых нежелательных реакций.

Механизм действия интерферонов [47]:

- 1) индуцируют синтез фермента, останавливающего транскрипцию и трансляцию, а следовательно, репликацию вируса (непосредственный противовирусный эффект);
- 2) усиливают фагоцитоз, повышают киллерный потенциал эффекторных клеток;
- 3) стимулируют продукцию секреторного IgA;
- 4) способствуют восстановлению цитокинового баланса;
- 5) препятствуют заражению здоровых клеток;
- 6) способствуют иммуномодуляции (опосредованный антибактериальный эффект).

Интерфероны являются гуморальными факторами врожденного звена иммунитета. Быстрые интерфероны 1-го типа, такие

как ИФН-альфа-2, оказывают противовирусный эффект уже в первые часы после заражения. Их основная роль состоит в индукции синтеза белков, оказывающих прямое противовирусное действие на трех этапах: прикрепление вируса к мембранам клеток, синтез вирусных частиц и выход готовых вирионов из клетки [48].

Кроме того, ИФН-альфа-2 стимулирует активность эффекторных клеток и таким образом участвует в запуске каскада адаптивного иммунитета и формировании долгосрочной иммунной защиты от герпесвирусной инфекции [49].

Российской фармацевтической компанией БИОКАД разработана новая суппозиторная форма со сниженным содержанием рекомбинантного человеческого ИФН-альфа-2b – Генферон Лайт. В отличие от других детских суппозиторных форм в состав Генферона Лайт вместо аскорбиновой кислоты, способствующей развитию оксалурии, включен таурин, а широко используемое в качестве основы свечи масло какао заменено тугоплавким жиром, не вызывающим местных аллергических реакций.

Таурин – незаменимая аминокислота, образующаяся в организме в ходе метаболизма цистеина [50]. Вещество играет существенную роль в иммунном ответе при инфекционном процессе: обладает иммуностропным действием, противовоспалительной, антиокси-

инфекции



от возраста и веса ребенка и избежать избыточной лекарственной нагрузки.

Заключение

Дети раннего возраста с инфекцией ОМС должны находиться под наблюдением педиатров и нефрологов в связи с недоста-

точными клиническими проявлениями заболевания, кроме лихорадки, и более высоким риском развития повреждения почечной ткани, чем у детей старшего возраста [31]. При лечении инфекционно-воспалительных заболеваний как верхних отделов мочевой системы (пиелонефрит),

так и дистальных правильный подбор антибактериальных препаратов, применение противогрибковых, противовирусных и антисклеротических препаратов способствуют более быстрому выздоровлению и снижению риска хронизации воспалительного процесса. ☺

Литература

1. Barratt M., Avner E., Harmon W. Pediatric Nephrology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
2. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плюс, 2002.
3. Zorc J., Kiddoo D.A., Shaw K.N. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections // Clin. Microbiol. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. P. 417–422.
4. Bhat R.G., Katy T.A., Place F.C. Pediatric urinary tract infections // Emerg. Med. Clin. North Am. 2011. Vol. 29. № 3. P. 637–653.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей. Пособие для врачей. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007.
6. Серова Г.А., Паунова С.С. Инфекция мочевой системы у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 1. С. 86–91.
7. Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Максакова В.Л. Применение новых препаратов для профилактики гриппа и других ОРВИ // Русский медицинский журнал. 2011. № 8. С. 508–512.
8. Горелов А.В., Алимова И.Л., Феклистова Л.В. и др. Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. 2015. № 1. С. 7–13.
9. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противоинфекционной защите организма // Сороковский образовательный журнал. 1996. № 7. С. 19–25.
10. Ботвиньева В.А. Критические периоды развития иммунной системы детей // Медицинская газета. 1999. № 98. С. 9.
11. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
12. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы у детей. М., 2005.
13. Janeway Ch.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology The Immune System in Health and Disease. 6th ed. New York – London: Garland Science Publishing, 2005.
14. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Л.: Медицина, 1989.
15. Winberg J. Urinary tract infections in children // Campbell's urology / ed. by P.C. Walsh, R.F. Gittes, A.D. Permuter, T.A. Starney. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986. P. 831–867.
16. Jodal U., Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection // Pediatr. Nephrol. 1987. Vol. 1. № 4. P. 647–656.
17. Чугунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе): автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.
18. Федеральная служба государственной статистики Росстат // www.gks.ru.
19. Маковецкая Г.А., Козлова Т.В. К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 1-2. С. 51–54.
20. Чугунова О.Л., Думова С.В. Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение // Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей / под ред. А.Д. Царегородцева. М.: МИА, 2010. С. 724–734.
21. Чугунова О.Л., Чумакова О.В. Заболевания почек и мочевой системы // Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 553–582.
22. Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте // Педиатрия. 1989. № 1. С. 53–60.
23. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения. Пособие для врачей / под ред. Л.С. Страчунского, Н.А. Коровиной. 2002.
24. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. Руководство. СПб.: Питер, 2002.
25. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
26. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство. М.: Медицина, 1986.
27. Ismaili K., Hall M., Piepsz A. et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study // J. Pediatr. 2006. Vol. 148. № 2. P. 222–227.
28. Becker A., Baum M. Obstructive uropathy // Early Hum. Dev. 2006. Vol. 82. № 1. P. 15–22.
29. Van Dyck M., Sidler S., Proesmans W. Chronic renal failure in infants: effect of strict conservative treatment on growth // Eur. J. Pediatr. 1998. Vol. 157. № 9. P. 759–762.
30. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // Pediatr. Nephrol. 2007. Vol. 22. № 12. P. 1999–2009.
31. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and



