



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

ПОДПИСКА • 2017

ВЕДУЩИЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКОВ



ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»

I полугодие 2017 года – **6600 руб.**
Годовая подписка – **12000 руб.**

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ»

I полугодие 2017 года – **2688 руб.**
Годовая подписка – **4992 руб.**
Один месяц – **416 руб.**

Вы можете оформить подписку на журнал в любом почтовом отделении России по каталогам:

«Роспечать», индекс **47277**
«Пресса России», индекс **43043**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35611**

«Роспечать», индекс **79739**
«Пресса России», индекс **27871**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35612**

Дополнительные возможности для подписки:
на наших сайтах www.remedium.ru, www.rosapteki.ru
на выставках и семинарах
пишите заявку на e-mail: podpiska@remedium.ru

**ПОДПИСКУ МОЖНО
ОФОРМИТЬ
у официальных
дилеров:**

Ремедиум Северо-Запад
Санкт-Петербург
тел. (812) 971-7213

Ремедиум-Приволжье
Нижний Новгород
тел. (831) 411-1983

**у наших партнеров –
альтернативных
подписных агентств**

ООО «Информнаука»
тел. (495) 787-3873,
152-5481
www.informnauka.com

ООО «Руспресса»
(495) 729-4700,
(495) 651-8219

**ООО «Деловые
издания»**
тел.: (495) 685-5978

**ООО АП «Деловая
пресса»,**
тел. (495) 665-6892

ЗАО «МК-Периодика»
тел. (495) 672-7089

ООО «Урал-пресс»
(филиалы
в 52 регионах России)
тел. (495) 789-8636
www.ural-press.ru

Беларусь
«Белпочта»,
тел. (375 17) 226-0173,
205-4181

Казахстан
«Дауыс», Алматы
тел. (727) 277-1037
«Казпочта»
www.kazpost.kz
«Прессинформ»
тел. (812) 786-5829



«4 2017

| | |
|--|---|
| <p>МС НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4</p> <p>МС ИНФЕКЦИИ В ПЕДИАТРИИ</p> <p>К.В. ЕВДОКИМОВ, В.Б. РОВНЫЙ, И.В. БАБАЧЕНКО, Е.В. ШАРИПОВА Респираторно-синцитиальная инфекция у детей раннего возраста 7</p> <p>М.К. БЕХТЕРЕВА, И.В. РАЗДЬЯКОНОВА, С.Г. СЕМЕНОВА, В.В. ИВАНОВА Регидратационная терапия — основа лечения острых кишечных инфекций у детей 11</p> <p>И.В. ФРИДМАН, С.М. ХАРИТ Профилактика менингококковой инфекции 16</p> <p>М.К. БЕХТЕРЕВА, А.М. КОМАРОВА, А.Н. УСКОВ Ротавирусная инфекция у детей в РФ: проблемы диагностики и тактики терапии в современных условиях. 19</p> <p>МС ГРИПП, ОРВИ</p> <p>В.В. ЦВЕТКОВ, Г.С. ГОЛОБОКОВ Ингибиторы нейраминидазы — золотой стандарт противовирусной терапии гриппа типа А 25</p> <p>МС ГЕПАТИТЫ</p> <p>Р.Г. МЯЗИН Место урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронического вирусного гепатита 31</p> <p>Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА, Н.В. ШУЛЬПЕКОВА, М.Ч. СЕМЕНИСТАЯ, А.А. УСАНОВА, Ч.С. ПАВЛОВ Лечение HCV-инфекции комбинацией софосбувира и даклатасвира 36</p> <p>Ю.Б. ТИТАРЕНКО, Б.Н. ЛЕВИТАН, В.В. СКВОРЦОВ Роль лазерной доплеровской флоуметрии в изучении кожной микроциркуляции при хронических диффузных заболеваниях печени 43</p> | <p>Р.Г. МЯЗИН Эффективная профилактика и лечение хронического гепатита В в современной практике гепатолога 47</p> <p>МС СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ИНФЕКЦИИ</p> <p>В.И. ШАХГИЛЬДЯН Ингибиторы интегразы ВИЧ — основа эффективной и безопасной антиретровирусной терапии. 52</p> <p>О.Г. ЮРИН, Н.Н. ЛАДНАЯ, З.К. СУВОРОВА Выбор режима антиретровирусной терапии с учетом данных по резистентности 63</p> <p>О.Г. ЮРИН, О.С. ЕФРЕМОВА Европейские и американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции 67</p> <p>МС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ И СИСТЕМ</p> <p>С.М. ХАРИТ, М.К. БЕХТЕРЕВА, Ю.В. ЛОБЗИН, А.В. РУДАКОВА, А.Т. ПОДКОЛЗИН, Н.В. ТИКУНОВ Оценка бремени ротавирусных гастроэнтеритов как обоснование необходимости плановой вакцинации 73</p> <p>В.В. НИКИФОРОВ, М.З. ШАХМАРДАНОВ, С.В. БУРОВА, Ю.Н. ТОМИЛИН Эволюция этиотропного лечения шигеллезов. 79</p> <p>Г.Л. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС 81</p> <p>Е.А. ТКАЧЕНКО, А.А. ИШМУХАМЕТОВ История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом 86</p> <p>МС ШКОЛА ИНФЕКЦИОНИСТА</p> <p>И.В. ФЕЛЬДБЛЮМ, К.А. СУББОТИНА, Н.И. МАРКОВИЧ, Н.В. ИСАЕВА, В.В. СЕМЕРИКОВ Об использовании комбинированных вакцин Бубо-М и Бубо-Кок в национальном календаре профилактических прививок 94</p> |
|--|---|

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Ю.В. ЛОБЗИН, академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шлякто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
 Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
 Генеральный директор: Татьяна Косарева
 Шеф-редактор: Александр Хитров
 Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова
 Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталья Марченко, Юлия Чередниченко
 Ответственный секретарь: Мария Панарина
 Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
 Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Иллюстрация на обложке: Владимир Цеслер®

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-socket.pro
 Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
 Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
 ISSN 2079-701X
 Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
 Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
 Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
 Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
 Номер подписан в печать 21 марта 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
 Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filipova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Предлагаемый вашему вниманию номер журнала «Медицинский совет» посвящен инфекционным болезням.

В отличие от других заболеваний, инфекционные болезни не знают границ и могут передаваться от человека человеку или от животного человеку, что определяет эпидемическое распространение. Для инфекционных болезней характерны специфичность этиологического агента, цикличность течения и формирование иммунитета. В общей структуре заболеваний человека на инфекционные болезни приходится от 20 до 40%. Следует подчеркнуть, что инфекционные болезни являются грозными, разрушительными факторами для человечества, наносящими ему колоссальный экономический ущерб. В России регистрируется от 30 до 50 млн случаев инфекционных заболеваний в год, при этом экономический ущерб от них превышает 20 млрд руб.

В настоящее время увеличивается число известных науке инфекций. В течение последних десятилетий описано более 30 новых, т. е. впервые выявленных инфекций. Среди них — ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты E, C, D, F, папилломавирусная инфекция и многие другие. Не исключено, что в подобной тенденции отражается определенная эволюция инфекционных заболеваний человека.

Отдельную проблему составляют инфекции у детей как раннего возраста, дошкольников, школьников, так и подростков. Так, максимальный ущерб приносят распространенные в детском возрасте острые респираторные и кишечные инфекции. В последние годы отмечается рост хронического гепатита у детей за счет гепатита C. Это связано с ростом числа наркоманов среди детей и подростков, перинатальным инфицированием от матерей, больных гепатитом, поздним выявлением гепатита C. Более высокая эффективность, медико-социальная и экономическая значимость — главные преимущества лечения хронического гепатита C у детей по сравнению со взрослыми.

Мы надеемся, что материалы на страницах нашего журнала помогут врачам в решении проблем инфектологии у детей и взрослых. Обмен накопленным опытом и знаниями на страницах журнала будет полезен и крайне необходим для поиска оптимальных системных решений врачам любых специальностей.

**Юрий Владимирович Лобзин,
академик РАН, д.м.н., профессор,
директор ФГБУ «Детский научно-клинический
центр инфекционных болезней Федерального
медико-биологического агентства»,
заслуженный деятель науки РФ**

ДИСБИОЗ МОЖЕТ БЫТЬ И ПОЛЕЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ

Изменения микрофлоры кишечника после нездорового питания могут защитить от болезней обмена веществ. Нездоровое питание приводит к изменению состава кишечной микрофлоры — дисбиозу, что, в свою очередь, вызывает метаболические заболевания. Исследование, проведенное Маттео Серино (Matteo Serino) и его коллегами из Университета Поля Сабатье в Тулузе (Université Paul Sabatier), в настоящее время оспаривает эту точку зрения. На мышинной модели исследователи показывают, что дисбиоз может оказывать благотворное влияние на метаболизм печени и защищать от болезни обмена веществ. До сих пор все исследования, утверждавшие, что дисбиоз вызывает заболевания, проводились на аксенных (стерильных) мышах, которым пересаживались дисбиотические бактерии. Но Серино и его коллеги выбрали иной подход. Они предположили, что поскольку у аксенных грызунов отсутствует собственная микробиота, а следова-

тельно, и иммунитет, то именно эти факторы и запускают болезнь. В своем эксперименте ученые пересадили дисбиотические бактерии здоровым мышам, не получавшим антибиотиков.

Оказалось, что дисбиоз — это не всегда плохо. Пересадив здоровым грызунам дисбиотическую микробиоту от мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, ученые обнаружили, что производство глюкозы в печени не увеличилось, а, напротив, снизилось. Аналогичные эффекты наблюдались, когда исследователи использовали микробиоту от мышей с ожирением. Масса тела здоровых мышей в результате такой пересадки не изменилась, а количество жировых клеток в жировой ткани уменьшилось. Таким образом, дисбиоз, вызванный нездоровым питанием, не всегда пагубно сказывается на здоровье. До тех пор, пока кишечный барьер не разрушен, а иммунная система нормально функционирует, дисбиоз может даже защитить организм от вредного влияния нездорового питания.



НЕ ВЫЗЫВАЮЩИЙ ЭЙФОРИЮ ОПИОИД ПОКАЗАЛ СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

NKTR-181 достигает рецепторов в головном мозге гораздо медленнее, чем используемые в настоящее время аналоги. Экспериментальное опиоидное обезболивающее средство компании Nektar Therapeutics в рамках клинических исследований продемонстрировал достаточную эффективность в снятии болевого синдрома. Авторы разработки подчеркивают, что новый препарат NKTR-181 защищен от нецелевого использования, так как почти не вызывает ощущения эйфории у здоровых людей.

Согласно результатам клинических исследований, прошедших при участии 600 пациентов, страдающих хроническими болями в пояснице, NKTR-181 также эффективно справляется с болевым синдромом, как и стандартные опиоиды длительного действия.

NKTR-181 достигает рецепторов в головном мозге гораздо медленнее, чем используемые в настоящее время аналоги. Подобное свойство препарата снижает ощущение эйфории, следовательно, NKTR-181 непригоден для нецелевого использования.

Усилия американских законодательных и регуляторных органов направлены на борьбу со злоупотреблением опиоидными анальгетиками и снижением частоты передозировки ими. В США нецелевое использование наркотических обезболивающих приняло масштабы эпидемии: каждый день на территории страны от передозировки опиоидами умирает 91 человек.



ФАГОТЕРАПИЯ СПРАВИЛАСЬ С СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКОЙ

Ученые из Университета Ливерпуля (University of Liverpool) впервые показали, что фаги способны убивать синегнойную палочку при длительном инфицировании легких, например при муковисцидозе. Это означает потенциально новый подход к лечению инфекций, трудно поддающихся лечению и угрожающих жизни.

Профессор Крейг Уинстенли, возглавлявший исследование, заметил: «При муковисцидозе пациентам назначают антибактериальные препараты, которые часто оказываются неэффективными и могут иметь побочные эффекты, особенно при длительном использовании. Поэтому фаготерапия может быть особенно ценным дополнением к лечению хронических легочных инфекций у этих пациентов».

В недавнем обзоре правительства Великобритании по антимикробной резистентности фаготерапия определяется как потенциальная альтернатива антибиотикам при лечении таких инфекций. Кроме того, недавно ВОЗ определила *Pseudomonas aeruginosa* в качестве одного из ключевых возбудителей, против которого существует острая необходимость разработки новых методов лечения. Это новое исследование дает ценные доклинические доказательства того, что фаготерапия является жизнеспособным и весьма перспективным вариантом.



ВЕСЕННЯЯ ВСТРЕЧА КЛУБА «ОЦИЛЛОБУС»: КОМПЛЕКСНЫЙ РАЗГОВОР О ЖЕНСКОЙ КРАСОТЕ И ЗДОРОВЬЕ

На очередном заседании клуба «ОЦИЛЛОБУС» речь шла о возрастных изменениях женского голоса и особенностях женского и мужского стресса

Профессор Ольга Орлова, член президиума Российской общественной академии голоса, вице-президент Ассоциации фониатров и фонопедагогов, доктор педагогических наук, рассказала слушателям об основных характеристиках голоса, объяснила, какие опасности грозят здоровью голоса и как с ними бороться: в список факторов вошли недолеченные заболевания ОРВИ, постоянное перенапряжение голосовых связок, стресс. Чтобы деформация голоса не стала необратимой, при полной потере голоса или охриплости следует предпринять комплексные меры, включающие прием лекарственных препаратов, отдавая предпочтение наиболее эффективным и безопасным средствам, к которым специалист отнесла гомеопатические препараты.

Гомеопатия успешно справляется и с расстройствами адаптации, проблемами невротического и личностного уровня, тревожно-депрессивными расстройствами. О месте гомеопатических безрецептурных препаратов в коррекции невротических расстройств рассказала в своем выступлении Ольга Ромасенко, доктор медицинских наук, профессор и руководитель отделения психосоматических расстройств ФГБУ «ГНЦ ССП им. В.П. Сербского» Минздрава России. Мероприятия клуба «ОЦИЛЛОБУС» организуются компанией Буарон, которая не только заботится о здоровье пациентов и качестве лекарств, но и о том, чтобы гомеопатические препараты, равно как и метод клинической гомеопатии, применялись корректно — по медицинским показаниям и в соответствии с требованиями законодательства.



АУТИЗМ СВЯЗЫВАЮТ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Иммунный ответ матери на HSV-2 способен нарушить развитие центральной нервной системы эмбриона, повышая риск аутизма.

Опубликовано первое исследование, в котором сообщается о связи между высоким уровнем антител к вирусу простого герпеса 2-го типа (HSV-2) во время беременности и риском развития расстройств аутистического спектра (РАС) у рожденных детей.

Инфекции во время беременности связывают с развитием нескольких расстройств нервной системы, в том числе РАС. Специалисты Школы общественного здоровья Мейлмана при Колумбийском университете (Columbia University Mailman School of Public Health) изучили возможную связь между риском развития РАС у ребенка и перенесенными матерью одной из пяти инфекций: токсоплазмоза, краснухи, цитомегаловирусной или герпетической инфекции 1-го и 2-го типа. Известно, что воздействие на материнский организм этих, так называемых TORCH, патогенов может приводить к выкидышам и врожденным дефектам плода.

Исследователи проанализировали образцы крови у 442 матерей (взятых на 18-й неделе беременности и при родах), детям которых впоследствии был поставлен диагноз РАС. Высокий уровень антител IgG HSV-2 в середине беременности (но не на момент родов) был связан с повышенным вдвое риском развития РАС у мальчиков. По словам авторов работы, число девочек было слишком мало, чтобы сделать вывод о половой специфичности выявленной связи, однако мужской пол сам по себе считается фактором риска развития аутизма. Связь между РАС и уровнем антител к другим четырем возбудителям не была установлена.

«Повышенные уровни антител к HSV-2 могут указывать на недавнюю первичную инфекцию или реактивацию латентной инфекции, — отмечает первый автор исследования, доктор Милада Махич (Milada Mahic, PhD) из Центра инфекций и иммунитета Школы общественного здоровья Мейлмана. — Лишь у 12% серопозитивных матерей с HSV-2 обнаруживались проявления герпетической инфекции до беременности или в течение первого триместра, что свидетельствует о том, что большинство инфекций, вызываемых HSV-2, протекает бессимптомно».

«Причины большинства случаев аутизма неизвестны, — говорит старший автор работы, доктор Ян Липкин (W. Ian Lipkin). — Полученные нами результаты указывают на то, что воспаление и активация иммунных механизмов могут являться факторами риска, воздействуя на уязвимую развивающуюся нервную систему, а вирус простого герпеса 2-го типа может быть лишь одним из инфекционных возбудителей, способствующих возникновению расстройств аутистического спектра».

Ученые указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, чтобы выяснить необходимость скрининга HSV-2 при беременности и подавления активности вируса.



ПРЕДЛОЖЕН НОВЫЙ МЕТОД ХРАНЕНИЯ ДОНОРСКИХ ЛЕГКИХ

Группе исследователей из Колумбийского университета, работающих под руководством профессора Горданы Вуньяк-Новакович (Gordana Vunjak-Novaković) и адъюнкт-профессора Мэтта Бачета (Matt Bacchetta), впервые удалось поддерживать полноценное функционирование легкого вне организма на протяжении 36 ч. Разработанная ими сложная поддерживающая система позволяет не только сохранять жизнеспособность донорских легких, но и восстанавливать нарушения их функций, вызванные ишемическими повреждениями, возникающими из-за отсутствия кислорода во время транспортировки органа. К работе в данном направлении авторов подтолкнул острый дефицит до-

норских легких, трансплантация которых остается единственным эффективным методом лечения конечных стадий различных заболеваний. Помимо дефицита донорских органов, существует еще одна проблема — вне организма и во время транспортировки легкие очень быстро утрачивают свою функциональность. Как это часто случается, неудовлетворенные клинические потребности вдохновили исследователей на новые идеи и разработку новых технологий. Авторы предположили, что «перекрестное кровообращение» — забытая хирургическая процедура, в 1960-х годах применявшаяся для обмена крови между двумя пациентами, способна в течение продолжительного времени поддерживать жизнеспособность органов вне организма за счет снабжения их критическими системными и метаболитиче-

скими факторами, не обеспечиваемого существующими технологиями. На клинически значимой свиной модели своей системы перекрестного кровообращения авторы продемонстрировали возможность поддержания нормального функционирования здоровых донорских легких в течение 36 ч, а также возможность восстановления функций поврежденных ишемией органов. При этом общая продолжительность нахождения легких вне организма, включая период холодной ишемии, составила в среднем 56 ч. Разработчики считают, что созданная ими новая платформа может применяться не только для сохранения и восстановления донорских легких, но и для повышения качества других чрезвычайно востребованных донорских органов, в том числе печени и почек.



ВАКЦИНЫ ДЕЙСТВИТЕЛЬНО СПРАВЛЯЮТСЯ С ГРИППОМ

Вакцины успешно предотвращают пандемический грипп и уменьшают число пациентов, госпитализированных в результате болезни. Таковы результаты исследования, проведенного учеными из Университета Ноттингема (The University of Nottingham).

Эффективность вакцин изучалась и прежде, но до сих пор никто не обобщил имеющиеся данные. Ученые проанализировали 38 исследований, опубликованных в период с июня 2011 г. по апрель 2016 г., охватывающих население более 7,6 млн человек в разных возрастных группах. Таким образом, нынешний метаанализ является наиболее полным и дает представление об эффективности как адьювантных, так и неадьювантных вакцин.

Было установлено, что действенность вакцин против пандемического гриппа составляет 73% при профилактике лабораторно подтвержденных заболеваний гриппом и 61% — при профилактике госпитализации среди населения в целом. При этом у взрослых старше 18 лет результат вакцинирования оказался слабее, чем у детей, а наименьшая эффективность была у взрослых старше 50 лет.

Если говорить о типах вакцин, то адьювантные прививки

против лабораторно подтвержденного заболевания и госпитализации показали большую эффективность у детей (88 и 40% соответственно), чем у взрослых (86 и 48%). В целом инактивированные вакцины против пандемического гриппа, используемые в пандемии 2009 г., были эффективны в предотвращении лабораторно подтвержденных заболеваний и госпитализации. Адьювантные вакцины имеют тенденцию быть более эффективными, чем неадьювантные вакцины, но только у детей. Более низкая эффективность у пожилых людей может быть обусловлена тем, что у них имеются ранее существовавшие антитела против А (H1N1) pdm09 от предыдущего воздействия аналогичного вируса с соответствующим более низким уровнем инфицирования в этой возрастной группе.

В целом же ученые делают вывод, что инактивированные вакцины против пандемического гриппа, которые использовались в 2009 г., были эффективны в предотвращении лабораторно подтвержденных заболеваний и госпитализации. При этом адьювантные вакцины работают лучше, чем неадьювантные, но только у детей. Низкая же эффективность их у пожилых объясняется существованием у них антител против штамма А (H1N1) pdm09, выработанных при предыдущем воздействии вируса.



10.21518/2079-701X-2017-4-7-10

К.В. ЕВДОКИМОВ¹, В.Б. РОВНИЙ², И.В. БАБАЧЕНКО^{1,3}, д.м.н., Е.В. ШАРИПОВА¹, к.м.н.¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В обзоре, посвященном респираторно-синцициальной вирусной инфекции (РСВИ), на основе данных литературы и собственных наблюдений рассматриваются эпидемиологические аспекты и факторы риска развития РСВИ (в том числе тяжелых форм инфекции), особенности клинического течения заболевания, вопросы лабораторной диагностики, а также преимущества различных методов и их значение в реальной клинической практике. На основании данных метаанализов обсуждаются возможные варианты терапии РСВИ. Подчеркнута важность специфической пассивной профилактики паливизумабом респираторно-синцициальной инфекции у детей из групп риска.

Ключевые слова: респираторно-синцициальная вирусная инфекция, дети, группы риска тяжелого течения, лабораторная диагностика, профилактика, паливизумаб.

K.V. YEVDOKIMOV¹, V.B. ROVNIY², I.V. BABACHENKO^{1,3}, E.V. SHARIPOVA¹¹St. Petersburg Scientific-Research Institute of Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, MoH RF, St. Petersburg³St. Petersburg State Pediatric Medical University, MoH RF

RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN INFANTS

The review focuses on respiratory syncytial virus infection (RSVI) and, based on the literature and authors' own observations, highlights epidemiological aspects and risk factors for RSVI (including severe forms of the infection), the specific clinical manifestations, challenges of laboratory diagnostics, and the benefits of various methods and their relevance in clinical practice. The available types of RSVI therapies are discussed based on meta-analyses of the data. The authors emphasize the importance of palivizumab in the specific passive prevention of respiratory syncytial virus infection in children from risk groups.

Keywords: respiratory syncytial virus infection, children, severe course risk groups, laboratory diagnosis, prevention, palivizumab.

Респираторно-синцициальная вирусная инфекция (РСВИ) является актуальной проблемой педиатрической практики. Ежегодно в мире регистрируют 33,8 млн новых случаев РСВИ среди детей первых 5 лет жизни. Из них 3,4 млн переносят заболевание в тяжелой форме и требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии. Ежегодно 66—190 тыс. детей раннего возраста умирают от тяжелой инфекции нижних дыхательных путей РСВ-этиологии [1, 2]. В США средняя стоимость лечения каждого случая РСВИ среди детей первых лет жизни составляет 4 584 долл., что, несомненно, наносит значимый ущерб бюджету системы здравоохранения [2]. Все это создает предпосылки для более тщательного изучения заболевания, разработки мер профилактики и поиска оптимальной терапии.

Актуальность РСВИ в РФ подтверждается наблюдениями в ДНКЦИБ. По результатам проведенного на базе центра в 2011—2013 гг. эпидемиологического исследования было установлено, что в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций госпитализированных детей первых пяти лет жизни г. Санкт-Петербурга доминировала

респираторно-синцициальная вирусная инфекция (27,5%), сопоставимая по частоте выявления с риновирусной (23,1%) и превышавшая число заболеваний, вызванных вирусами парагриппа 1—4-го типов (14,1%), аденовирусами (10,6%). РСВИ преимущественно регистрировали в виде моноинфекции (87,3%). Данная работа была продолжена в последующие годы. В эпидемический сезон 2015—2016 гг. РСВИ верифицирована у 26,2% обследованных пациентов, что сопоставимо с полученными ранее результатами [3].

По данным зарубежных авторов, заболеваемость РСВИ носит круглогодичный характер, однако некоторые исследователи отмечают наибольшее число случаев РСВИ в весеннее время [4, 5]. Исследование, проведенное в трех городах РФ (Москва, Санкт-Петербург и Томск) в эпидсезон 2008—2009 гг., подтвердило данное мнение. Пик заболеваемости в этих городах отмечали в марте-апреле [6]. По нашим данным, заболеваемость РСВИ носила осенне-зимне-весенний характер, однако начало и окончание сезона ежегодно смещалось на месяц. При трехлетнем наблюдении (с 2011 по 2013 г.) установлены следующие особенности: первый сезон длился с октября 2011 г. по апрель 2012 г., вто-

рой — с ноября 2012 г. по май 2013 г., третий — с декабря 2012 г. по апрель 2013 г. В этот период отмечали четкие возрастные различия. У больных первого года жизни установлено две волны госпитализации — в мае 2011 г. и октябре 2011 г. — феврале 2012 г., у пациентов второго года жизни вирус выделяли равномерно в течение всего года, а у детей в возрасте от 2 до 5 лет высокий уровень госпитализации отмечали в летние месяцы [7].

По мнению Marcello Lanari et al., наиболее значимыми факторами риска, способствующими госпитализации ребенка в стационар, являются национальность (чаще у итальянцев) и уровень образования матери, ее заболевания и применение кортикостероидов по тем или иным причинам во время беременности, использование вспомогательных репродуктивных технологий, уровень образования и возраст отца (старше 40 лет) [8].

Предрасполагающими к заболеванию РСВИ факторами со стороны ребенка являются мужской пол, рождение путем кесарева сечения, низкий гестационный возраст (32—34 недели и менее) и вес при рождении, необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) после рождения, госпитализация в стационар в неонатальный период, респираторные заболевания в анамнезе, предшествующая антибиотикотерапия у недоношенных, низкие сывороточные показатели витамина Д у матерей и ребенка [9]. В исследовании Christi S. Maxwell дети, заболевшие РСВИ, имели более низкие показатели метаболита витамина Д 25(ОН)Д при рождении по сравнению со здоровыми. Более того, низкий уровень витамина Д в сыворотке ассоциировался с большим риском развития тяжелых поражений нижних дыхательных путей [10].

РСВИ стоит на втором месте по частоте смертельных исходов у детей первых двух лет жизни. Согласно данным, опубликованным в Pharmaceutical Health Information System (PHIS), смертность детей раннего возраста от РСВИ составляет 4,0 на 10 000 госпитализированных пациентов первых пяти лет жизни, причем наиболее высокий уровень отмечается преимущественно в развитых странах. Чаще всего летальный исход отмечается при наличии одного или нескольких факторов риска, из которых наиболее значимы — недоношенность (32 недели и менее), врожденные пороки развития, врожденные пороки сердца, хронические заболевания легких, иммуносупрессивные состояния [11].

У больных с РСВИ при ПЦР исследовании смывов из носа довольно часто обнаруживают вторичную микробную флору, такую как бактерии рода *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseriae*, *Prevotella*, *Pasteurellaceae*. Несмотря на частое выявление этих микроорганизмов, влияние их на течение основного заболевания требует дальнейшего изучения. В ряде исследований установлено, что сочетание РСВИ с *H. influenzae* сопровождается усиленной выработкой медиаторов воспаления и предрасполагает к более тяжелому течению заболевания. Сочетание РСВИ с другими бактериальными возбудителями в настоящее время не изучено [12].

В редких случаях у пациентов с РСВИ, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, выявляли бактериемию, вызванную *H. influenzae* и *S. pneumoniae* одновременно [13].

Клинические проявления РСВИ зависят от возраста, серотипа вируса (А или В), вызвавшего заболевание, наличия

или отсутствия других патогенных микроорганизмов в организме хозяина. Чаще отмечается острое начало заболевания. Характерными проявлениями РСВИ являются заложенность носа, кашель, субфебрильная лихорадка и снижение аппетита. Во многих случаях РСВИ характеризуется клиникой обструктивного бронхита, бронхиолита, диспноэ. Иногда отмечаются головная боль, миалгия, рвота и диарея [14].

На базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России длительное время проводится мониторинг РСВИ и анализируется клиническая картина течения данной инфекции у больных первых 5 лет жизни. По результатам исследований 2011—2016 гг. острая РСВИ у детей первого года жизни в большинстве случаев проявлялась бронхиолитами с длительным бронхообструктивным синдромом. У пациентов в возрасте от 2 до 5 лет поражение нижних дыхательных путей одинаково часто характеризовалось обструктивными и необструктивными бронхитами, а также пневмониями. Несмотря на высокую частоту развития бронхиолита на первом году жизни, тяжелое течение заболевания чаще было у детей второго года жизни за счет длительной фебрильной лихорадки и наличия дыхательной недостаточности 3-й степени, которая осложняла течение пневмонии и бронхиолита. У большинства пациентов заболевание начиналось с подъема температуры тела выше 38 °С, однако у некоторых детей начальный период протекал с нормальной температурой. Треть пациентов с бронхиолитом требовала лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [15, 16].

В связи с тем, что РСВИ в большинстве случаев имеет схожую клиническую картину с другими респираторными инфекциями, такими как риновирусная, коронавирусная, парагрипп и т. д., для этиологической верификации диагноза необходимо использовать методы лабораторной диагностики.

Своевременное лабораторное подтверждение респираторно-синцитиальной вирусной природы заболевания особенно важно у детей первых лет жизни, что позволяет сократить необоснованное назначение антибиотиков, уменьшает продолжительность госпитализации, способствует значительному сокращению необоснованного применения дорогостоящих лабораторных и инструментальных исследований [1].

Методы диагностики РСВИ включают изоляцию вируса в культуре клеток (линия Нер-2, HeL-1, HLDC-1), обнаружение вирусных антигенов прямым и непрямим иммунофлуоресцентным методом, иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA), выявление нуклеиновых кислот вируса методом амплификации или полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Классический метод выделения вируса на культуре клеток долгое время считался «золотым стандартом» диагностики РСВИ. Однако он является дорогостоящим, трудоемким и долгим (требуется от 3 до 6 дней для выявления классического цитопатического эффекта). Внедрение в лабораторную практику центрифугирования клеточной культуры с последующим прямым иммуноферментным анализом либо оценкой пероксидазной активности с использованием специфических моноклональных антител значительно повысило чувствительность классического метода и сократило сроки обработки до 3 дней [17].

Обнаружение антигенов вируса производится прямым иммунофлуоресцентным (ПИФ) и иммуноферментным (ИФА, ELISA) методами, хроматографическим и оптическим иммуноанализом. При проведении ПИФ используются флуоресцин-окрашивающие антитела, которые соединяются с антигеном вируса в эпителиальных клетках респираторного секрета. Данный метод позволяет при помощи микроскопа увидеть окрашенные флюорохромами клетки, что ускоряет постановку диагноза и обеспечивает высокую специфичность.

При использовании ИФА антиген захватывается специфическими антителами, затем обнаруживается с помощью энзим-меченных антител. Методы обнаружения антигена просты в исполнении, результат доступен в короткие сроки, в связи с чем диагностические тест-системы получили широкое распространение, как и сама методика. Однако у детей старшего возраста этот метод имеет низкую чувствительность от 0 до 20% в связи с низким содержанием вируса в секретах респираторного тракта. У детей же раннего возраста чувствительность колеблется от 72 до 94%, а специфичность — от 95 до 100% [17].

ПЦР-диагностика имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с остальными методиками, а время получения ответа сокращается до нескольких часов. Внедрение в лабораторную практику мультиплексных систем позволило установить, что значительная доля случаев РСВИ протекает в виде микст-инфекции с 2 и более респираторными вирусами [18, 19].

В ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с успехом используется иммуноцитохимический (ИЦХ) метод для выявления антигенов РСВИ в мазках из ротоглотки и лимфоцитарной взвеси с помощью специфических моноклональных мышинных антител. Метод изучает локализацию и оценивает количество выявляемого антигена в клетках. Его преимуществом является возможность в совокупности с другими вышеописанными методиками проводить дифференциальную диагностику между острой, персистирующей и перенесенной ранее инфекцией [20].

По нашим данным, имеется существенная разница в эффективности методов лабораторной диагностики у детей разных возрастных групп. Диагноз острой РСВИ у пациентов первого и второго года жизни чаще подтверждали при исследовании мазков из ротоглотки с помощью ПЦР (в 67 и 60% соответственно). По сравнению с ПЦР более эффективным методом у больных данной возрастной группы являлось иммуноцитохимическое исследование мазков из ротоглотки (чувствительность (Se) 87,4; специфичность (Sp) 93,6 — у детей первого года жизни и Se 93,4; Sp 85,1 — у детей второго года жизни), а у больных в возрасте от двух до пяти лет — выявление специфических IgM в иммуноферментном анализе (Se 88,9; Sp 97,6) [20].

Установлено, что от 3 до 13% случаев РСВИ является нозокомиальными. Заражение в педиатрическом отделении может наступить через руки персонала, предметы, бумагу, кровать, игрушки в течение первых 6 часов, а сам вирус способен сохраняться на руках до 25 мин. Особую угрозу РСВ представляет для больных из групп риска тяжелого течения РСВИ. Нозокомиальная инфекция ассоциируется с худшим прогнозом, включая летальные исходы, потребностью в ИВЛ и более длительным пребыванием в стационаре [21].

Поэтому самым важным в ведении таких детей является соблюдение санитарно-эпидемиологического режима и изоляция детей с РСВИ в отдельные боксы.

В настоящее время вопрос тактики ведения детей с РСВИ остается дискуссионным. Не существует эффективных препаратов, действующих специфически в отношении респираторно-синтициального вируса, которые могли бы быть использованы для этиотропной терапии. В ряде литературных источников обсуждается назначение в качестве этиотропного средства рибавирина. В зарубежной практике имеется жидкая форма препарата, официально зарегистрированная для ингаляционного лечения РСВИ. Однако, учитывая высокую вероятность супрессии костного мозга, канцерогенность и тератогенность препарата, с 2015 г. не рекомендовано его широкое применение, особенно в неонатологической практике [21].

Использование бронходилататоров при РСВ-бронхиолитах у детей первых месяцев жизни также вызывает дискуссии. Многочисленные метаанализы показывают, что бронходилататоры не снижают длительность болезни, частоту и продолжительность госпитализации, поэтому их использование не рекомендовано в широкой клинической практике. Применение данных препаратов оправданно только в случае отягощенного семейного анамнеза по атопии и бронхиальной астме, в сочетании с предшествующими эпизодами бронхообструктивного синдрома, а также при проведении дифференциальной диагностики с вирусиндуцированной астмой. Рекомендовано назначать их коротким курсом, и после улучшения оксигенации крови, снижения оксидативного стресса и/или лабораторного подтверждения РСВИ их следует отменить [21].

Нет убедительных данных о необходимости применения системных кортикостероидов при РСВИ. Учитывая их негативное влияние на рост и минеральную плотность ткани, эксперты считают, что от данных препаратов при РСВИ необходимо отказаться [21, 22].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов не показали своего преимущества по сравнению с плацебо. Антибиотики также не показаны в терапии больных при отсутствии вторичной бактериальной инфекции [21].

Физиотерапия не используется в широкой практике, однако у детей с хроническими заболеваниями легких может быть эффективна [21].

В настоящее время единственным рекомендуемым методом лечения является соблюдение питьевого режима и проведение ингаляций кислорода для поддержания уровня сатурации не менее 92% [22].

Эффективной вакцины против РСВИ до сих пор не разработано. У детей из групп риска тяжелого течения РСВИ для проведения специфической пассивной иммунопрофилактики успешно используется паливизумаб (Синагис®) — гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к эпитопу F белка-слияния РСВ. У этих антител выявлена высокоспецифичная активность против вируса, что позволяет создать высокую концентрацию в малом объеме и вводить препарат внутримышечно. Паливизумаб блокирует слияние вирусных частиц с рецепторами клетки-хозяина и распространение вируса на другие клетки, которые ранее не подвергались инфекции [22, 23].

Препарат содержит мышинные антитела к РСВ, что может стать причиной иммуноопосредованных побочных эффек-

тов. Для того чтобы избежать этой проблемы мышиные антитела к А-участку F протеина РСВ заменены на фрагмент человеческого IgG, вследствие чего иммунная система воспринимает данный гуманизированный рекомбинантный IgG как любое другое натуральное человеческое анти тело [23].

Профилактика паливизумабом проводится детям младше 2 лет, родившимся недоношенными с гестационным возрастом менее 35 недель, доношенным и недоношенным детям с врожденными пороками сердца, БЛД, иммунодефицитными состояниями, обусловленными различными причинами и требующими лечения на протяжении сезонного подъема заболеваемости. Препарат вводится внутримышечно в дозировке 15 мг/кг один раз в месяц. Паливизумаб, назначаемый на протяжении 5 месяцев сезона подъема РСВ, снижает частоту госпитализации по поводу РСВИ на 55% среди недоношенных детей и детей с БЛД и на 45% среди детей с врожденными пороками сердца [23].

В исследовании Anthoney Bentley показана экономическая обоснованность пассивной иммунопрофилактики РСВИ. Стоимость лечения в Великобритании сокращается на 33 тыс. фунтов стерлингов среди детей с врожденными пороками сердца, 19 тыс. фунтов стерлингов среди детей с врожденными заболеваниями легких, на 3 845 фунтов стерлингов среди недоношенных менее 29 недель гестации, 30 тыс. фунтов стерлингов среди недоношенных 29—32 недель гестации, 99 тыс. фунтов стерлингов среди детей 33—35 недель гестации [24].

Эффективность затрат на профилактику РСВИ показана в работе отечественных авторов. В настоящее время доказано, что специфическая пассивная профилактика тяжелой РСВИ у недоношенных детей с гестационным возрастом 32 и менее недель экономически обоснована при ее начале в течение первых 6 месяцев жизни, так как коэффициент «затраты/эффективность» у данных пациентов не превышает приемлемый уровень по России. Экономическая эффективность профилактики повышается при более раннем ее начале. Прямые медицинские затраты у детей с гестационным возрастом 28 недель при начале терапии в первые 3 месяца составляют 594,4 тыс. руб., с возрастом 32 недели — 740,4 тыс. руб., по сравнению с началом терапии в первые 6 месяцев — 915,4 и 1030,4 тыс. руб. соответственно [3, 16].

Таким образом, РСВИ является актуальной проблемой детского возраста. Заболеваемость РСВИ наносит существенный ущерб экономике здравоохранения всех стран мира. Вопрос терапии РСВИ в настоящее время остается открытым. Несмотря на имеющиеся возможности лабораторной диагностики, разработку новых методов лечения и профилактики, смертность от РСВИ остается высокой, что требует дальнейшего изучения клинико-эпидемиологических особенностей РСВИ и поиска оптимальной терапии. Единственным эффективным профилактическим средством с высоким уровнем доказательности является паливизумаб.



ЛИТЕРАТУРА

- Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 1427-1436.
- Mejias A, Ramilo O. Defining the burden of respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89: 517-9.
- Ровный В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. 16 с.
- Waris M, White LJ. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(4): 541.
- Ferrero F, Torres F, Abrutzyk R, Ossorio MF, Marcos A, Ferrario CI and Rial MJ. Seasonality of respiratory syncytial virus in Buenos Aires relationship with global climate change. *Arch Argent Pediatr* 2016, 114(1): 52-55.
- Нотарио Д., Таточенко В., Учайкин В. и др. Эпидемиология респираторно-синцитиального вируса у детей в возрасте < 2 лет, госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей в Российской Федерации. *Clinical Epidemiology*, 2010, 2: 1-7.
- Ровный В.Б. и др. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста. *Журнал инфектологии*, 2013, 5(2): 76-81.
- Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Italian Journal of Pediatrics*, 2015, 41: 40.
- Eposito S and Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infectious Diseases*, 2015, 15: 487.
- Maxwell. CS, Carbone ET and Wood RJ. Better newborn vitamin D status lowers RSV-associated bronchiolitis in infants. *Nutrition Reviews*, 2012, 70: 548-552.
- Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children. *Pediatrics*, 2015 Jan, 135(1): e24-e31.
- Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A, Schobel S, Chappell JD, Larkin EK et al. Differences in the Nasopharyngeal Microbiome During Acute Respiratory Tract Infection With Human Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Infancy. *J Infect Dis*, 2016 Dec 15, 214(12): 1924-1928.
- de Steenhuijsen Piters WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et al. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016 Nov 1, 194(9): 1104-1115.
- Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *PLoS One*, 2016 Oct 20, 11(10): e0165108.
- Ровный В.Б. и др. Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте. *Детские инфекции*, 2013, 12(4): 19-23.
- Рудакова А.В., Бабаченко И.В., Ровный В.Б., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. / Эффективность затрат на профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной инфекции паливизумабом у недоношенных детей первого года жизни. *Вопросы Современной Педиатрии*, 2012, 11(4): 142-147.
- Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Trout T. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study. *J Clin Microbiol*, 2000, 38: 2824-8.
- Popow-Kraupp T and Aberle JH. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5(Suppl2-M2): 128-134.
- Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M et al. Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory diseases. *J Med Virol*, 2008, 80: 716-23.
- Ровный В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. 137 с.
- Drysdale SB, Green CA and Sande CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*, 2016, 3(2): 63-71.
- Бабаченко И.В., Ибрагимова О.М., Ровный В.Б. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические аспекты, современные возможности лечения и профилактики: медицинское пособие. Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: Российский опыт: материалы II международного. Форума. СПб.: Человек и его здоровье, 2012: 59-86.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. *Clinical Guideline*, 2015, 9.
- Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Busch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review*, 2013, 3: 18.

10.21518/2079-701X-2017-4-11-15

М.К. БЕХТЕРЕВА, к.м.н., И.В. РАЗДЬЯКОНОВА, С.Г. СЕМЕНОВА, В.В. ИВАНОВА, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕГИДРАТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ — ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

В статье изложены современные подходы к рациональной патогенетической терапии кишечных инфекций у детей, основанные на действующих национальных и зарубежных протоколах лечения инфекционных диарей. Подробно описаны подходы к проведению оральной регидратации с использованием растворов со сниженной осмолярностью. Использование растворов с осмолярностью 225—240 мосм/л позволяет сократить длительность диареи, способствует улучшению исходов заболевания.

Ключевые слова: кишечные инфекции, дети, инфекционные диареи, дегидратация, лечение, регидратация, растворы для оральной регидратации.

M.K. BEKTEREVA, PhD in medicine, I.V. RAZDYAKONOVA, S.G. SEMENOVA,
V.V. IVANOVA, corresponding member of RAMS, PhD in medicine, Prof.

Research Institute of Childhood Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

REHYDRATION THERAPY IS THE BASIS OF TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN

The article presents modern approaches to rational pathogenetic therapy of intestinal infections in children based on existing national and international protocols for the treatment of infectious diarrhea. Approaches to carrying out oral rehydration using solutions with reduced osmolarity are described in detail. The use of solutions with osmolarity 225–240 mOsm/l allows reduction of the diarrhea duration and contributes to improvement of outcomes.

Key words: intestinal infections, children, infectious diarrhea, dehydration, treatment, rehydration, solutions for oral rehydration therapy.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости у детей [1, 2]. В 2015 г. показатель заболеваемости ОКИ в Российской Федерации составил 545,89 на 100 тыс. населения, что практически не отличается от показателя 2014 г. При этом на долю ОКИ неустановленной этиологии приходится 63,44% случаев. Сохраняются выраженные различия в эффективности диагностики ОКИ на различных территориях Российской Федерации, наряду со снижением заболеваемости по отдельным нозологиям, отмечался рост заболеваемости кампилобактериозом — на 30,3%, ротавирусной — на 14% и норовирусной — на 26,4% инфекциями [3].

При инфекционной диарее тяжесть состояния больного определяется наличием и выраженностью ряда патологических симптомов. Речь, в частности, идет об общинфекционном синдроме (лихорадке, интоксикации, вялости), синдроме дегидратации (токсикозе с эксикозом), синдроме метаболического ацидоза, синдроме местных изменений (диарее, рвоте, метеоризме, парезе кишечника). Скорость и тяжесть развития последствий обезвоживания зависит от вида обезвоживания, его выраженности и своевременности лечебных мероприятий, направленных на его устранение.

Причиной частого возникновения дегидратации (эксикоза) у детей принято считать анатомо-физиологические особенности, обуславливающие быстрый срыв адаптационных механизмов и развитие декомпенсации функций органов и систем в условиях инфекционной патологии, сопровождаемых потерей воды и электролитов. Синдром дегидратации у детей со среднетяжелыми и тя-

желыми формами острых вирусных гастроэнтеритов обусловлен значительными потерями жидкости со рвотой и патологическим стулом. Как следствие — ухудшение центральной и периферической гемодинамики, развитие патологических изменений всех видов обмена веществ, накопление в клетках и межклеточном пространстве токсических метаболитов и их вторичное воздействие на органы и ткани больных. Доказано, что основной причиной развития синдрома дегидратации является ротавирусный гастроэнтерит [4—6]. Это согласуется и с нашими наблюдениями при вирусных диареях (табл. 1).

Алгоритм терапии ОКИ у детей предполагает целенаправленное воздействие, прежде всего на макроорганизм, обуславливающее коррекцию водно-электролитных расстройств и элиминацию возбудителя. Основоплагающей считается патогенетическая терапия: регидратация, диетотерапия, энтеросорбция и использование пробиотиков [7]. При водянистой диарее эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признают абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий — регидратации и адекватного питания (2006) [1, 7].

Как показал наш опыт (преподавательский и экспертный), к сожалению, именно при проведении регидратационной терапии допускают самое большое количество ошибок. Даже при парентеральном введении жидкости для купирования дегидратации в большинстве историй болезни расчет необходимой жидкости либо отсутствует, либо выполнен некорректно. При проведении оральной регидратации расчет не проводится совсем. Однако больше всего впечатляет тот факт, что даже при наличии солидного стажа

практической работы врачи различных специальностей не понимают, зачем регидратирующую соль растворять в строго определенном объеме жидкости, почему нельзя смешивать глюкозо-солевые и бессолевые растворы. Не секрет, что нередко случаи проведения необоснованной инфузионной терапии, поскольку законные представители ребенка или медицинский персонал не хотят затруднять себя проведением оральной регидратации или не имеют для этого эффективных средств.

Прежде чем приступить к коррекции дефицита жидкости при ОКИ необходимо определить степень дефицита жидкости и объем патологических потерь. Мы попытались осветить различные подходы к оценке степени синдрома дегидратации: традиционный подход российских педиатров-инфекционистов и анестезиологов-реаниматологов и широко вошедшие в повседневную практику критерии ВОЗ и ESPGHAN/ESPID (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition — Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов/European Society for Paediatric Infectious Diseases — Европейская ассоциация детских инфекционистов) (2008, 2014). Тяжесть синдрома дегидратации оценивается в первую очередь по проценту потери массы тела (табл. 2).

Используя критерии ВОЗ, оценивая степень дегидратации, можно сразу определить дефицит жидкости (табл. 3).

Универсальных лабораторных тестов, способных оценить тяжесть дегидратации, не существует. Целью определения тяжести дегидратации является объем дефицита (в мл) для последующего восполнения. Оценка тяжести дегидратации по клиническим данным, естественно, субъективна. Для этих целей ESPGHAN рекомендует использовать клиническую шкалу дегидратации CDS (Clinical Dehydration Scale): 0 баллов — дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов — легкая дегидратация, 5—8 баллов соответствуют дегидратации средней и тяжелой степени (табл. 4) [8].