Генферон® лайт

Интерферон альфа-2b
Таурин

Лечение вирусных инфекций с первого дня жизни



суппозитории вагинальные и ректальные
125 000 ME и 250 000 ME



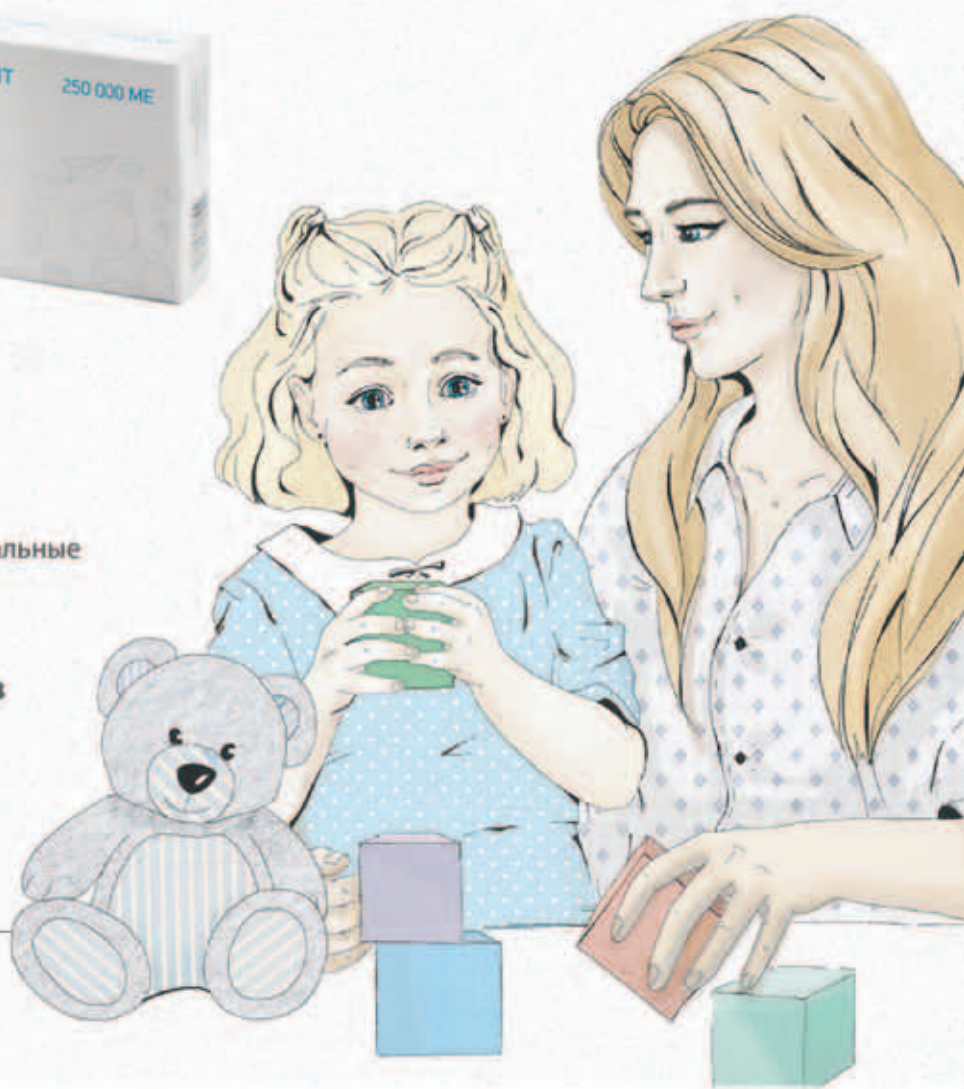
Гипоаллергенный состав







**Удобство
применения у детей**



**Уникальная
комбинация
активных компонентов**



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

BIOCAD
Biopharmaceutical Company

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



- young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection // *Pediatrics*. 1999. Vol. 103. № 4. Pt. 1. P. 843–852.
32. Urinary Tract Infection in Children. Diagnosis, Treatment and Long-term Management. London: RCOG Press, 2007.
 33. Wan J., Skoog S.J., Hulbert W.C. et al. Section on urology response to new guidelines for the diagnosis and management of UTI // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129. № 4 // pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e1051.
 34. Ольхова Е.Б., Копылова Е.М., Пачес О.А., Никитина С.Ю. Ультразвуковое исследование почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей // *Эхография*. 2001. Т. 2. № 2. С. 201–211.
 35. Tsai J.D., Huang F.Y., Tsai T.C. Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening // *Pediatr. Nephrol.* 1998. Vol. 12. № 3. P. 206–209.
 36. La Scola C., De Mutiis C., Hewitt I.K. et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation // *Pediatrics*. 2013. Vol. 131. № 3. P. 665–671.
 37. Hoberman A., Charron M., Hickey R.W. et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 3. P. 195–202.
 38. Vernon S.J., Coulthard M.G., Lambert H.J. et al. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study // *BMJ*. 1997. Vol. 315. № 7113. P. 905–908.
 39. Prat C., Dominguez J., Rodrigo D. et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. Vol. 22. № 5. P. 438–442.
 40. Saadeh S.A., Mattoo T.K. Managing urinary tract infections // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26. № 11. P. 1967–1976.
 41. Малиновская В.В., Захарова И.Н., Исаева Е.И. и др. Этиологическая структура острых респираторных инфекций у детей раннего возраста // *Вопросы практической педиатрии*. 2010. Т. 5. № 5. С. 99–104.
 42. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра. Справочник практикующего врача. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
 43. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
 44. Колобухина Л.В. Современные возможности лечения и профилактики гриппа // *Русский медицинский журнал*. 2005. № 4. С. 203–205.