Перед началом лечения ребенка с инфекционной диареей необходимо тщательно собрать и проанализировать анамнез заболевания, оценить тяжесть состояния. Особое внимание обращают на частоту, консистенцию, ориентировочный объем фекалий, наличие и кратность рвоты, возможность приема жидкости (объем и состав), частоту и темп диуреза, наличие или отсутствие лихорадки. Обязательно определяют массу тела до начала лечения, далее взвешивают пациента ежедневно. В ходе терапии ведут строгий учет полученной и выделенной жидкости (взвешивание подгузников и памперсов, измерение объема рвотных масс, установка урологического катетера и т. д.).

Комплексный подход к диагностике синдрома дегидратации представлен нашими белорусскими коллегами В.В. Курек и А.Е. Кулагиным (2012) (табл. 5), данный подход не сложен в использовании в практическом здравоохранении [9].

Синдром дегидратации возникает при потере воды и электролитов, причем их количественная потеря может быть разной. В зависимости от этого различают три вида дегидратации: гипертоническую, гипотоническую и изотоническую. Повышение уровней белка крови, гемогло-

ТАБЛИЦА 1. Частота развития синдрома дегидратации при вирусных гастроэнтеритах у детей

| Этиологический агент, n = 977 | 1-я степень дегидратации | 1—2-я степень дегидратации | 2-я степень дегидратации |
|--|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Ротавирус, n = 616 | 30% | 61% | 9% |
| Норовирус, n = 208 | 67% | 28% | 5% |
| Аденовирус, n = 67 | 58% | 35% | 7% |
| Астровирус, n = 32 | 95% | 5% | 0 |
| Смешанные вирусно-вирусные ОКИ, n = 54 | 26% | 64% | 10% |

ТАБЛИЦА 2. Тяжесть дегидратации в процентах от массы тела ребенка до заболевания

| Источник | Тяжесть дегидратации, % | | |
|-------------------|-------------------------|---------|---------|
| | Легкая | Средняя | Тяжелая |
| Dell (1973) [1] | 5 | 10 | 15 |
| Robson (1987) [8] | 4—5 | 6—9 | ≥ 10 |

ТАБЛИЦА 3. Оценка дефицита жидкости у ребенка по ВОЗ

| Степень дегидратации | Дефицит жидкости, %, по отношению к массе тела | Дефицит жидкости, мл/кг массы тела |
|---------------------------------|--|------------------------------------|
| Нет признаков обезвоживания | < 5 | < 50 |
| Некоторая степень обезвоживания | 5—10 | 50—100 |
| Обезвоживание в тяжелой форме | > 10 | > 100 |

бина, гематокрита и эритроцитов характерно для всех видов, но при изотонической дегидратации эти показатели иногда могут быть в норме.

Гипертоническая (вододефицитная, внутриклеточная) возникает на фоне потери преимущественно воды, которая вследствие повышения концентрации натрия в плазме перемещается в кровеносное русло. Потери происходят в основном с диареей. В результате возникает внутриклеточное обезвоживание, которое клинически проявляется неутолимой жаждой, афонией, «плачем без слез». Кожа сухая, теплая, большой родничок не западает вследствие увеличения объема ликвора. Лабораторные данные: высокий уровень натрия плазмы ≥ 150 ммоль/л, уменьшенный объем эритроцита и высокое со-

ТАБЛИЦА 4. Шкала дегидратации Clinical Dehydration Scale (CDS)

| Признак | Баллы | | |
|--------------------|-----------------------|--|---------------------|
| | 0 | 1 | 2 |
| Внешний вид | Нормальный | Жажда, беспокойство, раздражительность | Вялость, сонливость |
| Глазные яблоки | Тургор нормальный | Слегка запавшие | Запавшие |
| Слизистые оболочки | Влажные | Липкие, суховатые | Сухие |
| Слезы | Слезотделение в норме | Слезотделение снижено | Слезы отсутствуют |

ТАБЛИЦА 5. Клиническая оценка дегидратации [9]

| Предмет исследования | Метод |
|--|--|
| Дефицит объема | Анамнез заболевания, объективный осмотр ребенка |
| Нарушение осмолярности | Концентрация натрия в плазме, осмолярность плазмы |
| Нарушение кислотно-основного состояния | pH, pCO ₂ , HCO ₃ капиллярной крови |
| Уровень калия | Калий плазмы |
| Функция почек | Мочевина и креатинин плазмы, удельный вес мочи (или осмолярность мочи), pH мочи, микроскопия осадка мочи |

держание гемоглобина в нем. Осмолярность плазмы и мочи повышены. Потери натрия — 3—7 ммоль/кг.

Гипотоническая (соледефицитная, внеклеточная) возникает в случае преимущественной потери электролитов (натрия, калия), встречается при преобладании рвоты над диареей. Потеря солей приводит к снижению осмолярности плазмы и перемещению жидкости из сосудистого русла в клетки (внутриклеточный отек). При этом виде дегидратации жажда умеренная. Внешние признаки дегидратации выражены слабо: кожа холодная, бледная, влажная, слизистые не столь сухие, большой родничок западает. Характерно снижение уровня натрия плазмы менее 135 ммоль/л, увеличение объема эритроцита и уменьшение концентрации гемоглобина в нем. Осмолярность плазмы и мочи понижены. Потери натрия — 8—10 ммоль/кг.

Изотоническая (нормотоническая) дегидратация считается наиболее распространенной и сопровождается одновременной потерей жидкости и солей. Как правило, содержание натрия плазмы нормальное, хотя уровень его потерь колеблется от 11 до 13 ммоль/кг. Средний объем эритроцита и концентрация гемоглобина, осмолярность плазмы и мочи — в пределах нормы.

Обычно при ОКИ не бывает изолированной вне- или внутриклеточной дегидратации. Наблюдается тотальное обезвоживание, но в большей степени из внеклеточного сектора. Симптомы гипонатриемии заключаются в развитии неврологической симптоматики: от тошноты, головной боли, потери сознания до комы, судорожного статуса и летального исхода. Тяжесть симптомов зависит как от степени гипонатриемии, так и от темпов ее нарастания. Быстрое снижение содержания внутриклеточного натрия осложняется перемещением воды внутрь клетки, что может привести к отеку головного мозга.

Как показывает клинический опыт, в большинстве случаев синдрома эксикоза имеют место пропорциональные потери воды и электролитов. В результате в 80% случаев развивается изотоническая дегидратация, в 15% — гиперосмолярная, в 5% — гипоосмолярная.

Основной принцип оральной регидратации — дробное и постепенное введение жидкости. На наш взгляд, наиболее удобен расчет возмещаемой жидкости при оральной регидратации, принятый российским медицинским сообществом [10—12]. Оральная регидратация проводится в два этапа: этап I — в первые шесть часов после поступления больного ликвидируют водно-солевой дефицит, возникший до начала лечения. При синдроме дегидратации первой степени количество жидкости для первичной регидратации на этом этапе составляет 40—50 мл/кг массы тела за первые шесть часов, при синдроме дегидратации второй степени — 80—90 мл/кг массы тела за первые шесть часов; этап II — весь последующий период проводят поддерживающую терапию с учетом суточной потребности ребенка в жидкости и солях, а также их потерь. Поддерживающую терапию проводят в зависимости от продолжающихся потерь жидкости и солей с рвотой и испражнениями. За каждый последующий шестичасовой отрезок времени ребенок должен выпить столько раствора, сколько он потерял жидкости с испражнениями и рвотными массами за предыдущие шесть часов. Этот этап регидратации продолжают до прекращения диареи. Ориентировочный объем раствора для поддерживающей регидратации — от 80 до 100 мл/кг массы тела в сутки (при массе не более 25 кг).

Расчет необходимого количества жидкости для пероральной регидратации при эксикозах у детей приведен в таблице 6. Можно воспользоваться расчетом возмещения жидкости, рекомендуемым ВОЗ для стран с развива-

ТАБЛИЦА 6. Необходимое количество жидкости для пероральной регидратации при синдроме дегидратации у детей

| Масса тела, кг | Количество раствора, мл | | | |
|----------------|-------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | эксикоз первой степени | | эксикоз второй степени | |
| | за один час | за шесть часов | за один час | за шесть часов |
| 5 | 42 | 250 | 66 | 400 |
| 10 | 83 | 500 | 133 | 800 |
| 15 | 125 | 750 | 200 | 1200 |
| 20 | 167 | 1000 | 266 | 1600 |
| 25 | 208 | 1250 | 333 | 2000 |

ТАБЛИЦА 7. Оральная регидратация — план В

| Возраст | До 4 месяцев | 4—12 месяцев | 12—24 месяца | 2—5 лет |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Масса тела, кг | < 6 | От 6 до 10 | От 10 до 12 | 12—19 |
| Объем регидратационного раствора, мл | 200—400 | 400—700 | 700—900 | 900—1400 |

ющейся экономикой. В отсутствие значимой дегидратации реализуется план А: дети младше 24 месяцев — 50—100 мл после каждого эпизода диареи, дети старше 24 месяцев — 100—200 мл после каждого эпизода диареи (табл. 7).

При умеренной дегидратации реализуется план В, при тяжелой — план С. Последний в странах с хорошей доступностью медицинской помощи не применяется, поскольку при серьезной дегидратации (второй-третьей степени) должна проводиться инфузионная терапия (табл. 7, 8).

При проведении оральной регидратации используют не только глюкозо-солевые растворы, которые чередуют с приемом бессолевых растворов: рисового отвара, кипяченой воды, чая с небольшим количеством сахара, неконцентрированного изюмного отвара. Самым главным принципом оральной регидратации является дробность введения жидкости, для этого медицинский персонал или родители должны поить ребенка малыми порциями через 8—12 минут.

Эффективность оральной регидратации оценивается по уменьшению объема потерь жидкости, исчезновению клинических признаков обезвоживания, нормализации диуреза, улучшению общего состояния ребенка. Противопоказаниями для проведения оральной регидратации является инфекционно-токсический шок (септический), гиповолемический шок, дегидратация 2—3-й степени,

протекающая с нестабильной гемодинамикой, неукротимая рвота, потеря жидкости с рвотой и диарей, превышающей 1,5 л/ч (у взрослых), олигоанурия как проявление острой почечной недостаточности, сахарный диабет, нарушения всасывания глюкозы.

ВОЗ рекомендует проводить оральную регидратацию с использованием глюкозо-солевых растворов при ОКИ, сопровождающихся водянистой диареей (холера, энтеротоксигенные эшерихиозы), а также при диареях другой этиологии, характеризующихся развитием энтерита, гастроэнтерита и гастроэнтероколита. При использовании глюкозо-солевых растворов происходит замещение утрачиваемых солей. Глюкоза не только позволяет восполнить энергетические потери макроорганизма, но и обеспечивает транспорт натрия и калия через мембрану клеток слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к более быстрому восстановлению водно-солевого гомеостаза.

Регидратационная терапия, история становления которой началась в 1950-х гг., широко внедрена в повседневную практику. До начала 1990-х гг. использовались растворы с нормальной осмолярностью (290—315 мОсм/л), с начала 2000-х гг. стали применять растворы со сниженной осмолярностью (220—260 мОсм/л) [13].

Согласно результатам многочисленных исследований, осмолярность улучшенных регидратационных растворов не должна превышать 245 мОсм/л (рекомендо-

ТАБЛИЦА 7. Оральная регидратация — план С

| Возраст | Объем жидкости за временной отрезок | |
|-------------------|-------------------------------------|----------------|
| | 30 мл/кг | Затем 70 мл/кг |
| Младше 12 месяцев | За 1 час | За 5 часов |
| Старше 12 месяцев | За 0,5 часа | За 2,5 часа |

вано ВОЗ в 2004 г.). К растворам предъявляются следующие требования: соотношение «натрий/глюкоза» — 60/90 ммоль/л, осмолярность — 200—240 мОсм/л, энергетическая ценность — до 100 ккал. Только при использовании растворов с пониженной осмолярностью улучшается всасывание в кишечнике воды и электролитов, сокращаются объем и длительность диареи, реже возникает потребность в проведении инфузионной терапии. Причем эти наблюдения относятся даже к холере [14].

В нашей стране уже более десяти лет используются растворы со сниженной осмолярностью (ОРС 200, Хумана электролит) [15]. В работах Л.Н. Мазанковой показано, что на фоне применения раствора со сниженной осмолярностью сокращаются длительность и выраженность диареи, рвоты и лихорадки [15, 16].

На отечественном фармацевтическом рынке представлен регидратирующий раствор, в состав которого, кроме солей, входят мальтодекстрин, диоксид кремния и *Lactobacillus rhamnosus GG* — 1×10^9 КОЕ. Диоксид кремния оказывает сорбирующее, регенерирующее действие в просвете кишечника, то есть обеспечивает дополнительный детоксицирующий эффект. Мальтодекстрин обеспечивает более низкую осмолярность раствора и обладает бифидогенным действием.

Добавление в регидратирующий раствор *Lactobacillus rhamnosus GG* гарантирует получение высокоэффективного и безопасного пробиотического штамма, рекомендованного (с высоким уровнем доказательности) ESPGHAN для лечения инфекционных диарей у детей [8]. Как известно, *Lactobacillus rhamnosus GG* обладает устойчивостью к действию кислой среды желудка, высокой адгезивной способностью к эпителиальным клеткам, выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов, влияет на продукцию противовоспалительных цитокинов и характеризуется высоким профилем безопасности [17, 18].

Результаты исследований, проведенных В.Ф. Учайкиным, подтвердили высокую эффективность регидратирующего раствора при инфекционных диареях, как водянистых, так и осмотических. Его использование приводит к более быстрому купированию симптомов дегидратации, интоксикации, абдоминальных болей, явлений метеоризма и нормализации характера стула [19]. Кроме того, *Lactobacillus rhamnosus GG* способствует нормализации количества в кишечнике лактобактерий и энтерококков, но не влияет на уровень анаэробов и кишечной палочки.

Наш опыт использования регидратирующего раствора у 40 детей с вирусным гастроэнтеритом показал более быстрое купирование диареи, а самое главное — высокую приверженность терапии. 90% пациентов, получавших данный препарат, использовали весь назначенный на сутки раствор. Среди пациентов (30 человек), получавших раствор с нормальной осмолярностью, только 40% могли выпить весь рассчитанный объем глюкозо-солевого раствора. К преимуществам данного раствора относятся хорошие органолептические свойства.

Таким образом, оральная регидратация является основным методом лечения инфекционных диарей у детей. Важно правильно оценивать степень дегидратации и использовать регидратирующие растворы со сниженной осмолярностью.

При лечении гастроэнтеритов у детей энтеральная регидратация эффективна в большинстве случаев. Эффективность такой терапии по некоторым показателям превосходит парентеральную регидратационную терапию [20, 21].



ЛИТЕРАТУРА

1. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. February 2012.
2. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian J Pediatr*, 2009, 46(6): 491–6.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. 99 с.
4. American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
5. Hatchette TF, Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat. *CMAJ*, 2011, 183: 339–344.
6. Молочный В.П. Педиатрия. Неотложные состояния у детей (справочник). Ростов-на-Дону: Феникс. 2006. 414 с.
7. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008 May, 46(Suppl. 2): 81–122.
8. Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN*, 2014 July, 59(1): 132–152.
9. Курек В.В., Кулагина А.Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. М.: Мед. литература. 2012. 624 с.
10. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Сугян Н.Г., Шапошникова Л.И. и др. Ротавирусная инфекция у детей: особенности течения и терапии. Методические рекомендации для врачей. М., 2012. 32 с.
11. Жидков Ю.Б., Колотилов Л.В. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых. М.: Медпресс-информ, 2005. 301 с.
12. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. М., 2003. 34 с.
13. Bhattacharya SK. History of development of oral rehydration therapy. *Indian J Public Health*, 1994 Apr-Jun, 38(2): 39–43.
14. Alam S, Afzal K, Maheshwari M, Shukla I. Controlled trial of hypo-osmolar versus World Health Organization oral rehydration solution. *Indian Pediatr*, 2000 Sep, 37(9): 952–60.
15. Мазанкова Л.Н. и соавт. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(1): 20–24.
16. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста. *Лечение и профилактика*, 2013, 4: 54–57.
17. Gaon D, Garcia H, Winter L et al. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (B Aires)*, 2003, 63: 293–8.
18. Szajewska HJ. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Pediatr*, 2001, 138: 361–365.
19. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А. Клиническая эффективность применения гипоосмолярного перорального раствора с *Lactobacillus GG* для регидратации при кишечных инфекциях у детей. *Детские инфекции*, 2015, 1: 24–25.
20. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158(5): 483–90.
21. Bellemare S, Hartling L, Wiebe N et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Medicine*, 2004, 2: 11.

10.21518/2079-701X-2017-4-16-18

И.В. ФРИДМАН, к.м.н., **С.М. ХАРИТ**, д.м.н., профессор

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

ПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

В статье представлены данные об актуальности менингококковой инфекции и возможности ее профилактики с помощью вакцинации. Проведен анализ по эффективности и безопасности вакцин против менингококковой инфекции. Представлены результаты эпидемиологической эффективности вакцинации при массовом применении конъюгированных вакцин.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, полисахаридные и конъюгированные вакцины, иммуногенность и безопасность вакцин против менингококка.

I.V. FRIDMAN, PhD in medicine, **S.M. KHARIT**, MD, Prof., FGBU NIIDI FMBA Russia

PREVENTION OF MENINGOCOCCAL INFECTION

The article presents data on the relevance of meningococcal infection and the possibility of its prevention by vaccination. Spend a literary analysis of the efficacy and safety of vaccines against meningococcal disease. The results of the epidemiological effectiveness of vaccination at mass use of conjugated vaccines.

Keywords: meningococcal infection, polysaccharide and conjugate vaccines, the immunogenicity and safety of the vaccine against meningococcus.

N meningitidis — бактерия, способная вызывать несколько клинических форм заболевания. Это может быть изолированный менингококковый менингит, который является основным бактериальным менингитом в странах, где в национальные календари прививок включена профилактика гемофильной и пневмококковой инфекции. Но наиболее тяжелой формой данной инфекции являются инвазивные менингококковые заболевания (ИМИ) или генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ — в российской терминологии). Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) занимают важное место среди инфекционных заболеваний центральной нервной системы в связи с тяжестью течения и высокой летальностью. Возможность развития ГФМИ обуславливается как восприимчивостью организма конкретного человека к инфекции, так и повышенными вирулентными свойствами возбудителя. Приблизительно 500 000 случаев ГФМИ регистрируются ежегодно во всем мире и являются причиной летальности, которая может достигать 10%. Практически 20% выживших имеют серьезные осложнения в виде ампутированных конечностей, нарушения слуха и зрения, формирования психических нарушений.

Заболеваемость ИМИ в мире бывает как спорадической (< 2 на 100 000 населения) в странах Европы, США и Канаде, так эндемической — в странах Африканского менингитного пояса. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость в странах менингитного пояса достигает 1 000 случаев на 100 000 населения.

За последнее десятилетие регистрируемая заболеваемость ГФМИ в Российской Федерации прогрессивно снижается и не превышает 1 на 100 000 населения (в 2013 г. — 0,79 на 100 000). В то же время дети болеют ГФМИ в 11,5 раза

чаще, чем взрослые (в 2012 г. заболеваемость у детей была 4,6 на 100 000 детей 0—14 лет, у взрослых — 0,4 на 100 000 населения). В 2013 г. показатель детской заболеваемости составил 2,99 на 100 000 детей и подростков (0—17 лет). Среди заболевших ГФМИ более 83% составляют дети до пяти лет (показатель заболеваемости в группе детей 0—4 года — 9,9 на 100 000, детей первого года жизни — 13,9 на 100 000) [1, 2].

На основании антигенных свойств капсульного полисахарида на данный момент выделено 13 серогрупп *N. meningitidis*. Из них только пять обычно вызывают инвазивные инфекции.

Эти серотипы имеют также эпидемиологические и географические особенности распространения: серогруппы В, С и Y — в Соединенных Штатах Америки (США), в то время как серогруппы А и W преобладают в Африке. На территории России в эпидемический процесс вовлечены *N. meningitidis* серогрупп А, В и С, данные о распространении других серогрупп немногочисленны [2, 3].

Для эффективного контроля менингококковой инфекции необходима вакцина, иммуногенная для лиц любого возраста, создающая длительную иммунную память и обеспечивающая бустерный эффект, что позволило бы рассчитывать на защиту даже после снижения титра антител. Идеальная противоменингококковая вакцина должна также прерывать циркуляцию возбудителя среди «здоровых» носителей.

Согласно позиции ВОЗ, массовая вакцинация против менингококковой инфекции рекомендована в высокоэндемичных (заболеваемость ГФМИ >10 на 100 000) и эндемичных регионах (заболеваемость 2—10 на 100 000 населения), а также лицам, выезжающим в такие регионы из стран с низкой заболеваемостью менингококковой инфекций.

В странах с низкой заболеваемостью ГФМИ (< 2 на 100 000 населения) вакцинация против менингококковой инфекции рекомендована ВОЗ для определенных групп риска: детей и подростков, проживающих в условиях скученности (закрытые коллективы, общежития, армейские казармы); сотрудников лабораторий, работающих с возбудителем менингококковой инфекции; лиц с иммунодефицитами, включая функциональную и анатомическую асплению и дефицит системы комплемента; ВИЧ-инфицированных лиц с клиническими проявлениями иммунодефицита.

Согласно Национальному календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям, вакцинации подлежат дети и взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С, и лица, подлежащие призыву на военную службу. Вакцинация проводится в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С, так как на момент формирования рекомендаций в Российской Федерации отсутствовали вакцины против других серотипов менингококка. В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных менингококком, в мире применяются вакцины нескольких типов: полисахаридные четырехвалентные вакцины (МенингоАСWY), четырехвалентные конъюгированные вакцины (МенингоАСWY-CRM197, -DT, -TT), конъюгированные моновакцины (против менингококка группы С, менингококка группы А). Отдельной группой являются вакцины против менингококка группы В, которые состоят из внутренних и внешних рекомбинантных белков. В России вакцины для профилактики менингококковой инфекции типа В не зарегистрированы.

Для профилактики менингококковой инфекции в нашей стране зарегистрировано несколько вакцин (табл.).

Иммунный ответ при введении полисахаридных вакцин идет по Т-независимому типу. Антигены — полисахариды капсулы активируют В-лимфоцит, что ведет к запуску клональной экспансии В-лимфоцитов и производству ими антител класса IgM. При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунологической памяти. Помимо этого, существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2 лет жизни, так как Т-независимые антигены труднораспознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

В результате конъюгации полисахаридных антигенов с белком-носителем иммунный ответ становится Т-зависимым. Происходит одновременное распознавание В-клет-

кой полисахаридного антигена и захват белка-носителя, обрабатывая и презентуя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки обеспечивают процессы для переключения синтеза классов антител преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1-тип, связанный с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной.

В настоящее время в развитых странах лицензирован ряд вакцин, конъюгированных с нетоксичным дериватом дифтерийного токсина CRM197 или столбнячным анатоксином. Вакцины выпускаются в однодозовых формах, консервантов не содержат.

Принципиальный вопрос для адекватной профилактики ГФМИ — иммуногенность используемых вакцин у детей первого года жизни и у детей 1—2 лет, т. е. в группах, где обычная полисахаридная вакцина неэффективна.

Ранее в Великобритании проводилась оценка иммуногенности конъюгированных вакцин [7] против менингококка группы С, выпускаемых фирмами Wyeth, Baxter, Novartis, которые вводили детям трехкратно на 2, 3 и 4-м месяце жизни.

Изучение среднегеометрической величины титров показало, что уже после введения 2-й дозы она мало отличается от уровня, полученного при вакцинации взрослых одной дозой полисахаридной вакцины. Одна доза вакцин, изготовляемых фирмами Wyeth, Baxter, Novartis, которые вводили детям в возрасте 12—18 мес., вызывала формирование защитных титров антител у 90—100% детей.

Также в Великобритании проконтролирована эпидемиологическая эффективность этих вакцин, поскольку в 1999 г. в Календарь прививок была включена вакцинация 2-, 3- и 4-месячных детей конъюгированными вакцинами против менингококка группы С.

К концу 2000 г. была закончена однократная вакцинация детей и подростков в возрасте 1—17 лет. Эпидемиологический надзор, осуществленный в последующие 3 года, показал существенное снижение заболеваемости менингококковой инфекцией группы С при сохранении уровня заболеваемости, вызванной менингококком группы В. Протективная эффективность в течение 1-го года после вакцинации была выше 90% во всех возрастных группах, затем она снижалась, но с разной скоростью: по прошествии 1—4 лет в группе детей, вакцинированных в возрасте 12—23 мес., эффективность составила около 60% и отсутствовала в группе детей, вакцинированных в возрасте 2—4 мес. Позже аналогичные оценки были получены по мере введения вакцинации конъюгированной С-вакциной в Нидерландах, Испании и Канаде. За 2000—2003 гг. в Англии и Уэльсе было выявлено 53 случая заболевания ГФМИ серогруппы С среди вакцинированных; причины этого неясны, но они не сводятся к отсутствию бактерицидных антител в крови этих лиц или иным иммунодефицитам. Также было показано, что через год после вакцинации 15—19-летних студентов носительство менингококков группы С среди них снизилось на 61%; через 2 года носительство снизилось в среднем в 5 раз, а носи-

ТАБЛИЦА. Вакцины для профилактики менингококковой инфекции, зарегистрированные в РФ

| Полисахаридные вакцины | Конъюгированная вакцина |
|---------------------------|-------------------------|
| Вакцина менингококковая А | Менюгейт (С) |
| Менинго А+С | Менактра (А,С,W,Y) |
| Менцевакс (А,С,W,Y) | |

тельство гипервирулентного (отчасти за счет повышенного синтеза капсульного полисахарида) клона ST-11 менингококков группы C снизилось в 16 раз. Снижение носительства в популяции в целом, вероятно, способствовало снижению заболеваемости ГФМИ серогруппы C среди непривитых [6].

Наиболее эффективными на сегодняшний день являются четырехвалентные менингококковые конъюгированные вакцины. В России осенью 2014 г. была зарегистрирована подобная вакцина для применения у детей с 2 лет и взрослых до 55 лет, в настоящее время вакцина разрешена для использования у детей с 9 месяцев.

Опыт использования данной вакцины составляет более 10 лет. С 2005 г. в США вакцина применяется у пациентов в возрасте от 2 до 55 лет, а с апреля 2011 г. расширена вакцинируемая популяция пациентов — вакцина разрешена для использования у детей с 9 месяцев. Применение четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины в рамках календаря иммунизации США у подростков 11—12 лет подтвердило ее эффективность, которая составила 80—85 % в первые 3—4 года после вакцинации. На настоящий момент вакцина зарегистрирована и широко используется в 54 странах мира.

Иммунологическая эффективность вакцины подтверждена в нескольких клинических исследованиях у детей в возрасте 2—10 лет и в группе лиц в возрасте 11—55 лет. Первичный иммунологический профиль изучали в рамках клинических исследований на участниках от 2 до 10 лет. Иммунный ответ оценивали непосредственно перед однократным введением вакцины и спустя 28 дней. У участников исследования наблюдали значительное повышение среднего геометрического титров (СГТ) бактерицидных антител. Во всех серогруппах у 86—100% участников при исходно неопределяемых значениях титров СБА (<1:8) была отмечена сероконверсия, определяемая как 4-кратное (или более) увеличение титров антител спустя 28 дней после вакцинации [5, 6].

Результаты исследований, проведенных у участников от 11 до 18 лет, подтвердили выраженный иммунный ответ на однократное введение четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины. Значения СГТ СБА на 28-й день после вакцинации оказались значительно выше исходных. Кроме того, у 98—100% подростков, у которых первоначально титр антител не определялся (<1:8), к 28-му дню наблюдалось 4-кратное (или более) увеличение титра СБА ко всем серогруппам вакцины. Однако в рекомендациях АСIP по контролю сохранности антител к серогруппам менингококка было выявлено, что около 50% привитых в раннем детском возрасте (до 1 года) теряют антитела через 3 года, а у привитых в более поздние сроки (подростковый возраст) высокий уровень защитных антител сохраняется в 80% случаев в ближайшие 5 лет. Выявленные данные подтверждают необходимость бустерной дозы вакцины для групп высокого риска (иммунокомпрометированных лиц) [7].

В целом результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой иммуногенности вакцины у подростков. Способность вакцины индуцировать формирование иммунной памяти после первичной вакцинации была также доказана в ходе клинических исследова-

ний. В одном из исследований было продемонстрировано, что персистенция бактерицидных антител в крови через 3 года после однократного введения вакцины была выше по сравнению с группой привитых, получивших однократную иммунизацию 4-валентной полисахаридной менингококковой вакциной против серогрупп A, C, Y и W-135. В группе привитых наблюдалась более высокая концентрация сывороточных бактерицидных антител, а также более высокая доля лиц, имевших специфические высокоavidные антитела, что говорит о формировании иммунной памяти.

Характер и частота выявленных в исследованиях побочных эффектов различались в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. Высокий благоприятный профиль безопасности вакцины продемонстрирован в международных клинических исследованиях с участием более 10 000 человек и подтвержден опытом клинического применения в течение 10 лет [4, 5].

Многоцентровое клиническое исследование вакцины у детей в возрасте 9—23 месяцев также проводилось и в России. Результаты российского исследования с участием 100 детей подтвердили иммуногенность и благоприятный профиль безопасности вакцины и соответствуют данным, полученным ранее в других странах для пациентов аналогичного возраста.

Таким образом, в отличие от полисахаридных вакцин, конъюгированные менингококковые вакцины обеспечивают формирование иммунологической памяти, т.е. обеспечивают длительную защиту от менингококковой инфекции у привитых. Появление конъюгированных менингококковых вакцин сделает возможной плановую профилактику тяжелых форм менингококковой инфекции в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкава Н.Н., Бехало В.А., Чернышева Т.Ф. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.*, 2014, 2: 73-79.
2. Платонов А.Е., Королева И.С., Миронов К.О. Эпидемиология менингококковой инфекции в России и мире на современном этапе. *Вакцинация*, 2004, 1: 6-7.
3. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2015. 840 с.
4. Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(Suppl. 2): 37-44.
5. Knuf M, Romain O, Kindler K, Walther U, Tran PM, Pankow-Culot H, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups a, c, w-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine (menacwy-tt) in 2-10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study. *Eur J Pediatr*, 2013, 172: 601-12.
6. Klein NP, Baine Y, Bianco V, Lestrate PR, Naz A, Blatter M, et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups a, c, w-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. *Pediatr Infect Dis*, 2013, 32: 760-7.
7. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2013 Mar 22, 62(RR-2): 1-28.

10.21518/2079-701X-2017-4-19-23

М.К. БЕХТЕРЕВА, к.м.н., А.М. КОМАРОВА, А.Н. УСКОВ, д.м.н.

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В РФ:

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ТЕРАПИИ

В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Острые инфекционные диареи у детей во всем мире являются актуальной проблемой здравоохранения [1]. В 2015 г. показатель заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в Российской Федерации составил 545,89 на 100 тыс. населения, что практически не отличается от показателя 2014 г. При этом на долю ОКИ неустановленной этиологии приходится 63,44% случаев. Сохраняются выраженные различия в эффективности этиологической диагностики ОКИ на различных территориях Российской Федерации. Наряду со снижением заболеваемости по отдельным нозологиям, отмечался рост заболеваемости кампилобактериозом — на 30,3%, ротавирусной — на 14% и норовирусной — на 26,4% инфекциями [2].

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, этиология, терапия.

М.К. BECHTEREVA, PhD in medicine, A.M. KOMAROVA, A.N. USKOV, MD

Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (PRCCID)

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN IN THE RF: DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGES TODAY

Acute infectious diarrhea in children is a global healthcare challenge [1]. In 2015, the incidence of acute intestinal infections (AII) in the Russian Federation amounted to 545.89 per 100 thousand people; that is almost exactly the same as in 2014. AII of unknown etiology account for 63.44% of cases. There are still significant differences in the effectiveness of the etiological diagnosis of AII in different areas of the Russian Federation. Along with a reduction in the incidence of separate nosologies, the incidence of campylobacteriosis increased by 30.3%, rotavirus by 14% and norovirus by 26.4% [2].

Keywords: children, acute intestinal infections, etiology, therapy.

В Постановлении №7 главного государственного санитарного врача по Санкт-Петербургу от 22.10.2014 «О мерах профилактики острых кишечных инфекций в Санкт-Петербурге» констатируется, что внедрение в работу инфекционных стационаров города современных методов лабораторной диагностики повысило результативность расшифрованных ОКИ среди госпитализированных до 70%. Однако удельный вес этиологически расшифрованных ОКИ среди амбулаторных больных остается низким и не превышает 18—20%. Этиологическая структура ОКИ установленной этиологии представлена в 76,2% вирусными агентами, в 23,8% — бактериальными возбудителями. В структуре вирусных патогенов 72,7% составили ротавирусы, 17,7% — норовирусы.

В ходе выполнения проспективного многоцентрового исследования, проведенного в 9 крупных городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Красноярск, Новосибирск, Ярославль, Ханты-Мансийск и Владивосток), установлено, что ротавирусные гастроэнтериты были причиной обращения за амбулаторной медицинской помощью родителей детей младше 5 лет в 31% случаях (от всех гастроэнтеритов), характеризовались достоверно

более тяжелой симптоматикой и затратами, связанными с оказанием медицинской помощи, в сравнении с гастроэнтеритами другой этиологии [3].

Диареи, связанные с оказанием медицинской помощи, или нозокомиальные диареи, являются огромной медицинской и социальной проблемой. Рота- и норовирусы являются основными возбудителями диарей, связанных с оказанием медицинской помощи [4].

Таким образом, в Российской Федерации ротавирусная инфекция (РВИ) является основной нозологической формой инфекционных диарей как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов детского возраста.

В последние годы в профессиональных кругах и среди общественности широко обсуждается вопрос качества оказания медицинской помощи и вопросы стандартизации оказания медицинской помощи населению. Под качеством медицинской помощи Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» понимает совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достиже-

ния запланированного результата. Медицинскую помощь пациентам с ОКИ в нашей стране оказывают стационары различного уровня: в крупных городах это специализированные инфекционные стационары и/или специализированные отделения многопрофильных стационаров, а в небольших городах, а тем более в отдаленных районах, помощь оказывается в инфекционных отделениях для взрослых и детей. Кроме того, не является секретом, что как на этапе амбулаторной помощи, так и при оказании стационарной медицинской помощи инфекционные диареи намеренно маскируются врачами под различные соматические диагнозы по разным причинам: нежелание «портить» статистику, из-за отсутствия мест в инфекционном отделении или вследствие неудовлетворительных условий пребывания в общем инфекционном отделении.

Для решения проблем по оказанию медицинской помощи при различных нозологиях профессиональными ассоциациями специалистов разрабатываются клинические рекомендации оказания медицинской помощи, которые должны обеспечить установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики; обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации; разработку стандартов медицинской помощи и обоснования затрат на ее оказание; проведение экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирование мероприятий по ее совершенствованию; выбор оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного; защиту прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

При подготовке клинических рекомендаций возникает ряд сложностей. Например, на сегодня общепринятой клинической классификации ротавирусной инфекции (РВИ) нет. Принято выделять типичные (гастрит, гастроэнтерит, энтерит) и атипичные (стертая, субклиническая, бессимптомная) формы, а также вирусоносительство (транзиторное или реконвалесцентное). По поводу классификации РВИ ведутся жаркие споры, авторам прихо-

Медицинскую помощь пациентам с ОКИ в нашей стране оказывают стационары различного уровня: в крупных городах это специализированные инфекционные стационары и/или специализированные отделения многопрофильных стационаров, а в небольших городах, а тем более в отдаленных районах, помощь оказывается в инфекционных отделениях для взрослых и детей

дилось неоднократно сталкиваться с мнением, что в XXI в. пора отойти от классических подходов к классификации инфекционных болезней и, например, отнести стертые и бессимптомные формы в разряд типичных! Не менее сложной является и проблема установления степени тяжести течения РВИ, так как в отечественной инфектологии было принято эмпирически выделять по тяжести течения легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Критериями тяжести при ротавирусном гастроэнтерите являются степень поражения ЖКТ и выраженность общеинфекционных симптомов, наличие осложне-

ТАБЛИЦА 1. Оценка тяжести течения РВИ у детей

| Признак | Легкая степень тяжести | Средняя степень тяжести | Тяжелая степень тяжести |
|--|---|---|--|
| Выраженность и длительность интоксикации | Отсутствует или минимальная выраженность, 1 день | Умеренной выраженности, 3—5 дней | Выражена, более 5 дней |
| Выраженность и продолжительность лихорадки | Повышение температуры до 38 °С, длительность до 1—3 дней | Повышение температуры более 38,0 °С, длительность 3—5 дней | Повышение температуры более 39,5 °С, длительность более 5 дней |
| Поражение ЖКТ | Рвота 2—5 раз, продолжительность 1—2 дня. Жидкий стул 1—3 дня; кратность диареи 2—5 раз | Рвота многократная до 10—12 раз, продолжительность 2—3 дня. Жидкий стул 3—5 дней; кратность диареи 5—15 раз | Многократная рвота более 3 дней. Жидкий стул более 5 дней; кратность диареи более 15 раз |
| Степень выраженности синдрома дегидратации | Отсутствует | I, I—II степени | II—III, III степени |
| Обратное развитие симптомов | К 2—3-му дню | Клинические симптомы сохраняются 4—5 дней | Клинические симптомы сохраняются более 5—7 дней |
| Осложнения | Нет | Возможны | Имеются |

ТАБЛИЦА 1. Оценка тяжести острого гастроэнтерита по шкале Везикари [5]

| Баллы | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|-----------|--------------|---------------------|----------------------|
| Продолжительность диареи в час | 0 | 1—96 | 97—120 | ≥ 121 |
| Максимальная частота стула в сутки (в течении болезни) | 0 | 1—3 | 4—5 | ≥ 6 |
| Продолжительность рвоты в час | 0 | 1—24 | 25—48 | ≥ 49 |
| Максимальное число эпизодов рвот (в течении болезни) | 0 | 1 | 2-4 | ≥ 5 |
| Максимальная температура тела | < 37,0 °С | 37,1—38,4 °С | 38,5—38,9 °С | ≥ 39,0 °С |
| Состояние здоровья, требующее последующего лечения | 0 | — | Первичная помощь | Неотложная помощь |
| Лечение | нет | — | Регидратация | Госпитализация |

ний (табл. 1). Этот подход традиционен для отечественной педиатрии и инфектологии, но во многом является субъективным и требует стандартизации.

Немаловажную роль в установлении степени тяжести РВИ играет оценка тяжести синдрома дегидратации, не только клиническая, но и лабораторная. На развитие тяжелой формы болезни будут указывать лабораторные признаки синдрома дегидратации, метаболического ацидоза, электролитных расстройств в крови и синдрома эндогенной интоксикации.

В последние годы отечественными учеными для оценки тяжести течения острого гастроэнтерита (ОГЭ) стала применяться модифицированная шкала VESIKARI (табл. 2), где легкая степень тяжести заболевания соответствует 0—8 баллам, ОГЭ средней степени тяжести от 9 до 11 баллов; более 11 — тяжелая степень тяжести ОГЭ.

При использовании шкалы Везикари в нашей стране число тяжелых форм РВИ становится более высоким, чем при использовании традиционной оценки степени тяжести болезни.

Не меньше дискуссий вызывает необходимость проведения лабораторного обследования для установления этиологии ОГЭ. Многие коллеги призывают воздержаться от лабораторного обследования, мотивируя это тем, что общеизвестно, что природа гастроэнтеритов у детей в основном вирусная и установление этиологии ОГЭ никак не скажется на тактике лечения пациента. Однако в нашей стране обязательными являются санитарные правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций», которые обязывают врача проводить лабораторную расшифровку диагноза [6].

В зарубежных источниках рекомендуется устанавливать природу диареи в следующих случаях: больным с тяжелыми (обезвоживанием, лихорадкой) и генерализованными (септическими) формами болезни или с наличием примеси крови в фекалиях, при вспышках инфекции, при персистирующих диареях [7].

Следует отметить, что принципы лечения РВИ вызывают гораздо меньше дискуссий в профессиональной среде, но в реальной жизни имеется масса ошибок при проведении терапии. На выбор тактики лечения оказывают

влияние следующие факторы: форма тяжести болезни; возраст больного; преморбидный фон; возможность соблюдения санитарно-эпидемического режима; доступность и возможность выполнения назначений врача в амбулаторных условиях, доступность и возможность выполнения лечения. Нередко можно слышать, что в нашей стране имеет место необоснованная госпитализация пациентов с ОГЭ, наш профессиональный опыт показывает, что частота необоснованной госпитализации при ОКИ не превышает 7—14%.

Показаниями к госпитализации при инфекционных диареях являются:

- клиника обезвоживания;
- изменение психического состояния;
- ранний возраст пациента (<6 месяцев или <8 кг массы тела);
- отягощенный преморбидный фон (недоношенность, хронические заболевания и пр.);
- лихорадка > 38 °С для детей <3 месяцев или > 39 °С для детей от 3 до 36 месяцев;
- видимая кровь в стуле;
- выраженный диарейный синдром (частый и значительный по объему стул);
- упорная (повторная) рвота;
- отсутствие эффекта от оральной регидратации;
- отсутствие эффекта амбулаторного лечения в течение 48 ч;
- расстройства гемодинамики, недостаточность функции органов;
- эпидемиологические показания (дети из «закрытых» учреждений с круглосуточным пребыванием, из многодетных семей и т. д.);
- невозможность обеспечить надлежащий уход на дому (социальные или технические проблемы) [7].

При водянистой диарее Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий: регидратации и продолжения питания (2006) [7]. В соответствии с консенсусом ESPGHAN 2014 (The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) у детей также эффективны энтеросорбенты и

пробиотики [8]. Следовательно, основополагающей при ОКИ является патогенетическая терапия: регидратация, диетотерапия, энтеросорбция и пробиотики [7, 8]. Следует отметить, что многие специалисты относят энтеросорбцию и использование пробиотиков не только к патогенетической терапии, но и к этиотропной [9]. Необходимость диетической коррекции и проведения оральной регидратации при ОКИ не подвергаются сомнению в силу огромного числа публикаций с хорошим уровнем доказательности. Рекомендуется раннее возобновление кормления после регидратационной терапии, установлено, что не следует прекращать кормление детей более чем на 4–6 ч после начала регидратации, грудное вскармливание должно быть продолжено во время течения ОГЭ и регидратации; применение сухарей, риса в питании детей с ОГЭ не рекомендуется, т. к. эффективность данной диеты не была изучена; напитки с высоким содержанием сахара не рекомендуются при ОГЭ [8].

Эффективность глюкозо-солевых растворов для оральной регидратации обусловлена тем, что при их использовании происходит возмещение жидкости и теряемых солей, а наличие глюкозы не только служит восполнению энергетических потерь макроорганизма, но и обеспечивает транспорт натрия и калия через слизистую оболочку тонкой кишки, что способствует более быстрому восстановлению водно-электролитного гомеостаза [10]. Доказано, что при лечении гастроэнтеритов у детей оральная регидратация высокоэффективна у большинства детей и даже превосходит по эффективности инфузионную терапию [11].

Несмотря на то что энтеросорбция является самым древним и единственным неинвазивным методом детоксикации и хорошо известно, что энтеросорбенты связывают и выводят вирусы, бактерии и их токсины, непереваренные углеводы и желчные кислоты, необходимость включения сорбентов в протокол лечения острых гастроэнтеритов долгое время дискутировалась [1, 7]. Только в 2014 г. Меморандум рабочей группы ESPGHAN внес энтеросорбенты в алгоритм лечения острых гастроэнтеритов у детей [3]. Высокая степень доказательности и безопасности при ОГЭ у детей и взрослых имеется только у одного сорбента — диоктаэдрического смектита [8].

Важное значение в терапии инфекционных диарей имеют пробиотики. Пробиотические микроорганизмы колонизируют желудочно-кишечный тракт и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а конкуренция за рецепторы уменьшает адгезию патогенных бактерий и диареогенных вирусов [12]. Имеются данные о многочисленных исследованиях эффективности при инфекционных диареях пробиотических микроорганизмов, таких как *Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum BB 12*, *E. coli Nissle 1917*, *Enterococcus faecium SF68* [8]. Известно, что добавление пробиотиков к регидратационной терапии у детей до 5 лет уменьшает продолжительность диареи на 1 день (18 исследований) [13].

Известно, что различные пробиотические штаммы отличаются по своим клиническим эффектам, не все пробиотики убедительно доказали свою эффективность в клинической практике. Таким образом, выбор пробиоти-

ка, используемого в лечении инфекционных диарей, основывается на штаммоспецифичности.

Меморандум рабочей группы ESPGHAN в 2014, рассмотрев данные по эффективности различных штаммов пробиотиков при острых кишечных инфекциях у детей, на основе анализа опубликованных систематических обзоров и результатов рандомизированных клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, пришел к выводу, что на современном этапе все пробиотические штаммы можно разделить на три группы [12]:

1. Пробиотики с положительной рекомендацией (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм *DSM 17938* (исходный штамм *ATCC 55730*), термически обработанные *Lactobacillus acidophilus LB*).
2. Пробиотики с отрицательной рекомендацией *Enterococcus faecium SF-68*.
3. Пробиотики с недостаточными доказательствами об их эффективности (*E. coli Nissle 1917*; *L. acidophilus*, *L. acidophilus rhamnosus*, *L. paracasei ST11*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum*, *B. lactis Bb12* и *Str. thermophiles TH3*; *Bacillus clausii* (O/C84, N/R84, T84, SIN84) и др. Однако продолжается изучение данных пробиотических штаммов, поэтому они являются кандидатами на включение в рекомендации.

В повседневной жизни практический врач часто затрудняется с выбором пробиотика при инфекционных диареях, так как часто не знает, какие штаммы содержатся в конкретном препарате, и еще реже специалисты учи-

Много дискуссий вызывает необходимость проведения лабораторного обследования для установления этиологии ОГЭ. Многие коллеги призывают воздержаться от лабораторного обследования, мотивируя это тем, что общеизвестно, что природа гастроэнтеритов у детей в основном вирусная и установление этиологии ОГЭ никак не скажется на тактике лечения пациента. Однако в нашей стране обязательными являются санитарные правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций», которые обязывают врача проводить лабораторную расшифровку диагноза [6]

тывают возрастные аспекты назначения пробиотических препаратов (включает ли пробиотический комплекс младенческие штаммы, штаммы детей раннего возраста или штаммы бактерий, специфичные для взрослых).

Пробиотики модулируют иммунный ответ в ЖКТ, взаимодействуя с рядом рецепторов на эпителиальных клетках кишечника, М-клетках и дендритных клетках [14, 15]. Пробиотики также влияют на системный иммунный ответ посредством взаимодействия с иммунной системой слизистых [14, 15].

Штамм лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus GG* является самым изученным в мире пробиотиком, эффек-

тивность которого подтверждена систематическими обзорами и рандомизированными клиническими исследованиями. *Lactobacillus rhamnosus* GG был впервые выделен в организме человека в 1983 г. и применяется в продуктах питания с 1990 г. Как известно, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) обладают устойчивостью к действию кислой среды желудка, высокой адгезивной способностью к эпителиальным клеткам, выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, влияют на продукцию противовоспалитель-

Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью является основой терапевтической тактики при РВИ наряду с адекватной диетической коррекцией, оральной регидратацией гипосмолярными растворами и энтеросорбцией

ных цитокинов и характеризуются высоким профилем безопасности [16, 17].