 45. Haruna Y., Inoue A. Minimal dose interferon suppository treatment suppresses viral replication with platelet counts and serum albumin levels increased in chronically hepatitis C virus-infected patients: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study // *J. Interferon Cytokine Res.* 2014. Vol. 34. № 2. P. 111–116.
 46. Lee C.M., Chen C.Y., Chien R.N. et al. A double-blind randomized controlled study to evaluate the efficacy of low-dose oral interferon-alpha in preventing hepatitis C relapse // *J. Interferon Cytokine Res.* 2014. Vol. 34. № 3. P. 187–194.
 47. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. М., 2012.
 48. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 49. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей. Методические рекомендации. М., 2014.
 50. Jacobsen J., Smith L. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives // *Physiol. Rev.* 1968. Vol. 48. № 2. P. 424–511.
 51. Hilton J. The biosynthesis, function and deficiency signs of taurine in cats // *Can. Vet. J.* 1988. Vol. 29. № 7. P. 598–601.
 52. Heird W. Taurine in neonatal nutrition – revisited // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2004. Vol. 89. № 6. P. F473–F474.
 53. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. АВС инфузионной терапии и парентерального питания в педиатрии. Пособие для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. СПб., 2006.
 54. Della C.L., Huxtable R.J., Sgaragli G., Tipton K.F. Taurine 4: Taurine and Excitable Tissues. New York, 2000.
 55. Таурин (Taurine) // www.rlsnet.ru/tn_index_id_23781.htm.
 56. Генферон Лайт (Genferon Lite) // www.rlsnet.ru/tn_index_id_42793.htm.

Course of Urinary Tract Infections Accompanied with Acute Respiratory Viral Infection in Early Childhood

O.L. Chugunova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Olga Leonidovna Chugunova, ol_chugunova@mail.ru

Urinary tract infections in children within the first three years of life associated with acute respiratory viral infection is one of the topical issues in pediatrics. Here, features of etiology, pathogenesis, and clinical picture are discussed depending on age, type of immune response as well as ways for early diagnostics and treatment strategy.

Key words: urinary tract infection, acute respiratory viral infection, interferon alpha-2b, immune response, Genferon Lite, early childhood

• **конференции • выставки • семинары •**

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

НАДЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Теперь доступно каждому!

Для всей семьи!

Высокое
качество
по доступной
цене



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

Методические рекомендации, МЗ РФ