Доказано, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG оказывает благоприятное действие на функцию кишечника, включая стимуляцию его созревания и иммунитета слизистой, поддержание и укрепление барьерной функции кишечника [18]. В исследованиях было также показано адьювантное действие LGG в усилении иммуногенности вакцин против ротавируса, вируса гриппа, вируса полиомиелита и *Salmonella typhi* Ty21a [19].

В многочисленных исследованиях доказано профилактическое действие *Lactobacillus rhamnosus* GG по предотвращению острых инфекционных диарей у детей различной этиологии, в т. ч. и новорожденных пациентов [20].

В ходе многоцентровых плацебо-контролируемых исследований доказано, что включение в комплекс терапии ОКИ *Lactobacillus rhamnosus* GG приводит к достоверному снижению продолжительности как ротавирусной, так и неротавирусной диареи [21]. Причем прием *Lactobacillus rhamnosus* GG был эффективен и при диареях путешественников у детей и взрослых [22].

Таким образом, внедрение в практику здравоохранения клинических рекомендаций оказания медицинской помощи актуализирует пласт проблем, связанных с диагностикой и лечением инфекционных диарей как при оказании амбулаторной, так и стационарной медицинской помощи. Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью является основой терапевтической тактики при РВИ наряду с адекватной диетической коррекцией, оральной регидратацией гипосмолярными растворами и энтеросорбцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008 May, 46(Suppl. 2): 81-122.
2. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. 99 с.
3. Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, O'Brian MA, Podkolzin AT, Blokhin BM, Bekhtereva MK, Rudakova AV, Tikunova NV. Burden of Childhood Rotavirus Disease in the Outpatient Setting of the Russian Federation. *Pediatr Infect Dis J*, 2016 Dec 15. doi: 10.1097/INF.000000000000147.
4. Плоскирева А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия. Автореферат дисс. д.м.н. Москва. 2016. 49 с.
5. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*, 1990, 22: 259-67.
6. СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций».
7. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. February 2012. 24 p.
8. Guarino A, Ashkenazi Sh, Gendrel D et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN*, 2014 July, 59(1): 132-152.
9. Острые кишечные инфекции у детей. Учебно-методическое пособие. Под ред. Учайкина В.Ф. Москва. ГОУ ВПО РГМУ. 2005. 116 с.
10. Bellemare S, Hartling L, Wiebe N et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Medicine*, 2004, 2: 11.
11. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158(5): 483-90.
12. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z. Working Group for Probiotics and Prebiotics / on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN. *JPGN*, 2014 April, 58(4): 531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
13. Allen S, Martinez E, Gregorio G et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review), 2010 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. <http://www.thecochranelibrary.com>.
14. West NP, Pyne DB, Peake JM, Cripps AW. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exerc Immunol Rev*, 2009; 15: 107-26.
15. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*, 2010, 57(Suppl.): 6-9.
16. Weizman Z. Probiotics Use in Childhood Acute Diarrhea: A Web-based Survey. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2011 May-June, 45(5): 426-428.
17. Best evidence statement (BESt). Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with acute gastroenteritis. <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=33576&search=acute+diarrhea>.
18. Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, Chang EB, Petrof EO. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(4): 1018-30.
19. Licciardi PV, Tang ML. Vaccine adjuvant properties of probiotic bacteria. *Discov Med*, 2011, 12(67): 525-33.
20. Hojsak I, Snovak N, Abdovi S et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 2010, 29(3): 312-6.
21. Guandalini S, Pensabene L, Zikri M et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30: 54-60.
22. Szajewska HJ. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Pediatr*, 2001, 138: 361-365.



Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, EphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ — ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА ТИПА А

Грипп — острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция, имеющая склонность к эпидемическому распространению, поражению всех возрастных групп населения в различных географических условиях. Большое количество ежегодно регистрируемых случаев тяжелого/осложненного течения гриппа, а также летальных исходов в первую очередь обусловлено высокой заболеваемостью и вовлечением в эпидемический процесс лиц из групп риска неблагоприятного течения болезни. Главной задачей практикующего врача является предупреждение развития тяжелых и осложненных форм гриппа, что может быть достигнуто как за счет ранней диагностики гриппа и верной оценки состояния пациента с учетом признаков прогрессирующего течения заболевания, так и за счет своевременного назначения этиотропной терапии. Противовирусная терапия должна быть назначена в течение 48 часов от появления первых симптомов заболевания всем пациентам с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп», а также больным с подозрением на наличие гриппозной инфекции, имеющим высокий риск развития осложнений независимо от статуса вакцинации против гриппа и независимо от степени тяжести болезни. Циркулирующие в настоящее время на территории Российской Федерации сезонные вирусы гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)рdм09 характеризуются наличием высокой чувствительности к ингибиторам нейраминидазы — осельтамивиру и занамивиру, что позволяет рекомендовать эти препараты в качестве препаратов первой линии для проведения этиотропной терапии гриппа.

Ключевые слова: грипп, острая респираторная вирусная инфекция, противовирусная терапия гриппа, этиотропная терапия гриппа, ингибитор нейраминидазы, осельтамивир, занамивир, Номидес.

V.V.TSVETKOV, PhD in medicine, G.S. GOLOBKOV

Scientific and Research Institute of influenza of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg
NEURAMINIDASE INHIBITORS — THE GOLD STANDARD OF ANTIVIRAL INFLUENZA A THERAPY

Influenza is an acute highly contagious respiratory viral infection with a propensity for epidemic spread, affecting all age groups in various geographical conditions. A large number of annually registered cases of severe/complicated course of influenza and deaths are primarily due to the high incidence and involvement in the epidemic process of persons at risk of adverse course of the disease. The main task of the practitioner is to prevent development of severe and complicated forms of influenza that can be achieved at the expense of early diagnosis of influenza and correct evaluation of the condition of the patient given the signs of the progressive course of the disease, and by the timely indication of etiotropic therapy. The antiviral therapy should be indicated within 48 hours from the first symptoms of the disease to all patients with laboratory confirmed diagnosis «flu», as well as to patients with suspected influenza infection with a high risk of complications, regardless of vaccination status against influenza and regardless of the severity of the disease. Seasonal influenza viruses A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 currently circulating on the territory of the Russian Federation, are characterized by high sensitivity to neuraminidase inhibitors — oseltamivir and zanamivir, which allows us to recommend these drugs as first-line drugs for the etiotropic therapy of flu.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infection, antiviral therapy of influenza, causal therapy of influenza, neuraminidase inhibitor, oseltamivir, zanamivir, Nomides.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С (семейство *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus*). Данная инфекция имеет склонность к эпидемическому распространению, поражает все возрастные группы населения в различных географических условиях. В период

с 1986 по 1990 г. в Российской Федерации показатель среднегодовой заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) был высоким и составлял 26,4—50,1 на 100 человек. В последующие годы, с 1991-го по 2008-й, уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ был значительно ниже — 11,9—27,0 на 100 человек. Однако с 2009 г. показатель среднегодовой заболеваемости гриппом и ОРВИ вновь стал расти и за период с 2009 по 2014 г. составил в Моск-

ве — 25,0 на 100 чел., в Санкт-Петербурге — 29,9 на 100 чел., в Челябинске — 41,6 на 100 чел., в Норильске — 30,0 на 100 чел., в Уфе — 22,1 на 100 чел. Эпидемическая и годовая заболеваемость гриппом среди детей в несколько раз превышает заболеваемость среди взрослого населения. Наиболее активной частью населения в период эпидемий гриппа являются дети 7—14 лет, а в последние годы — и дети в возрасте от 3 до 6 лет. Показатель летальности от лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ в эпидемию 2016 г. в Российской Федерации составил в целом по населению 0,006%, в том числе среди детей до 14 лет — 0,0003%, среди лиц 15—64 лет — 0,01% и среди лиц старше 65 лет — 0,035%. В эпидемию 2016 г. число летальных исходов в 59 наблюдаемых городах России было меньше, чем в пандемию 2009 г. (309 против 622 соответственно), но больше, чем в предшествующие сезонные эпидемии. Как показал анализ последних 7 эпидемий, летальные исходы наблюдались чаще при гриппе A(H1N1)pdm09 [1].

Грипп характеризуется коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением, наличием интоксикационного и катарального синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Клинические симптомы, возникающие в первые часы/дни от начала заболевания, обусловлены, как правило, развитием локальной воспалительной реакции в месте первичного очага инфекции. При гриппе быстро развиваются системные реакции как проявления эндогенной интоксикации: лихорадка, головная боль, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок. В большинстве случаев координированная работа факторов врожденного иммунитета приводит к быстрой локализации инфекционного процесса с последующим запуском высокоспецифических иммунных реакций, направленных уже на полную элиминацию чужеродного агента. Между тем клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний, а также от серотипа вируса. В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 3—7 дней, исход благоприятный, хотя кашель и общее недомогание могут сохраняться в течение более 2 недель [2]. Клиническая картина неосложненного гриппа, вызванного сезонным вирусом или вирусом A(H1N1)pdm2009, характеризуется наличием симптомов общей интоксикации и поражения верхних дыхательных путей (лихорадка, миалгия, головная боль, недомогание, непродуктивный кашель, боль в горле и ринит) [2, 3]. Заболевание может протекать и без лихорадки, в том числе у лиц, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm2009 [4—6].

Гораздо реже чрезмерная локальная воспалительная реакция, напротив, может привести к массивной гибели окружающих тканей и быстрому системному распространению инфекционного агента. Критической стадией заболевания является период от 6 до 12 суток. В этот период возможен переход от тяжелой клинической формы гриппа к гипертоксической и осложненной. Тяжелое течение гриппа сопровождается поражением

нижних дыхательных путей и респираторных отделов легких с развитием дыхательной недостаточности, отека легких, сосудистого коллапса, отека мозга, геморрагического синдрома и присоединением вторичных бактериальных осложнений. Наиболее распространенными осложнениями гриппа являются: первичная вирусная пневмония [7], обострение сопутствующих заболеваний легких или сердечно-сосудистых заболеваний, вторичная бактериальная пневмония, синусит или отит среднего уха, а также коинфекции с другими вирусными или бактериальными возбудителями [2, 5, 8]. Развитие осложненных форм гриппа наблюдается у 10—30% госпитализированных больных. Главной причиной госпитализации пациентов, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm2009, является развитие диффузного вирусного поражения легких, с последующим развитием острой дыхательной недостаточности [9—14]. Вторичные бактериальные пневмонии, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, в свою очередь, наблюдаются у 20—38% больных гриппом A(H1N1)pdm2009, умерших или потребовавших проведения интенсивной терапии [5, 11, 13, 14]. Кроме того, установлено, что у большинства пациентов с гриппом, требующих стационарного лечения, отмечается наличие таких сопутствующих заболеваний, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или хроническая патология сердечно-сосудистой системы [12, 9, 10]. Также часто требуют стационарного лечения беременные, в том числе и родильницы в раннем послеродовом периоде (в течение 2 недель после родов) [9, 10]. На основании эпидемиологических данных за последние десятилетия специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включили беременных в группы риска развития тяжелого/осложненного течения гриппа [15, 16].

Грипп характеризуется коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением, наличием интоксикационного и катарального синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Клинические симптомы, возникающие в первые часы/дни от начала заболевания, обусловлены, как правило, развитием локальной воспалительной реакции в месте первичного очага инфекции

В настоящее время в клинической практике, согласно рекомендациям ВОЗ [17], принято различать осложненные и неосложненные формы гриппа.

Неосложненный грипп — заболевание сопровождается лихорадкой, катаральными проявлениями (кашель, заложенность носа, насморк), симптомами общей интоксикации (головная боль, слабость, миалгии, артралгии), иногда желудочно-кишечными расстройствами [17].

Осложненный грипп — заболевание сопровождается развитием вирус-ассоциированных и/или бактериальных осложнений с поражением нижних отделов дыхательных путей (одышка, гипоксемия с акроцианозом, потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания) вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), центральной нервной системы (менинго-энцефалиты, энцефалиты, невриты) и/или обострением сопутствующих хронических заболеваний и/или других состояний, требующих проведения стационарного лечения [17].

Ведение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. На первом этапе оказания медицинской помощи больному гриппом или ОРВИ другой этиологии может быть поставлен клинический диагноз «гриппоподобное заболевание», «острая респираторная инфекция» или синдромальный диагноз

Таким образом, высокие показатели заболеваемости населения гриппом, а также высокая частота развития тяжелых и осложненных форм заболевания у лиц из групп риска обуславливают актуальность медико-социальной проблемы, которая вот уже как несколько десятилетий стоит перед здравоохранением Российской Федерации. В свою очередь, главной задачей практикующего врача является предупреждение развития тяжелых и осложненных форм гриппа, что может быть достигнуто как за счет ранней диагностики гриппа и верной оценки состояния пациента с учетом признаков прогрессирующего течения заболевания, так и за счет своевременного назначения этиотропной терапии.

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Ведение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. На первом этапе оказания медицинской помощи больному гриппом или ОРВИ другой этиологии может быть поставлен клинический диагноз «гриппоподобное заболевание», «острая респираторная инфекция» или синдромальный диагноз. При первичном обращении пациента участковый врач решает два ключевых вопроса. Во-первых, врач должен оценить необходимость госпитализации пациента в стационар. Во-вторых, участковый врач должен принять решение о своевременном назначении противовирусных препаратов. Для этого, прежде всего, необходимо установить тяжесть состояния пациента, которая определяется степенью интоксикации, наличием осложнений и обострением сопутствующих заболеваний. Показаниями для госпитализации больного в стационар

являются: 1) тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, нарушение ритма сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота); 2) осложненные формы гриппа (наличие симптомов дыхательной недостаточности и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа); 3) подозрение на грипп у пациента из группы риска неблагоприятного развития болезни (беременные на любом сроке беременности и в послеродовый период, лица с хроническими заболеваниями легких, лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, лица с нарушениями обмена веществ, лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями, включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения и эпилепсию, гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрессорных медикаментов или злокачественных новообразований, а также лица в возрасте 65 лет и старше).

Признаками прогрессирующего течения гриппа, требующего срочного пересмотра схемы ведения больного, являются: 1) симптомы, свидетельствующие об ухудшении снабжения организма кислородом или сердечно-легочной недостаточности (одышка, затрудненное дыхание, синюшность, кровянистая или окрашенная мокрота, боль в груди и пониженное кровяное давление, гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра); 2) симптомы, свидетельствующие об осложнениях со стороны центральной нервной системы (измененное психическое состояние, бессознательное состояние, сонливость или трудности с пробуждением и периодические или постоянные конвульсии, спутанность сознания, сильная слабость или паралич); 3) подтверждение наличия устойчивой репликации вируса или вторичной бактериальной инфекции, основанное на результатах лабораторных исследований или клинических признаков; 4) тяжелое обезвоживание, проявляющееся в пониженной активности, головокружении, сниженном диурезе и вялости.

Этиотропные лекарственные средства должны быть назначены как можно раньше (в первые часы/дни заболевания) при регистрации врачом гриппоподобного заболевания либо лабораторно-подтвержденного диагноза «грипп». Согласно последнему определению случая, гриппоподобное заболевание, в отличие от острой респираторной инфекции, характеризуется обязательным наличием системных проявлений, таких как лихорадка или озноб, недомогание, головная боль и миалгия [18]. Противовирусная терапия должна быть назначена в течение 48 часов после появления первых симптомов заболевания всем лицам с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп» и лицам с подозрением на наличие гриппозной инфекции, имеющим

высокий риск развития осложнений независимо от статуса вакцинации против гриппа и независимо от степени тяжести болезни. Также препараты прямого противовирусного действия должны быть назначены всем пациентам с подозрением на грипп, нуждающимся в госпитализации, в том числе и для лабораторного подтверждения диагноза «грипп». Лицам, госпитализированным для лабораторного подтверждения диагноза «грипп», у которых в ходе диагностических мероприятий был получен положительный результат, целесообразно назначение специфической противовирусной терапии и в более поздний период (> 48 ч после появления первых симптомов заболевания).

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА

Для лечения гриппа в первую очередь рекомендуются средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию [19]. Противовирусные препараты оказывают непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса, т. е. действие этих препаратов направлено на определенную вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса [20].

В настоящее время в мире используется два поколения противовирусных препаратов. Первое поколение представлено препаратами адамантанового ряда, блокаторами М2-каналов — римантадином и применяемым в Европе и Соединенных Штатах Америки сходным с ним амантадином. Начиная с 2006 г. ежегодно поступают сообщения о высоком уровне устойчивости вирусов гриппа А(Н3N2) и гриппа А(Н1N1) к амантадину и римантадину [21—23]. Циркулирующие сегодня штаммы вируса гриппа характеризуются высокой резистентностью к римантадину и римантадин-содержащим препаратам [24]. Однако известно, что мутации лекарственной резистентности могут быть обратимы.

К препаратам второго поколения относятся селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы (NA) — занамивир в форме аэрозольного спрея и осельтамивир в виде капсул или в виде суспензии для детей. В Соединенных Штатах Америки получено разрешение на использование еще двух ингибиторов NA вируса гриппа — перамивира и лананамивира. Перамивир применяется внутривенно, лананамивир — ингаляционно. Известно, что ингибиторы нейраминидазы высокоэффективны при назначении их в первые 36 часов от начала заболевания [25]. Устойчивость вирусов гриппа к ингибиторам NA возникает путем одноступенчатых мутаций. Так, в 2007—2008 гг. было обнаружено, что лекарственная устойчивость к осельтамивиру связана с наличием в гене NA конкретной мутации — Н274Y, причем вирусы гриппа А(Н1N1) с данной мутацией регистрировались во многих странах мира [26]. Кроме того, были зарегистрированы летальные исходы у пациентов, инфицированных устойчивыми мутантными штаммами [27]. Интересно, что эти устойчивые к осельтамивиру штаммы вируса гриппа сохраняли чувствительность к занамивиру и к римантадину. Так, известно, что циркулирующие на территории Российской Федерации

с 2007 по 2009 г. штаммы вируса гриппа А были менее устойчивы к занамивиру, нежели осельтамивиру [28]. Однако варианты вируса гриппа А(Н1N1), вызвавшие пандемию гриппа в 2009 г. и циркулирующие до настоящего времени, характеризуются наличием высокой чувствительности как к занамивиру, так и к осельтамивиру [28]. Кроме того, ингибиторы NA эффективны и в отношении вирусов птичьего гриппа: А(Н7N9) и А(Н5N6) [35, 36].

Эффективность и безопасность применения ингибиторов NA для лечения больных гриппом была неоднократно доказана в крупных международных клинических исследованиях. Результаты проведенных метаанализов свидетельствуют о том, что использование ингибиторов NA у взрослых не сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений [29]. Наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с приемом осельтамивира, являются тошнота и рвота, ко-

В Российской Федерации первым отечественным аналогом Тамифлю — оригинального препарата, использующего осельтамивир в качестве действующего вещества, является препарат Номидес. Результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес и Тамифлю показали, что препараты являются биоэквивалентными, а их фармакокинетические кривые, а также индивидуальные и усредненные профили совпадают

торые были зарегистрированы у 9—10% больных, получающих лечение [30]. Вместе с тем установлено, что применение осельтамивира ускоряет время купирования большинства симптомов гриппа, уменьшает риск осложнений, связанных с повреждением эпителия нижних дыхательных путей, а также время нахождения больного в стационаре [31]. В свою очередь, результаты рандомизированного исследования, в котором принимали участие больные гриппом, страдающие ХОБЛ, показали, что назначение препарата занамивир данным пациентам приводит к сокращению продолжительности вирусной инфекции и улучшению спирометрических показателей [32]. С другой стороны, результаты еще одного крупного метаанализа, в котором учитывались данные, полученные от 20 634 пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09, убедительно продемонстрировали, что раннее назначение ингибиторов NA (в течение 48 ч после появления первых симптомов заболевания) не уменьшает риск развития вирусной пневмонии. Однако было установлено, что у пациентов, которым вовремя были назначены ингибиторы NA, существенно снижается риск летального исхода от пневмонии и что такие больные в меньшей степени нуждаются в респираторной поддержке [33]. В этой связи эксперты Европейского центра по контролю

и профилактике заболеваний (ECDC) в 2016 г. в очередной раз подтвердили значимость ингибиторов NA в лечении больных гриппом [34].

В настоящее время уже истек срок патента на осельтамивир, и во многих странах мира в схему лечения больных гриппом уже добавлены препараты-дженерики на основе этого противовирусного средства. В Российской Федерации первым отечественным аналогом Тамифлю — оригинального препарата, использующего осельтамивир в качестве действующего вещества, является препарат Номидес. Результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес и Тамифлю показали, что препараты являются биоэквивалентными, а их фармакокинетические кривые, а также индивидуальные и усредненные профили совпадают. В рамках исследования ни у одного из 28 абсолютно здоровых добровольцев, получавших препараты, не было выявлено нежелательных явлений. Переносимость препаратов Номидес и Тамифлю полностью соответствовала профилю безопасности и переносимости лекарственного вещества. Между тем российский аналог по стоимости оказался существенно дешевле оригинального препарата, что, несомненно, может способствовать повышению доступности противовирусной терапии гриппа в нашей стране.

Препарат Номидес выпускается в виде капсул в дозировке 30, 45 и 75 мг для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей с трех лет. Для лечения взрослых больных легкой или среднетяжелой формой гриппа рекомендуется применять препарат перорально по 75 мг два раза в сутки (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней. Больным тяжелой/осложненной формой гриппа может быть рекомендовано увеличение дозировки до 150 мг два раза в сутки (суточная доза 300 мг) в течение 5—10 дней. Широкое внедрение отечественного ингибитора NA может способствовать снижению количества тяжелых и осложненных форм заболевания, а также уменьшению летальности от гриппа.



ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух национальных центров ВОЗ в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2016, 4(89): 4-12.
2. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect*, 1992, 7: 26-37.
3. Dawood FS, Jain S, Finelli L et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2605-2615.
4. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2175-2184.
5. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1708-1719.

НОМИДЕС[®]
Осельтамивир

Высокое качество по доступной цене

75 45 30

НАДЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ и ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА
Теперь доступно каждому!

Для всей семьи!

- ✓ Лечение и профилактика вируса гриппа А, В у взрослых и детей
- ✓ Беременность и период лактации не является противопоказанием
- ✓ Прямое действие на вирус гриппа (Механизм действия: ингибирование фермента, блокирующего размножение вируса гриппа)
- ✓ Показан к применению с 3-х лет
- ✓ Препарат выбора для лечения гриппа

Методические рекомендации, МЗ РФ

Реклама.

6. Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2507–2517.
7. Ho YC, Wang JL, Wang JT et al. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *J Infect.*, 2009, 58: 439–445.
8. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003–2004. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25: 395–400.
9. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1935–1944.
10. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*, 2009, 302: 1896–1902.
11. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.*, 2010, 177: 166–75.
12. Libster R, Bugna J, Coviello S et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*, 2010, 362: 45–55.
13. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*, 2009, 302: 1872–1879.
14. Webb SA, Pettila V, Seppelt I et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1925–1934.
15. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*, 2011, 8(7).
16. Lim B.H., Mahmood T.A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*, 2011, 61(4): 386–393.
17. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO. 2010.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza Reporting Protocol 2016. Seasonal influenza. 2016.
19. Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5–Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic. Geneva. 2002.
20. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research. 2002.
21. Bright RA, Medina MJ, Xu X et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*, 2005, 366: 1175–1181.
22. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA*, 2006, 295: 891–894.
23. Deyde VM, Xu X, Bright RA et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis*, 2007, 196: 249–257.
24. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug. Disc.*, 2006, 5: 1015–1021.
25. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. Изд. «Геотар - Медиа». 2008. С. 198.
26. Centers for Disease Control and Prevention. CDC issues interim recommendations for the use of influenza antiviral medications in the setting of oseltamivir resistance among circulating influenza A (H1N1) viruses, 2008–09 influenza season. 2008. Available at: <http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNump00279>. Accessed 28 January 2009.
27. Van der Vries E, Van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir resistant influenza virus infection. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1074–1076.
28. Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. *J. Clin. Virol.*, 2008, 41: 13–19.
29. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*, 2006, 367: 303–313.
30. Roche. Oseltamivir [package insert]. Nutley N.J.: Roche, 2008. Available at: <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>.
31. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Arnold S, Monto. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 2015, 385(9979): 1729–1737.
32. Murphy KR, Elvindson A, Pauksens K, Stein WJ. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig*, 2000, 20: 337–349.
33. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 192–204.
34. Penttinen P, Catchpole M. ECDC expert opinion on efficacy and effectiveness of neuraminidase inhibitors published for public consultation. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 152–153.
35. WHO. Analysis of recent scientific information on avian influenza A(H7N9) virus. 2017.
36. WHO. Assessment of risk associated with influenza A(H5N8) virus. 2016.

10.21518/2079-701X-2017-4-31-35

Р.Г. МЯЗИН, к.м.н., Волгоградский государственный медицинский университет

МЕСТО УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Лечение хронических вирусных гепатитов на современном этапе включает в себя использование, наряду со схемами этиотропной противовирусной терапии, препаратов, устраняющих клинические проявления болезни. В частности, для эффективного предупреждения синдрома холестаза оправданно использование урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса®), обладающей высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при длительном использовании.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, холестаз, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса®.

R.G. MYAZIN, PhD in Medicine
Volograd State Medical University

THE ROLE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Along with etiotropic antiviral therapeutic schemes, treatment of chronic viral hepatitis today involves administration of medications that eliminate the clinical manifestations of the disease. In particular, the use of ursodeoxycholic acid (Urdoxa®), with its high safety profile and good tolerability in case of long-term administration, is justified for the effective prevention of cholestasis.

Keywords: chronic viral hepatitis, cholestasis, ursodeoxycholic acid, Urdoxa®.

В настоящее время хронические вирусные гепатиты (ХВГ) продолжают оставаться серьезной медико-биологической и социальной проблемой. Известно 9 типов вируса гепатита — А, В, С, D, E, F, G, TT, SEN. В большинстве регионов мира, по данным ВОЗ, доминирующее место среди всех вирусных гепатитов занимают гепатиты В и С. Примерно 240 млн человек страдают хронической формой гепатита В, 130 млн человек — хроническим гепатитом С. Именно они характеризуются стабильно высокой заболеваемостью и частым формированием тяжелых неблагоприятных исходов — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Ежегодно от этих инфекций в мире умирает более 1 млн человек [1—3].

В соответствии с постановлением правительства РФ от 01.12.2004 г., гепатит в Российской Федерации включен в перечень социально значимых заболеваний. Распространенность этого заболевания в РФ составляет около 2,5% населения. Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В в России медленно снижается, составив в 2014 г. 11,26 случая на 100 тыс. населения (рис. 1) [4]. Важнейшую роль в этом сыграло введение вакцинации от гепатита В в Национальный прививочный календарь РФ с 1997 г., а также внедрение в клиническую практику средств современной противовирусной терапии гепатита В.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С в РФ продолжает расти, составив в 2014 г. 39,94 случая на 100 тыс. населения [4]. Это объясняется тем, что, несмотря на по-

следние достижения в области вирусологии XXI века, позволившие создать действенную этиотропную противовирусную терапию гепатита С, данные средства из групп ингибиторов протеазы и полимеразы вируса гепатита С пока не получили широкого распространения в нашей стране. Вакцина против гепатита С, как известно, не создана.

Благодаря комплексу лечебно-профилактических мероприятий заболеваемость острыми вирусными гепатитами В и С в РФ неуклонно уменьшается, достигнув в 2015 г. самых низких за все годы наблюдения уровней — 1,1 и 1,4 случая на 100 тыс. населения соответственно (рис. 2). При оценке заболеваемости в РФ острым вирусным гепатитом А тенденции к снижению в последние годы не наблюдается [4].

Нарушение синтеза, секреции и оттока желчи носит название *холестаз*. Патологический процесс может локализоваться на любом участке, от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. Согласно данным клиники им. Василенко (Москва), среди основных болезней печени, сопровождающихся холестазом, на первом месте (в 41% случаев) находится первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Течение хронических вирусных гепатитов также нередко сопровождается холестазом. Выявлено, что наиболее частым инфекционным агентом, вызывающим синдром холестаза в детском возрасте, является цитомегаловирусная инфекция [5].

Различают следующие формы холестаза:

- внутривнутрипеченочный и внепеченочный;

РИСУНОК 1. Динамика заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С в РФ за 2004—2014 гг.



- острый и хронический (длится менее либо более 6 месяцев);
- с желтухой и без желтухи;
- с повреждением печеночных клеток или без некроза гепатоцитов.

Патологический процесс в пределах печени с поражением ее клеток и/или желчных канальцев сопровождается внутривнутрипеченочным холестазом. Внутривнутрипеченочный холестаза может быть одним из синдромов хронических заболеваний печени (гепатиты и циррозы различной этиологии, метаболические расстройства, опухолевые процессы печени, ПБЦ) или самостоятельным процессом (лекарственный холестаза, доброкачественный рецидивирующий семейный холестаза, холестаза беременных). Морфологи используют термин «внутрипеченочный холестаза» для обозначения наличия желчи в гепатоцитах и гипертрофированных клетках Купфера (клеточный билирубиностаза), в частности в виде капелек желчи в расширенных каналикулах (каналикулярный билирубиностаза) [6].

Внепеченочный холестаза развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутривнутрипеченочных протоков. Его причины являются камни общего желчного протока, опухоли, кисты, стриктуры.

Внутрипеченочный холестаза связан с нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, является следствием повреждения внутривнутрипеченочных протоков или их сочетанием. Соответственно, выделяют интралобулярный холестаза, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), а также экстралобулярный, связанный с поражением внутривнутрипеченочных желчных протоков [6].

Образование желчи включает в себя ряд энергозависимых транспортных процессов: захват компонентов желчи (в первую очередь, желчных кислот), перенос их через синусоидальную мембрану, внутри клетки, далее через канальцевую мембрану в желчный капилляр. Транспорт компонентов желчи зависит от нормального функционирования белков-переносчиков, встроенных в синусоидальную и канальцевую мембраны (в том числе Na^+ , K^+ -АТФазы, переносчиков для желчных кислот, органических анионов).

РИСУНОК 2. Динамика заболеваемости острыми вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации за 2004—2014 гг.

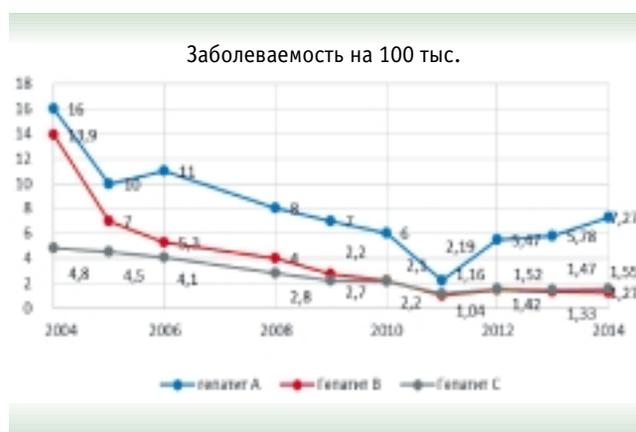
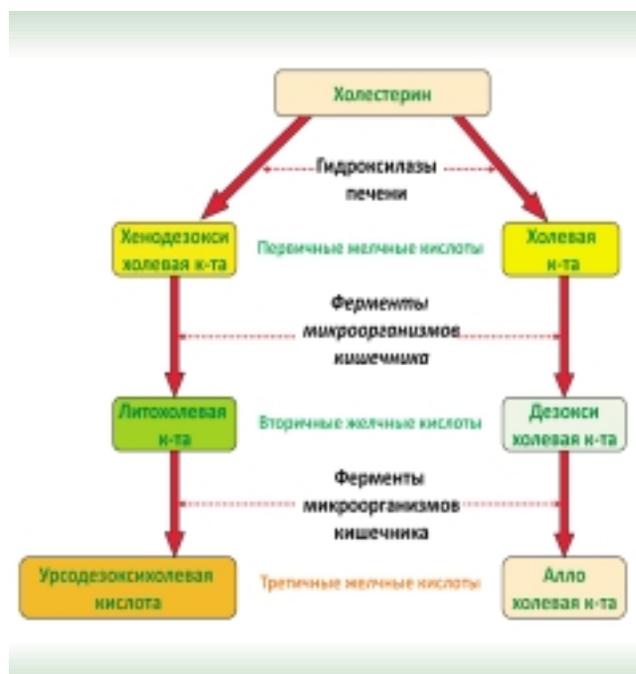


РИСУНОК 3. Схема синтеза желчных кислот



К клеточным механизмам холестаза относятся [7]:

- нарушение синтеза Na^+ , K^+ -АТФазы и транспортных белков или их функции под влиянием ряда повреждающих факторов — желчных кислот, медиаторов воспаления (цитокинов — фактор некроза опухоли, интерлейкин-1b и др.), эндотоксина, эстрогенов, лекарств;
- изменение липидного состава и проницаемости мембран;
- нарушение целостности структур цитоскелета и канальцев (микрофиламентов, обуславливающих моторику канальцев).

Разрушение цитоскелета гепатоцитов, возникающее, в частности, под воздействием вирусов, приводит к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны и служит причиной повышенной проницаемости межклеточных контактов, что в итоге приводит к обратному току желчи в синусоиды.

Повышенная концентрация желчи вызывает печеночные и системные повреждения. При этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию токсичных желчных кислот, накопление которых приводит к повреждению клеточных мембран и некрозу гепатоцитов. Хенодезоксихолевая — первичная желчная кислота, синтезирующаяся в печени из холестерина (рис. 3). Литохолевая и дезоксихолевая кислоты — вторичные желчные кислоты, образующиеся в кишечнике из первичных под действием бактерий. Желчные кислоты ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброгенез, индуцируют экспрессию антигенов класса III главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, они способствуют накоплению свободных радикалов, которые, в свою очередь, запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия — «запрограммированной смерти клеток», когда происходит повышение внутриклеточной концентрации магния с последующей активацией магнийзависимых трипсиноподобных ядерных протеаз-эндонуклеаз и деградацией ДНК. Также происходит аберрантная, не наблюдаемая в норме, экспрессия антигенов HLA 1-го класса на гепатоцитах, HLA 2-го класса на эпителиальных клетках желчных протоков, которая является фактором развития аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков [8].

Клинические проявления холестаза обусловлены избыточным поступлением элементов желчи в кровь, уменьшением количества или отсутствием желчи в кишечнике, а также воздействием компонентов желчи на печеночные клетки и канальцы.

Симптомами поступления элементов желчи в кровь являются кожный зуд, ксантомы, потемнение мочи. Симптомами дефицита желчи в кишечнике являются стеаторея (светлый кал) и диарея с потерей жидкости, электролитов и жирорастворимых витаминов. Стеаторея и диарея приводят к развитию мальабсорбции и последующему снижению массы тела. Развивается дефицит витаминов А, D, Е и К, нарушение минерализации костей. Также снижается элиминация эндотоксинов, вследствие чего страдает функция почек.

Лабораторная и инструментальная диагностика холестаза приведены, соответственно, в таблице 1 и таблице 2.

При вирусных заболеваниях печени с повреждением гепатоцитов развивается внутрипеченочный гепатоцеллюлярный холестаз. При нем отсутствуют обструкция магистраль-

ТАБЛИЦА 1. Данные лабораторных исследований при холестазах (по E.Kuntz, H.D.Kuntz, 2006; с изменениями) [9]

| Показатель | Уровень |
|--------------------------------------|---------|
| Желчные кислоты в сыворотке крови | ↑ |
| ЩФ, γ-ГТ, 5'-нуклеотидаза | ↑ |
| Холестерин, фосфолипиды, липопротеин | ↑ |
| Билирубин | N-↑ |
| Медь, церулоплазмин | ↑ |
| IgA, IgM | ↑ |
| Антитромбин III, гаптоглобин | ↑ |
| Антитела | ↑ |

ТАБЛИЦА 2. Эффективность (в %) инструментальных методов исследования в диагностике холестаза [9]

| Критерий | Клинические и лабораторные данные | УЗИ | КТ | МРХ/ЭРХПГ, ПЭТ |
|------------------|-----------------------------------|-------|-------|----------------|
| Чувствительность | 95—100 | 55—95 | 74—76 | 40—100 |
| Специфичность | 30—40 | 71—96 | 90—94 | 90—100 |

Примечание: чувствительность — выявление холестаза, специфичность — способность различить внутри- и внепеченочный холестаз (по E.Kuntz, H.D.Kuntz, 2006).

ных желчных протоков, что подтверждается при холангиографии.

Опорными пунктами в диагностике внутрипеченочного гепатоцеллюлярного холестаза, вызванного вирусами гепатита, являются:

- факторы риска заражения вирусами;
- продромальный период (при остром гепатите);
- выявление лабораторных маркеров вирусов гепатита (А, В, С, G), Эпштейна — Барр, цитомегаловируса;
- биопсия печени.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — это третичная желчная кислота, она образуется в результате синтеза из холестерина под действием бактериальных ферментов толстой кишки в процессе энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот. Благодаря высокой гидрофильности (определяется 7β-позицией ОН-группы) и слабому мицеллообразованию УДХК является нетоксичным соединением, тогда как другие желчные кислоты (хенодезоксихолевая, холевая, литохолевая, дезоксихолевая) гидрофобны и токсичны. УДХК экстрагируется в печени, связывается с глицином и таурином и выделяется из печени в желчь, где присутствует в норме в небольших количествах (0,1—5% от общего пула желчных кислот).

Химическая структура урсодезоксихолевой кислоты была открыта в 30-х годах XX века, когда она впервые была выделена из медвежьей желчи (рис. 4). В 1954 г. в Японии был описан метод ее химического синтеза. В 1957 г. появился первый оригинальный препарат «УРСО 100», и началась эра клинического исследования эффективности УДХК.

УДХК снижает чувствительность мембран гепатоцита к токсичным воздействиям эндогенных гидрофильных желчных кислот. Она также уменьшает реабсорбцию желчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки и регулирует канальцевый транспорт, что объясняет снижение уровня билирубина в крови под ее влиянием (рис. 5).

В настоящее время по применению УДХК накоплена обширная доказательная база. На сегодняшний день опубликовано более 4 000 статей о свойствах и клиническом использовании УДХК (рис. 6).

В терапии холестаза различного генеза, в т. ч. и при вирусных поражениях печени, показана высокая эффективность УДХК.

РИСУНОК 4. Химическая структура УДХК

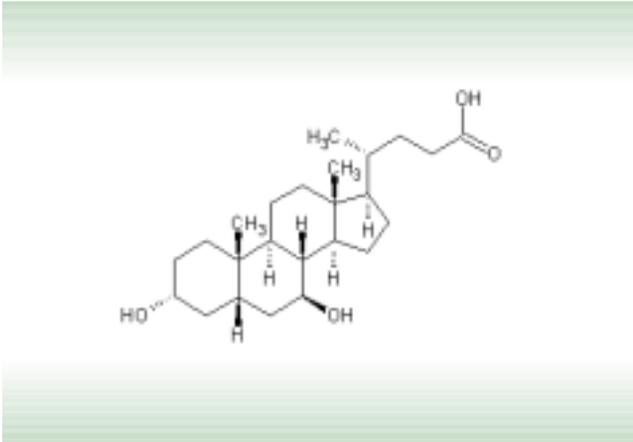
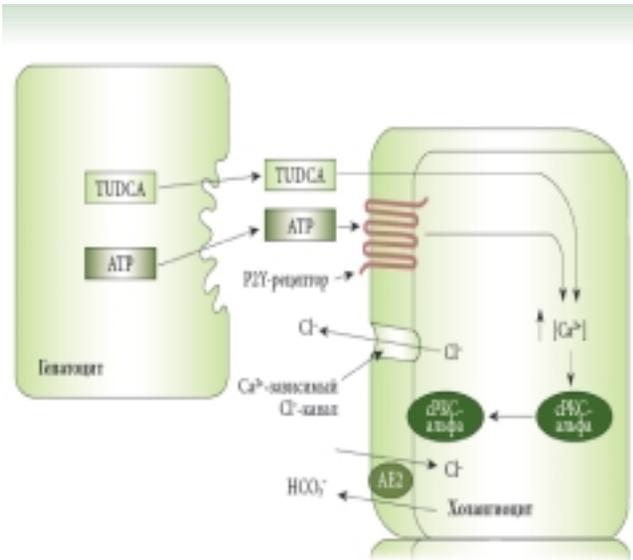


РИСУНОК 5. Транспорт урсодезоксихолевой кислоты в печени



TUDCA — транспорт урсодезоксихолевой кислоты (УДХК); АТФ — аденозинтрифосфатаза (АТФаза); P2Y-рецептор — P2-пуринергический рецептор; Cl⁻ — анион хлора; Ca²⁺ — катион кальция; Ca²⁺-зависимый Cl⁻ канал — кальцийзависимый хлор-ионный канал; HCO₃⁻ — гидрокарбонат-ион; АЕ2 — анионный переносчик; сРКС-альфа — Ca-зависимая альфа-протеинкиназа.

УДХК воздействует на основные звенья патогенеза холестатических заболеваний печени по следующим направлениям [10]:

- защита поврежденных холангиоцитов от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция билиарной секреции;
- стимуляция метаболизма желчных кислот;
- угнетение апоптоза гепатоцитов.

Имеющиеся данные позволяют описать основные терапевтические эффекты УДХК:

1. Холеретический эффект:
 - вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот

РИСУНОК 6. Ежегодное количество статей по применению урсодезоксихолевой кислоты (по данным MEDLINE, PUBMED, EMBASE)

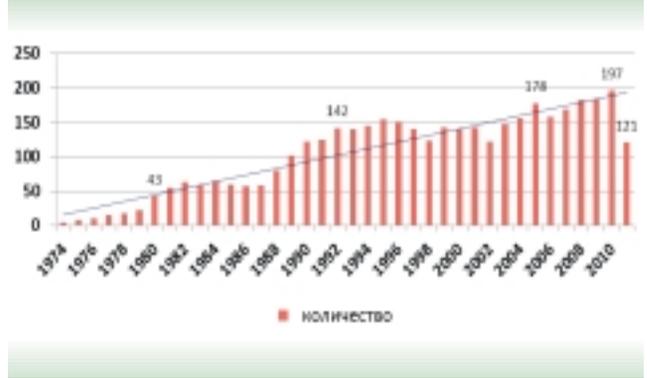


РИСУНОК 7. Содержание УДХК в составе желчи до и после 2 месяцев терапии



за счет их конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;

- стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca²⁺-зависимой α-протеинкиназы, вызывающая уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот;
- индукция бикарбонатного холереза, усиливающая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

2. Цитопротективный эффект за счет встраивания УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

3. Антиапоптотический эффект за счет снижения концентрации ионизированного кальция в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий и блокирующее активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.

4. Иммуномодулирующий эффект за счет уменьшения экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах и снижения продукции провоспалительных цитокинов.

5. Гипохолестеринемический эффект за счет снижения всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в желчь.

6. Литолитический эффект за счет снижения литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с мо-

лекулами холестерина, предупреждения образования и растворения холестериновых камней.

В классическом исследовании Ward A., Brogden R.N. [11] показано, что пероральный прием УДХК на протяжении 2 месяцев (и более) в дозе 15 мг/кг/сут приводил к тому, что урсодезоксихолевая кислота становилась доминирующим компонентом желчи, вследствие чего начинали проявляться ее лечебные свойства (рис. 7).

К отечественным препаратам урсодезоксихолевой кислоты относится препарат Урдокса® (АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское»). По фармакодинамическим показателям Урдокса® — это гепатопротекторный препарат, оказывающий желчегонное, холелитолитическое, гипохолестеринемическое, гиполипидемическое, иммуномодулирующее действие. Препарат Урдокса® полностью эквивалентен зарубежным аналогам, производится из европейской субстанции по стандартам GMP и имеет доступную цену для потребителя. Выпускается в капсулах по 250 мг.

В показаниях к применению препарата Урдокса® (согласно рубрике МКБ-10) — хронические гепатиты различного генеза. Суточная доза препарата при лечении хронического вирусного гепатита с признаками холестаза составляет 10—15 мг/кг в 2—3 приема внутрь. Длительность терапии при хроническом вирусном гепатите составляет 6—12 месяцев и более [12].

В заключение следует подчеркнуть, что длительный прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса®) при вирусных гепатитах, наряду с этиотропной противовирусной терапией, позволяет устранить клинические проявления этих серьезных заболеваний и избежать развития осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов М.И., К.К. Кюрегян. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов М.: Изд. Икар, 2013. 336 с.
2. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ФГОУ «ВУНМЦ Россздрава» 2007. 352 с.
3. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2015 г., формы №1 и №2: «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php.
5. Галькевич Н.В., Меньшикова Е.А., Меньшиков С.А. Синдром холестаза при инфекционных и хирургических заболеваниях у детей первого года жизни. *Вестник Белорусского государственного медицинского университета*, 2013, 7: 12.
6. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. *Труды ММА им. Сеченова*, 2008, 2: 10-21.
7. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза. *РМЖ*, 1998, 7: 8-14.
8. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Синдром холестаза у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(3): 22-31.
9. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology. Principles and practice*. 2nd ed., Springer Medizin Verlag, 2006.
10. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets. *Gastroenterol*, 2006, 12(28): 4445–51.
11. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic Acid. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, 1984, 27: 95-131.
12. Урдокса®. Инструкция к применению препарата. Справочник лекарств РЛС. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41902.htm.

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСР-001873/09.

www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ

Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА¹, к.м.н., Н.В. ШУЛЬПЕКОВА¹, М.С. СЕМЕНИСТАЯ¹, А.А. УСАНОВА², Ч.С. ПАВЛОВ¹, д.м.н., профессор

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

ЛЕЧЕНИЕ HCV-ИНФЕКЦИИ

КОМБИНАЦИЕЙ СОФОСБУВИРА И ДАКЛАТАСВИРА

Цель обзора: оценить эффективность и безопасность применения пангенотипической комбинации «софосбувир/даклатасвир» — препаратов прямого противовирусного действия в терапии хронической HCV-инфекции на различных стадиях поражения печени. *Основные положения:* софосбувир — антисмысловый нуклеотид, угнетающий РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B, этот препарат заслужил репутацию одного из сильнейших антирепликативных средств, в том числе при резистентности к интерферону. Даклатасвир — мощный ненуклеотидный ингибитор NS5A-белка, катализирующего образование репликативных комплексов. Оба компонента обладают доказанным эффектом в отношении 1-6 генотипов HCV. Их сочетание обеспечивает пангенотипическую активность, а взаимное усиление эффекта уменьшает риск развития лекарственной устойчивости. Показаниями к назначению комбинации «софосбувир/даклатасвир» являются: лечение HCV-инфекции на стадии острого гепатита (при 1—6 генотипах вируса), лечение HCV-инфекции на стадии хронического гепатита (при 1—6 генотипах вируса), лечение HCV-инфекции при ко-инфекции ВИЧ, лечение HCV-инфекции на стадии цирроза печени, лечение рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени, лечение HCV-инфекции с иммунокомплексными проявлениями. *Заключение:* для комбинации «софосбувир/даклатасвир» показана высокая эффективность в лечении HCV-инфекции 1—6 генотипов с частотой достижения УВО 93—97% на стадии гепатита и 88—95% — на стадии цирроза. Хорошая переносимость и высокая эффективность обусловили активное применение этой комбинации на стадии цирроза печени. Данная комбинация с успехом применяется для лечения рецидива HCV-инфекции в трансплантате печени, в том числе при ко-инфекции ВИЧ.

Ключевые слова: препараты прямого противовирусного действия, софосбувир/даклатасвир, гепатит, фиброз, цирроз печени, трансплантация печени, показания к лечению хронической HCV-инфекции.

Y.O. SHULPEKOVA¹, PhD in medicine, N.V. SHULPEKOVA¹, M.C. SEMENISTAYA¹, A.A. USANOVA, C.S. PAVLOV¹, MD, Professor

¹ Sechenov First Moscow State Medical University

² Ogarev National Research Mordovian State University

TREATMENT OF HCV INFECTION BY A COMBINATION OF SOFOSBUVIR AND DAACLATASVIR

The purpose of the review is to evaluate the efficacy and safety of using pangenotypic combination «of Sofosbuvir/Daclatasvir» — the direct action antiviral drugs in the treatment of chronic HCV infection at different stages of liver damage. Main provisions: Sofosbuvir is the antisense nucleotide, inhibiting RNA-dependent RNA-polymerase NS5B, this drug has earned a reputation as one of the strongest anti-replication drugs, including when there is interferon resistance. Daclatasvir is a powerful non-nucleotide inhibitor of NS5A protein, catalyzing formation of replicative complexes. Both components are proven to be effective against HCV genotypes 1-6. Their combination provides pangenotypic activity, and the mutual strengthening effect diminishes the risk of development of drug resistance. Indications for the administration of a combination «Sofosbuvir/Daclatasvir» are: treatment of HCV infection at the stage of acute hepatitis (for genotypes 1-6 of the virus), treatment for HCV infection at the stage of chronic hepatitis (for genotypes 1-6 of the virus), treatment of HCV infection in co-infection with HIV, treatment of HCV infection at the stage of liver cirrhosis, treatment of recurrent HCV infection after liver transplantation, treatment of HCV infection with immune manifestations. *Conclusion:* the combination «Sofosbuvir/Daclatasvir» is shown to be highly effective in the treatment of HCV infection of genotypes 1-6 with a frequency of SVR 93—97% at the stage of the hepatitis and 88—95% — at the stage of cirrhosis. Good tolerance and high efficiency has led to active use of this combination on the stage of cirrhosis. This combination has been successfully used for the treatment of recurrence of HCV infection in the liver graft, including co-infection with HIV.

Keywords: direct action antiviral drug, Sofosbuvir/Daclatasvir, hepatitis, fibrosis, cirrhosis, liver transplantation, indications for treatment of chronic HCV infection.

Стандартом терапии хронической HCV-инфекции в последние годы стали препараты прямого противовирусного действия (ППД). Первыми представителями этого класса стали ингибиторы вирусных протеаз NS3-4 телупревил и боцепревил. На протяжении нескольких лет эти препараты применялись при инфекции 1-м генотипом вируса в комбинации с пегилирован-

ным интерфероном (ПЭГ-ИФН) и рибавирином (РИБ) («тройная терапия»). Помимо недостаточной эффективности и значительной частоты нежелательных явлений на фоне такого лечения, существенным недостатком было наличие противопоказаний к применению на стадии цирроза. Телупревил и боцепревил влияют на активность СYP3A4 и кинетику других лекарств, в частности,

ТАБЛИЦА 1. Функции белков HCV [2]

| Белок HCV | Его функции |
|-----------|---|
| Core | Нуклеокапсид |
| F-протеин | Недостаточно изучены |
| E1 | Компонент оболочки, отвечает за слияние с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз |
| E2 | Компонент оболочки, отвечает за рецепторное взаимодействие с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз |
| P7 | Кальциевый структурный элемент (виropортин) |
| NS2 | NS2-3-аутопротеаза |
| NS3 | Компонент NS2-3-аутопротеазы и NS3-4-протеиназ, NTPаза/геликаза |
| NS4A | Кофактор NS3-4A-сериновой протеиназы |
| NS4B | Индуктор образования мембранозной сети |
| NS5A | Репликация вирусной РНК — этап образования репликативных комплексов |
| NS5B | РНК-зависимая РНК-полимераза |

ингибиторов кальциневрина, что крайне осложняет их применение для лечения рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени [1].

С 2013 г. в странах Европы и Америки и с 2015 г. в России начались регистрация и активное применение средств ППД второго поколения. Препараты ППД классифицируют по типу вирусных белков, которые служат мишенью их действия (табл. 1) [2]:

— Ингибиторы протеаз (наименования препаратов оканчиваются на «-превир»): симепревир, асунпревир, данопревир, фалдапревир, совапревир и пр.

— Ингибиторы полимеразы (наименования препаратов оканчиваются на «-бувир»): аналоги нуклеозидов/нуклеотидов — софосбувир, мерцитабин, ALS-2200 (VX-135), а также нуклеозидные препараты — делеобувир, сетробувир, АВТ-072, АВТ-333, BMS-791325 и VX-222.

— Ингибиторы NS5A (наименования препаратов оканчиваются на «-асвир»): даклатасвир, ледипасвир и АВТ-267.

Принципиально иные типы препаратов, находящихся в фазе исследований, — это блокатор микро-РНК миривирсен, терапевтическая вакцина TG4040, ингибиторы циклофилина. Разработано уже более 50 препаратов ППД, часть из которых проходит доклинические испытания.

Препараты ППД второго поколения показали отличные результаты в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) — порядка 90—98% (на стадии цирроза печени несколько ниже). При назначении современных препаратов ППД на стадии гепатита стадия фиброза печени не оказывает влияния на вероятность эрадикации HCV — в отличие от схем на основе интерферона [3]. В большинстве случаев эти препараты хорошо переносятся. Выраженность побочных эффектов, как правило, незначительная, наиболее типичные — общая слабость, головная боль, тошнота, диарея [4]. Одна из проблем при применении средств ППД — вероятность селекции мутантных штаммов вируса, делающая его резистентным к лечению.

К началу 2016 г. схемы на основе ПЭГ-ИФН и РИБ практически полностью оказались «вытеснены» комбинаци-

ями препаратов ППД последнего поколения — особенно при 1-м генотипе HCV и у «неответчиков». Как правило, препараты ППД назначают в комбинациях — в виде двойной, тройной терапии, монотерапия не дает удовлетворительных результатов. Для усиления эффекта препараты ППД также сочетают с комплексным ингибитором протеаз ритонавиром, в качестве дополнительных компонентов в схемы могут включаться рибавирин (РИБ) и ПЭГ-ИФН, хотя это влечет рост частоты нежелательных явлений, особенно астенического синдрома и анемии [5].

Вопрос о выборе схемы следует решать исходя из рекомендаций международных сообществ и с учетом индивидуальных особенностей пациента. Схемы лечения разработаны с учетом генотипа HCV, стадии болезни, факта проведения трансплантации печени [6, 7]. Согласно рекомендациям, незамедлительное начало противовирусного лечения показано при выраженном фиброзе печени (METAVIR F2, F3, F4), в т. ч. при декомпенсированном циррозе печени классов В и С по Child — Рugh, выраженных внепеченочных проявлениях (криоглобулинемическом васкулите, иммунокомплексной нефропатии, неходжкинской В-лимфоме), рецидиве инфекции после трансплантации печени [8]. «Золотым стандартом» контроля эффективности лечения служит метод ПЦР с высокой пороговой чувствительностью <15 МЕ/мл (при недоступности такой методики допустима ПЦР-диагностика с более низкими порогами). Контроль вирусемии проводится через 12 и 24 недели после окончания терапии [6, 7].

КОМБИНАЦИЯ «СОФОСБУВИР/ДАКЛАТАСВИР»

Софосбувир — антисмысловый нуклеотид, угнетающий РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B, этот препарат заслужил репутацию одного из сильнейших антирепликативных средств, в том числе при резистентности к интерферону [9, 10]. Даклатасвир — мощный нуклеотидный ингибитор NS5A-белка, катализирующего образование репликативных комплексов [11]. Оба компонента обладают доказанным эффектом в отношении 1—6 генотипов HCV [7]. Их сочетание обеспечивает пангенотипическую активность, а взаимное усиление эффекта

уменьшает риск развития лекарственной устойчивости. На фармацевтическом рынке появляются все новые дженерики, воссоздающие эту комбинацию.

Суточная доза софосбувира составляет 400 мг, даклатасвира — 60 мг. Препараты принимаются внутрь. В отдельных случаях доза даклатасвира снижается до 30 мг/сут.

Софосбувир и даклатасвир обладают благоприятными фармакокинетическими параметрами, так что нарушения функции печени и почек не оказывают клинически значимого влияния на эффективность и безопасность препаратов. При назначении сопутствующей терапии необходимо учитывать, что метаболизм даклатасвира зависит от активности CYP3A4 [7].

В случаях инфекции HCV 1-го генотипа следует определить подтип — а или b, так как от этого зависят вероятность появления лекарственной резистентности и режим терапии. На стадии гепатита и компенсированного цирроза печени продолжительность терапии составляет 12 недель (табл. 2). У «неответчиков» с HCV генотипов 1a, 3-6 и на стадии декомпенсированного цирроза печени лечение более целесообразно продолжать 24 недели, а в ряде случаев также комбинировать с РИБ [7, 12] (табл. 2), хотя преимущества этого не всегда очевидны (см. ниже). При комбинации с РИБ продолжительность лечения уменьшается с 24 до 12 недель [7] (табл. 2).

Показания. Комбинация «софосбувир/даклатасвир» применяется по следующим показаниям (табл. 2):

- лечение HCV-инфекции на стадии острого гепатита (при 1—6 генотипах вируса),
- лечение HCV-инфекции на стадии хронического гепатита (при 1—6 генотипах вируса),
- лечение HCV-инфекции при ко-инфекции ВИЧ,
- лечение HCV-инфекции на стадии цирроза печени,
- лечение рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени,
- лечение HCV-инфекции с иммунокомплексными проявлениями.

Данные по эффективности. Для комбинации «софосбувир/даклатасвир» показана высокая эффективность в лечении HCV-инфекции 1—6 генотипов с частотой достижения УВО 93—97% на стадии гепатита и 88—95% — на стадии цирроза, хотя данные могут несколько различаться [12—14].

Комбинация «софосбувир/даклатасвир» — терапия выбора при инфекции HCV 2 и 3 генотипов [7].

По данным анализа Ирландского национального регистра пациентов с гепатитом С за 2015/16, частота достижения УВО через 12 недель (УВО₁₂) при лечении софосбувиром/даклатасвиром (± рибавирином) составила 89% [15]. Во французском исследовании комбинация «софосбувир/даклатасвир» назначалась пациентам с фиброзом печени 3—4-й стадии, внепеченочными проявлениями HCV-инфекции, при рецидиве HCV-инфекции в трансплантате. Решение о добавлении РИБ определялось индивидуально врачом. Частота достижения УВО₁₂ составила 98% среди пациентов без признаков цирроза, 86% — при циррозе печени на разной стадии. Добавление РИБ не давало прироста частоты УВО₁₂. Переносимость лечения была хорошей [16].

Хорошая переносимость и высокая эффективность обусловили активное применение этой комбинации на стадии цирроза печени. Согласно современным рекомендациям, большая продолжительность лечения (24 недели) показана при инфекции вирусом 3-го генотипа, а «подключение» РИБ — на стадии декомпенсированного цирроза, последнее позволяет существенно повысить шанс излечения [7]. Лечение следует начинать как можно раньше.

Анализ данных клинических исследований с участием пациентов с HCV-инфекцией на стадии компенсированного цирроза печени показал, что применение комбинации «софосбувир/даклатасвир» обеспечивает частоту УВО, сходную с таковой при лечении пациентов без признаков цирроза. Все же в случаях, когда имеются предикторы более низкой вероятности достижения УВО (отсутствие ответа на предшествующую терапию, признаки более продвинутой стадии цирроза, отсутствие раннего ответа), рекомендуется добавление РИБ и/или увеличение продолжительности лечения [17].

В ходе систематического анализа данных публикаций базы Medline и абстрактов, представленных в рамках мероприятий Европейской и Американской ассоциаций по изучению печени (EASL, AASLD), оценивался эффект комбинированной терапии софосбувиром и даклатасвиром при вирусном циррозе печени класса С по Child-Pugh. Проведен метаанализ 10 наиболее качественных исследований, в которых пациенты с циррозом получали схемы «софосбувир/симепревир», «софосбувир/даклатасвир», «софосбувир/ледипасвир». Средняя частота достижения УВО₁₂ во всей популяции больных составила 74,9%, среди получавших «софосбувир/даклатасвир» — 76,0%. Ни увеличение продолжительности лечения (24 против 12 недель), ни добавление РИБ не оказывали влияния на результат. К сожалению, в проанализированных работах не были доступны данные по частоте дальнейших рецидивов и восстановления функции печени. Однако есть данные других работ, указывающих, что после успешной терапии препаратами ППД пациентов с циррозом печени частота отсроченных рецидивов может составлять 12,1%, а у более чем половины больных удается достичь улучшения функции печени ≥ 2 балла по MELD [18].

Высокая эффективность комбинации «софосбувир/даклатасвир» на стадии цирроза печени (частота УВО₁₂ > 80%) показана и в европейском ретроспективном исследовании Named Patient Program, проводившемся в Австрии, Дании, Испании, Швеции, Швейцарии и Великобритании. В анализ включали пациентов, у которых ожидаемая продолжительность жизни составляла менее года [19].

При лечении пациентов с HCV-инфекцией 3-го генотипа на стадии цирроза печени необходим более продолжительный курс с добавлением РИБ, прогностическое значение имеет достижение вирусологического ответа на 4 неделе [20].

Комбинация «софосбувир/даклатасвир» с успехом применяется для лечения рецидива HCV-инфекции в трансплантате печени, в том числе при ко-инфекции ВИЧ. Такое лечение целесообразно назначать как мож-

ТАБЛИЦА 2. Режимы применения комбинации «софосбувир/даклатасвир» [7]

| Стадия болезни | Особенности | Режим лечения |
|---|--|--|
| Острый гепатит С Хронический гепатит С: — моноинфекция HCV у «наивных» пациентов или у «неответчиков» на терапию ПЭГ-ИФН и РИБ, — ко-инфекция ВИЧ | Все генотипы | 8 недель, без РИБ |
| | Генотип 1а — «наивные» | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 1а — «неответчики» | 12 недель, с РИБ* или 24 недели, без РИБ |
| | Генотип 1b | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 2 | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 3 — «наивные» | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 3 — «неответчики» | 12 недель, с РИБ** или 24 недели, без РИБ |
| | Генотипы 4, 5, 6 — «наивные» Генотипы 4, 5, 6 — «неответчики» | 12 недель, без РИБ 12 недель, с РИБ или 24 недели, без РИБ |
| Компенсированный цирроз печени (класс А по Child-Pugh): — моноинфекция HCV у «наивных» пациентов или у «неответчиков» на терапию ПЭГ-ИФН и РИБ, — ко-инфекция ВИЧ | Генотип 1а — «наивные» | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 1а — «неответчики» | 12 недель, с РИБ* или 24 недели, без РИБ |
| | Генотип 1b | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 2 | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 3 | 24 недели, с РИБ |
| | Генотип 4 — «наивные» | 12 недель, без РИБ |
| | Генотип 4 — «неответчики» | 12 недель, с РИБ или 24 недели, без РИБ |
| Декомпенсированный цирроз печени без гепато- целлюлярного рака, по MELD <18—20 баллов | Генотипы 1, 2, 4, 5, 6 | 12 недель, с РИБ |
| | Генотип 3 | 24 недели, с РИБ |
| Декомпенсированный цирроз печени без гепатоцеллюлярного рака, по MELD ≥18—20 баллов | Все генотипы при противопоказаниях к назначению РИБ | 24 недели, без РИБ |
| | Период ожидания трансплантации < 6 мес. Период ожидания трансплантации > 6 мес. | Сначала трансплантировать – затем лечить Лечение показано |
| Рецидив инфекции после трансплантации печени | Генотипы 1, 2, 4, 5, 6. Стадия фиброза пече- ни и печеночной компенсации — любая | 12 недель, с РИБ |
| | Генотип 3. Стадия фиброза печени и пече- ночной компенсации — любая | 24 недели, с РИБ |
| | Все генотипы, при любой стадии поражения печени и противопоказаниях к назначению РИБ | 24 недели, без РИБ |

* РИБ добавляют при исходном выявлении мутаций устойчивости, указывающих на высокую степень резистентности к ингибиторам NS5A (если исследование доступно).

** РИБ добавляют при исходном выявлении мутации устойчивости Y93H (если исследование доступно).

Примечание. РИБ назначают в расчете на массу тела.

но раньше, по истечении 3 месяцев после операции [7]. В одном из исследований эта схема назначалась на сроках от 20 до 116 месяцев после трансплантации. У 69% больных не отмечено эффекта предшествующей терапии на основе схем с ПЭГ-ИФН (в т. ч. с включением препаратов ППД первого поколения). Более чем у половины пациентов имелись признаки цирроза, в части случаев — с асцитом. Сочетанная терапия «софосбувир/даклатасвир» проводилась в течение 24 недель, при этом не зафиксировано серьезных нежелательных явлений (кроме случая развития брадикардии), в отдельных ситуациях требовалась минимальная коррекция доз иммуносупрессоров. У всех пациентов достигнут УВО₁₂ [21]. Сходные результаты получены в шведском исследовании [22]. В 2017 г. опубликованы результаты метаанализа применения комбинации «софосбувир/даклатасвир» (±РИБ) у трансплантированных больных. Общая эффективность достигала 93—98% (в зависимости от исследований, отобранных в метаанализ). Для 1-го и 3-го генотипов HCV, которые выявлены у подавляющего большинства больных, различий в результатах терапии не обнаружено. Среди побочных эффектов чаще регистрировались анемия (32%), инфекции (26%), нейтропения (23%), тромбоцитопения (21%), почечная недостаточность (8%) [23].

Есть опыт успешного применения схемы «софосбувир/даклатасвир» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [24].

Успешная терапия препаратами ППД, в т. ч. софосбувиром/даклатасвиром, у пациентов с HCV-индуцированным криоглобулинемическим васкулитом приводит к нормализации иммунологических отклонений: отмечаются повышение содержания регуляторных Т-клеток, снижение доли В-клеток «памяти» и фолликулярных Т-хелперов и другие благоприятные изменения [25].

Отдельная работа французских исследователей посвящена оценке эффективности комбинированного лечения софосбувиром/даклатасвиром (±РИБ) при сочетанной инфекции HCV (генотипов 1, 3, 4) и ВИЧ. Изучае-

мая популяция (n = 407) была представлена преимущественно пациентами с циррозом печени, из них 18% — на стадии декомпенсации. Продолжительность терапии составляла 24 недели. Общая частота достижения УВО₁₂ составила 92% (90% — при циррозе, 95% — при отсутствии цирроза). Частота достижения УВО не зависела от генотипа HCV и режима антиретровирусной терапии [26].

Особые замечания. На стадии цирроза печени эрадикация HCV полностью не устраняет риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, даже после излечения от инфекции необходимо продолжать следовать программе скрининга опухолей [7]. Также необходимо продолжать наблюдение пациентов на предмет осложнений портальной гипертензии — даже после успешной эрадикации HCV [27].

Отдельные данные, свидетельствующие о том, что после излечения от вирусного гепатита С средствами ППД риск рецидива гепатоцеллюлярной карциномы может возрастать, опровергаются другими исследователями — этот аспект требует дальнейшего изучения [28, 29].

В случаях цирроза печени с тяжелой декомпенсацией (показатель по шкале MELD ≥ 18—20) показана трансплантация с последующим проведением противовирусной терапии — при появлении признаков рецидива HCV-инфекции. При затяжном периоде ожидания трансплантации (>6 месяцев) лечение нецелесообразно проводить и до трансплантации [7]. От лечения в предтрансплантационном периоде, по мнению многих экспертов, целесообразно воздерживаться, так как вследствие продвинутой стадии цирроза вероятность достижения УВО ниже, в то же время растет риск развития лекарственной резистентности [30].

Остается недостаточно изученным вопрос о влиянии приема иммуносупрессоров в посттрансплантационном периоде на возможную селекцию устойчивых штаммов вируса на фоне терапии препаратами ППД [31].



ЛИТЕРАТУРА

- Su H, Liu Z, Sun Y, Li H, Zhou S, Zhou X, Gao Y, Tang R, Zhang D, Zhang M. Efficacy and safety of low accelerating dose regimen of interferon/ribavirin antiviral therapy in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Ann Transplant*, 2015 May 11, 20: 263-8. doi: 10.12659/AOT.892255.
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 2013, 381: 2100-7.
- Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gomez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect*, 2016 Oct, 22(10): 839-845. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.017.
- Schinazi RF, Bassit L, Gavegnano C. HCV drug discovery aimed at viral eradication. *J Viral Hepat*, 2010, 17: 77-90.
- Suwanthawornku T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015 Dec 31, 10(12): e0145953. doi: 10.1371/journal.pone.0145953.
- AASLD-IDSА. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2016. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis>. 7 января 2017.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016. 7 января 2017.
- Barsa JE, Branch AD, Schiano TD. A pleasant dilemma to have: to treat the HCV patient on the waiting list or to treat post-liver transplantation? *Clin Transplant*, 2015 Oct, 29(10): 859-65. doi: 10.1111/ctr.12596.
- Koizumi Y, Ohashi H, Nakajima S, Tanaka Y, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, Watashi K. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017 Feb 21, 114(8): 1922-1927. doi: 10.1073/pnas.1610197114.
- Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенов М.Ч., Усанова А.А. Софосбувир в лечении хронической HCV-инфекции. *Медицинский Совет*. 2016, 14: 75-79. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-75-79.
- McCormack PL, Lyseng-Williamson KA. Daclatasvir in

- ▶ hepatitis C virus infection: a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*, 2016, 32: 42-9. doi: 10.1007/s40267-015-0272-3.
12. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, Ledinghen VD, Zoulim F, Tran A, Metivier S, Zarski JP, Samuel D, Guyader D, Marcellin P, Minello A, Alric L, Thabut D, Chazouilleres O, Riachi G, Bourcier V, Mathurin P, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Fouchard-Hubert I, Habersetzer F, Causse X, Geist C, Rosa I, Gournay J, Saillard E, Billaud E, Petrov-Sanchez V, Diallo A, Fontaine H, Carrat F, ANRS/AFEF HEPATHER study group. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol*, 2017 Jan, 66(1): 39-47. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.021.
 13. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int*, 2017 Jan, 37(Suppl 1): 26-32. doi: 10.1111/liv.13293.
 14. van de Ven N, Fortunak J, Simmons B, Ford N, Cooke GS, Khoo S, Hill A. Minimum target prices for production of direct-acting antivirals and associated diagnostics to combat hepatitis C virus. *Hepatology*, 2015 Apr, 61(4): 1174-82.
 15. Gray E, O'Leary A, Bergin C, Norris S, Irish Hepatitis C Outcomes and Research Network (ICORN). Effectiveness of interferon-free therapy for the treatment of HCV-patients with compensated cirrhosis treated through the Irish early access program. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017 Feb, 22: 1-9. doi: 10.1080/17474124.2017.1292850.
 16. HOzode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, Larrey D, Botta-Fridlund D, Silvain C, Fontaine H, D'Alteroche L, Leroy V, Bourliere M, Hubert-Fouchard I, Guyader D, Rosa I, Nguyen-Khac E, Fedchuk L, Akremi R, Bennai Y, Filipovics A, Zhao Y, Bronowicki JP. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int*, 2017 Feb 8. doi: 10.1111/liv.13383.
 17. Schneider MD, Sarrazin C. Management of HCV-Associated Liver Cirrhosis. *Visc Med*. 2016 Apr, 32(2): 96-104. doi: 10.1159/000445330.
 18. Guarino M, Morisco F, Valvano MR, Ippolito AM, Librandi M, Andriulli N, Greco M, Amoroso A, Iacobellis A, Niro G, Caporaso N, Andriulli A. Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017 Mar 6. doi: 10.1111/apt.14017.
 19. Young J, Weis N, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, Pascasio JM, Castells L, Prieto M, Postema R, Lefevre C, Evans D, Bucher HC, Calleja JL. The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *BMC Infect Dis*, 2017 Jan 7, 17(1): 45. doi: 10.1186/s12879-016-2106-x.
 20. Pineda JA, Morano-Amado LE, Granados R, MacTas J, TOLlez F, GarcTa-Deltoro M, RTos MJ, Collado A, Delgado-Fern3nandez M, Su3rez-SantamarTa M, Serrano M, Miralles-3lvarez C, Neukam K, Grupo de Estudio de Hepatitis VTrica, of the Sociedad Espa1lola de Enfermedades Infecciosas y MicrobiologTa ClTnica: GEHEP-SEIMC, Grupo de Estudio de Hepatitis VTrica, of the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas y MicrobiologTa ClTnica: HEPAVIR / Red de Investigaci3n en SIDA (RIS-HEP07). Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Clin Microbiol Infect*, 2017 Jan 28. pii: S1198-743X(17)30005-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.034.
 21. Castells L, Llaneras J, Campos-Varela I, Bilbao I, Crespo M, Len O, RodrTguez-FrTas F, Charco R, Salcedo T, Esteban JI, Esteban-Mur R. Sofosbuvir and daclatasvir in mono- and HIV-coinfected patients with recurrent hepatitis C after liver transplant. *Ann Hepatol*, 2017 Jan-Feb 2017, 16(1): 86-93. doi: 10.5604/16652681.1226819.
 22. Maria C, Michael S, Susanne C, Catarina S, Ola W. INF-free sofosbuvir-based treatment of post-transplant hepatitis C relapse — a Swedish real life experience. *Scand J Gastroenterol*, 2017 May, 52(5): 585-588. doi: 10.1080/00365521.2017.1283439.
 23. Liao H, Tan P, Zhu Z, Yan X, Huang J. Sofosbuvir in combination with daclatasvir in liver transplant recipients with HCV infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017 Jan 9. pii: S2210-7401(16)30207-8. doi: 10.1016/j.clinre.2016.12.001.
 24. Choudhary NS, Kumar A, Bodh V, Bansal SB, Sharma R, Jain M, Saigal S, Saraf N. Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Indian J Gastroenterol*, 2017 Mar 9. doi: 10.1007/s12664-017-0735-7.
 25. Comarmond C, Garrido M, Pol S, Desbois AC, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, Si Ahmed SN, Alric L, Fontaine H, Bellier B, Maciejewski A, Rosenzwajg M, Klatzmann D, Musset L, Poynard T, Cacoub P, Saadoun D. Direct-acting Antiviral Therapy Restores Immune Tolerance to Patients With Hepatitis C Virus-induced Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*, 2017 Mar 5. pii: S0016-5085(17)30235-4. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037.
 26. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T, Valantin MA, Miaillhes P, Harent S, Batisse D, Pageaux GP, Chas J, Aumaitre H, Dominguez S, Allegre T, Lafeuillade A, Billaud E, De Truchis P, Perre P, Leroy V, De Ledinghen V, Sogni P, Dabis F, Zhao Y, Filipovics A, Fedchuk L, Akremi R, Bennai Y, Ceron DS. Real-World Efficacy of Daclatasvir and Sofosbuvir, With and Without Ribavirin, in HIV/HCV Co-Infected Patients With Advanced Liver Disease in a French Early-Access Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017 Mar 6. doi: 10.1097/QAI.0000000000001342.
 27. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-G4mez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect*, 2016 Oct, 22(10): 839-845. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.017.
 28. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2016 Nov 15. doi: 10.1002/ijc.30521.
 29. Robert S B Jr. The Possible Association Between DAA Treatment for HCV Infection and HCC Recurrence. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2016 Dec, 12(12): 776-779.
 30. Herzer K, Gerken G. When and How to Treat HCV Infection with the New Antivirals before or after Liver Transplantation. *Isr Med*, 2016 Aug, 32(4): 258-262.
 31. Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre— and post-transplantation. *J Hepatol*, 2014 Nov, 61(1 Suppl): S120-31. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.020.



XIX МАКМАХ
IASMAC

Москва
17•19 мая•2017

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ
ГК «Космос», проспект Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
Международное общество по химиотерапии (ISC)
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Секретариат

214019, Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (123)
Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru

10.21518/2079-701X-2017-4-43-46

Ю.Б. ТИТАРЕНКО¹, к.м.н., Б.Н. ЛЕВИТАН¹, д.м.н., профессор, В.В. СКВОРЦОВ², д.м.н., профессор¹ Астраханский государственный медицинский университет² Волгоградский государственный медицинский университет

РОЛЬ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

В ИЗУЧЕНИИ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Одним из важных звеньев патогенеза хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) являются нарушения макро- и микрогемодинамики, которые могут развиваться как в печени, так и в системном кровотоке [2, 3, 7, 12]. Хронические гепатиты (ХГ) и, особенно, циррозы печени (ЦП) сопровождаются нарушениями портального и системного кровотока, развитием портальной гипертензии, приводящей к возникновению портосистемных коллатералей и гипердинамического типа кровообращения [2, 3, 7, 12]. Формирующиеся изменения реологического состояния крови, нарушения системной гемодинамики протекают параллельно с патологией микроциркуляторного русла (МЦР) [8, 9, 12]. При этом от состояния микроциркуляции (МЦ) непосредственно зависят течение воспалительных и репаративных процессов, поддержание адекватного уровня биохимических реакций в тканях, осуществление клеточных функций и изменения в системе гемокоагуляции [2, 3, 12].

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, хронический гепатит, цирроз печени, лазерная доплеровская флоуметрия.

Y.B. TITARENKO¹, PhD in Medicine, B.N. LEVITAN¹, MD, Prof., V.V. SKVORTSOV², MD, Prof.¹ Astrakhan State Medical University² Volgograd State Medical University

THE ROLE OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN THE STUDY OF SKIN MICROCIRCULATION IN DIFFUSE LIVER DISEASES

Among the most important links in the pathogenesis of diffuse liver diseases (DLD) are macro- and microhemodynamic disorders that can develop in the liver and in the systemic circulation [2, 3, 7, 12]. Chronic hepatitis (CH) and especially liver cirrhosis (LC) are accompanied by disorders of the portal and systemic circulation, development of portal hypertension which leads to the emergence of portosystemic collaterals and hyperdynamic circulation [2, 3, 7, 12]. The resulting rheological changes in the blood, disorders of systemic hemodynamics run in parallel with the microcirculatory (MC) pathology. [8, 9, 12] In this condition, the inflammatory and reparative processes, maintainance of the adequate level of biochemical reactions in the tissues, cellular functions and changes in blood coagulation system are determined by the microcirculation (MC) status [2, 3, 12].

Keywords: diffuse liver disease, chronic hepatitis, liver cirrhosis, laser doppler flowmetry.

В настоящее время одним из перспективных методов изучения состояния микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [5, 14, 17]. Основанная на достижениях лазерной техники и методов оптического спектрального анализа, методика позволяет с высокой степенью чувствительности и достоверности осуществлять неинвазивное исследование показателей кожной микроциркуляции на уровне капилляров, дает возможность проведения большого количества измерений без ущерба для пациента [4—6]. В то же время в гепатологии, в частности при ХГ и ЦП, диагностическое значение метода ЛДФ мало изучено [11, 13].

Прежде всего отсутствует информация о наиболее диагностически значимых точках для проведения ЛДФ кожи при ХДЗП.

Известно, что проведение регистрации ЛДФ-граммы в точках, используемых в восточной медицине для акупунктуры и иглоукалывания, позволяет осуществлять косвенную оценку состояния МЦР во внутренних органах [1, 4, 14, 15]. Следовательно, при выборе точек для ЛДФ у больных ХДЗП целесообразно ориентироваться на наиболее приближенные к печени биологически активные точки.

Таким образом, малочисленность данных литературы, отсутствие доплерометрических критериев состояния

кожной МЦ у больных ХГ и ЦП обуславливают целесообразность проведения сравнительного изучения параметров кожной микрогемодинамики у пациентов с указанными заболеваниями в различных биологически активных точках, связанных с печенью.

Цель исследования: оптимизация исследования нарушений кожной микрогемодинамики и выбор диагностически значимых точек для изучения доплерофлуометрических параметров микроциркуляции кожи при ХГ и ЦП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 94 больных ХДЗП (45 больных ХГ и 49 — ЦП), из них 48 (51,1%) мужчин и 46 (48,9%) женщин в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст — 44,14 ± 1,07 года), находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации (клиническая история болезни, амбулаторная карта). В качестве контрольной группы (КГ) было обследовано 23 соматически здоровых жителя г. Астрахани, которые были сопоставимы по полу и возрасту с больными ХДЗП.

Состояние кожной микроциркуляции оценивалось методом ЛДФ. Исследование проводилось на аппарате «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия), использовался гелий-неоновый лазер с длиной волны излучения $\lambda = 0,63$ мкм. Запись параметров проводилась в весенне-осенний период с 9 до 12 ч, после завтрака, в помещении с температурой + 22–24 °С, в состоянии полного физического и психического покоя, в положении лежа на спине.

При анализе ЛДФ-грамм определялись статистические средние значения величины перфузии тканей кровью: среднее арифметическое значение величины перфузии (ПМ), среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (СКО) и коэффициент вариации K_v .

Параметр ПМ — показатель микроциркуляции, величина среднего потока крови в интервале времени регистрации или среднеарифметическое значение величины перфузии, измеряется в перфузионных единицах (прф. ед.)

Изменение ПМ (увеличение или уменьшение) характеризует повышение или снижение перфузии крови в исследуемой зоне.

Параметр СКО — среднее квадратическое колебание, среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах, вычисляется по формуле для среднее квадратического отклонения (σ), измеряется в прф. ед. Повышение СКО может быть обусловлено как более интенсивным функционированием механизмов активного контроля МЦ, так и повышением сердечных и дыхательных ритмов.

Параметр K_v — соотношение величин ПМ и СКО, выраженное в процентах: $K_v = \text{СКО}/\text{ПМ} \times 100\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования были определены наиболее информативные точки для изучения кожной микроциркуляции методом ЛДФ при ХДЗП. Была сформирована группа из 18 больных ХДЗП (9 больных ХГ, 9 больных ЦП), контролем служили 23 соматически здоровых лица.

Исследование проводилось в 5 кожных точках. Четыре из них: точки меридиана печени (точка 1 — F13 чжан-мэнь, точка 2 — F14 ци-мэнь) и желчного пузыря (точка 3 — VB24 жи-юе), а также точка, расположенная в зоне отраженных болей Захарьина — Геда печени на коже спины (точка 4 — дань-шу). Кроме того, была использована точка 5, расположенная на правом предплечье по срединной линии на 4 см выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей, которая отражает кровоток именно в капиллярной сети и рекомендуется для исследования кожной МЦ методом ЛДФ большинством авторов [4, 5, 14].

Первоначальный выбор точек для исследования основывался на том, что указанные биологически активные точки имеют четкую локализацию и хорошее кровоснабжение, т. е. в них анатомически всегда расположен сосудистый пучок [16]. Они находятся в зоне отраженных болей Захарьина — Геда для печени и имеют общие источники иннервации с данным органом на уровне сегментов спинного мозга (Th7-Th10). Эти источники ин-

ТАБЛИЦА 1. Показатели базального кровотока у больных ХДЗП и здоровых лиц

| Показатели | | Точка 1 (чжан-мэнь) | Точка 2 (ци-мэнь) | Точка 3 (жи-юе) | Точка 4 (дань-шу) | Точка 5 (предплечье) |
|------------|----------------|------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|
| КГ, n = 23 | ПМ (прф. ед.) | 9,97 ± 3,01 | 7,84 ± 1,56 | 8,96 ± 2,94 | 9,14 ± 3,75 | 9,82 ± 1,9 |
| | СКО (прф. ед.) | 3,14 ± 0,97 | 1,08 ± 0,22 | 2,98 ± 0,87 | 2,71 ± 0,99 | 1,35 ± 0,56 |
| | K_v (%) | 30,12 ± 7,69 | 16,21 ± 2,39 | 29,74 ± 6,31 | 28,73 ± 5,89 | 10,75 ± 2,83 |
| ХГ, n = 9 | ПМ (прф. ед.) | 11,56 ± 4,25 | 11,04 ± 1,88 | 10,84 ± 3,01 | 13,45 ± 5,02 | 12,09 ± 2,03 |
| | СКО (прф. ед.) | 2,62 ± 0,94 | 1,61 ± 0,36 | 3,12 ± 1,02 | 3,45 ± 1,25 | 1,45 ± 0,37 |
| | K_v (%) | 34,15 ± 5,78 | 18,59 ± 2,89 | 36,14 ± 7,91 | 28,91 ± 6,12 | 11,79 ± 2,99 |
| ЦП, n = 9 | ПМ (прф. ед.) | 10,12 ± 3,89 | 12,75 ± 1,94 | 10,74 ± 3,78 | 13,49 ± 4,18 | 12,91 ± 2,19 |
| | СКО (прф. ед.) | 3,02 ± 1,19 | 1,71 ± 0,39 | 2,98 ± 1,08 | 3,24 ± 1,29 | 9,82 ± 1,9 |
| | K_v (%) | 34,21 ± 6,19 | 12,41 ± 3,02 | 26,24 ± 5,95 | 24,15 ± 6,01 | 1,35 ± 0,56 |

ТАБЛИЦА 2. Средние значения величины перфузии тканей кровью в точке «А»

у больных хроническим гепатитом и циррозом печени

| Исследуемые показатели | ХГ, n = 45 | ЦП, n = 49 | КГ, n = 23 | P | P ₁ | P ₂ |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------------|----------------|
| ПМ (прф. ед.) | 11,54 ± 1,58 | 13,45 ± 1,46 | 7,84 ± 1,56 | >0,05 | <0,05 | >0,05 |
| СКО (прф. ед.) | 1,58 ± 0,21 | 1,47 ± 0,22 | 1,08 ± 0,22 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Kv (%) | 18,36 ± 2,43 | 12,56 ± 1,32 | 16,21 ± 2,39 | >0,05 | >0,05 | <0,05 |

p — достоверность различий показателей больных ХГ и КГ.

p₁ — достоверность различий показателей больных ЦП и КГ.p₂ — достоверность различий показателей больных ХГ и ЦП.

нервации формируются из соматической (rami cutanei anteriores nn.thoracici (Th7-Th10) и вегетативной нервной систем, сопровождающей сосудистые ветвления в этой области (ganglia thoracica trunci sympathici, pl. aorticus thoracicus) [10]. Кроме того, при выборе точек учитывалось, что при выраженной портальной гипертензии с образованием портокавальных анастомозов происходит ремоделирование венозной сети передней брюшной стенки, что может отражаться на результатах исследования периферической кожной микрогемодинамики данных областей.

Результаты анализа ЛДФ-грамм в 5 биологически активных точках у больных ХДЗП и соматически здоровых лиц представлены в *таблице 1*.

Как следует из *таблицы 1*, при анализе результатов ЛДФ у больных ХГ и ЦП отмечался достаточно большой разброс показателей кожной микроциркуляции относительно средней величины параметров в точках 3, 4 и 5, о чем свидетельствовали высокие значения доверительного интервала и средней ошибки среднего (m).

Наиболее низкие значения доверительного интервала и средней ошибки среднего по исследуемым показателям базального кровотока отмечались в точке 2 (F14 ци-мэнь) и точке 5 (тыльная поверхность правого предплечья).

Точка 2 (ци-мэнь) расположена в шестом межреберье на среднеключичной линии и является сигнальной точкой печени, точкой — глашатаем состояния меридиана печени. Она считается средоточием функции данного

меридиана, используется в восточной медицине для диагностики и седативного воздействия (рефлексотерапия) при заболеваниях печени и желчевыводящих путей [10]. Точка 5, как указывалось выше, расположена на правом предплечье по срединной линии на 4 см выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Она бедна артериоло-венулярными анастомозами и отражает состояние кровотока именно в капиллярной сети.

С учетом полученных пилотных данных дальнейшее исследование проводилось в точках 2 (F14, ци-мэнь) и 5 (правое предплечье) как наиболее информативных при изучении состояния кожной МЦ у больных ХДЗП. Соответственно, данные точки получили наименования точка «А» и точка «В».

Результаты исследования показателей кожной МЦ у больных ХГ и ЦП и лиц контрольной группы в точке «А» (проекция печени) представлены в *таблице 2*.

Величина ПМ в точке «А» в группе здоровых лиц составила 7,84 ± 1,56 прф. ед. У больных ХГ и ЦП отмечалась выраженная тенденция к повышению значений ПМ по сравнению с КГ. При этом в группе пациентов с ХГ отмечалась тенденция к увеличению величины ПМ, не достигавшая степени достоверности (p > 0,05). У лиц с ЦП данный показатель составил в среднем 13,45 ± 1,46 прф. ед., достоверно превысив (p < 0,05) значения в КГ. Достоверные различия средних значений ПМ между группами больных ХГ и ЦП отсутствовали (p > 0,05).

Среднеквадратическое отклонение СКО, являясь, с одной стороны, статистическим показателем, в то же время

ТАБЛИЦА 3. Средние значения величины перфузии тканей кровью в точке «В»

у больных хроническим гепатитом и циррозом печени

| Исследуемые показатели | ХГ, n = 45 | ЦП, n = 49 | КГ, n = 23 | P | P ₁ | P ₂ |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------------|----------------|
| ПМ (прф. ед.) | 12,09 ± 1,23 | 13,09 ± 1,28 | 9,82 ± 1,9 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| СКО (прф. ед.) | 1,25 ± 0,25 | 1,29 ± 0,24 | 1,35 ± 0,56 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Kv (%) | 11,29 ± 2,64 | 11,17 ± 2,24 | 10,75 ± 2,83 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

p — достоверность различий показателей больных ХГ и КГ.

p₁ — достоверность различий показателей больных ЦП и КГ.p₂ — достоверность различий показателей больных ХГ и ЦП.

служит характеристикой колеблемости потока эритроцитов или временной изменчивости микроциркуляции, обозначаемой в микрососудистой семантике термином «флакс» («flux»).

Средняя величина флакса в точке «А» была самой высокой у больных ХГ — $1,58 \pm 0,21$ прф. ед., недостоверно превышая контрольное значение данного показателя — $1,08 \pm 0,22$ прф. ед. У пациентов с ЦП уровень СКО также имел тенденцию к повышению по сравнению с таковым в контрольной группе ($p > 0,05$).

Коэффициент вариации K_v представляет собой соотношение между значениями показателя ПМ, характеризующего состояние перфузии ткани, и показателя СКО, свидетельствующего о ее изменчивости. K_v в группе соматически здоровых лиц составил в среднем $16,21 \pm 2,39\%$. В группе больных ЦП отмечалось снижение данного показателя по сравнению с КГ ($12,56 \pm 1,32\%$, $p > 0,05$), а в группе пациентов с ХГ наблюдалась тенденция к его увеличению ($18,36 \pm 2,43\%$, $p > 0,05$). Причем различия средних значений показателя K_v между группами больных ХГ и ЦП имели достоверный характер ($p < 0,05$).

Результаты исследования показателей кожной микроциркуляции у больных ХГ и ЦП в точке «В» (предплечье) представлены в *таблице 3*.

Как следует из *таблицы 3*, в точке «В» у больных ХГ и ЦП не было обнаружено достоверных отличий по показателям базального кровотока. Отмечена тенденция к повышению ПМ при ХДЗП, более выраженная у больных ЦП ($13,09 \pm 1,28$ прф. ед.). ПМ у больных ХГ был на 23% выше, чем в контрольной группе ($p > 0,05$).

Анализ данных по флаксу у больных ХГ и ЦП также не выявил достоверных различий с группой здоровых лиц. В обеих группах больных в сравнении с контролем отмечалось незначительное снижение данного показателя в пределах «нулевой гипотезы».

Средние значения СКО в точке «В» имели тенденцию к снижению, а K_v — к повышению по сравнению с КГ в обеих анализируемых группах, однако различия не были достоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, в ходе анализа параметров базального кровотока у больных ХДЗП, по сравнению со здоровыми лицами, достоверно значимое отличие было установлено только по показателю микроциркуляции у пациентов с ЦП в точке «А». Кроме того, в этой же точке имелось достоверное различие средних значений K_v между группами больных ХГ и ЦП.

Однозначно интерпретировать установленные изменения параметра ПМ у больных с хронической патологией печени пока затруднительно. С одной стороны, чем выше значения ПМ, тем выше уровень перфузии тканей, с другой — высокий ПМ может быть сопряжен с явлениями застоя крови в веноулярном звене МЦ, т. е. требуются дальнейшие исследования по данной проблеме.

Вместе с тем метод ЛДФ открывает новые возможности для неинвазивной диагностики нарушений периферической микрогемодинамики у больных ХГ и, в особенности, ЦП. При проведении исследования кожной микроциркуляции в гепатологии должны использоваться точка «А» (проекция печени) и точка «В» (предплечье). Важными достоинствами метода ЛДФ являются его неинвазивность, необременительность для больного, доступность оборудования, высокая чувствительность, возможность расширения диагностического спектра за счет исследования прочих доплерографических параметров микроциркуляции и проведения различных нагрузочных тестов. Все вышесказанное свидетельствует в пользу широкого внедрения метода ЛДФ в комплексную диагностику ХДЗП.



ЛИТЕРАТУРА

- Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2015, 1: 41-45.
- Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестник РАМН*, 2013, 1: 52-57.
- Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*, 2014, 2: 90-93.
- Козлов В.И., Мач Э.С., Сидоров В.В. Инструкция по применению лазерного анализатора кровотока ЛАКК-01. М.: Медицина, 2002. 21 с.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. *Руководство для врачей*. М., 2005. 256 с.
- Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы. *Альманах клинической медицины*, 2016, 44(2): 249-259.
- Левитан Б.Н., Гринберг Б.А. Особенности портального кровотока при хронических гепатитах и циррозах печени. *Визуализация в клинике*, 2001, 18: 21-22.
- Левитан Б.Н., Гринберг Б.А., Тюрютиков А.Е. Нагрузочные доплерографические пробы в практике гепатолога. *Визуализация в клинике*, 2003, 22-23: 31-34.
- Левитан Б.Н. Реологические механизмы портальной гипертензии при циррозах печени. *Тромбоз, гемостаз, реология*, 2016, 67(S3): 246-247.
- Лувсан Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. М.: Наука, 1992. 576 с.
- Хок М.М., Левитан Б.Н., Рассказов Н.И. и соавт. Микроциркуляция кожи в биологически активных точках печени при ее хронических заболеваниях. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск «Проблемы гастроэнтерологии Юга России»*, 2007: 146.
- Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения): Автореф. дис... докт. мед. наук; Московский ГМСУ. М., 2007. 44 с.
- Радаева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В. Состояние периферического микрокровотока у больных хроническим вирусным гепатитом. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2014, 2: 46-41.
- Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах. *Методология флоуметрии*, М., 1999: 9-14.
- Яценко М.К., Прокофьева Т.В., Воронина Л.П., Полунина О.С. Коррекция микроциркуляторных нарушений у больных с ишемической болезнью сердца. *Астраханский медицинский журнал*, 2009, 4(3): 92-98.
- Bertuglioni S, Colantuoni A, Coppini G, Intogluetta M. Hypoxia- or hyperoxia — motion in skeletal muscle microcirculation. *Am. J. Physiol.*, 1991, 260, 2(Pt.2): 362-372.
- Altmeyer P, Hoffmann K. Kutane Mikrozirkulation. M. Stucker: Springer PG, 2011. 242 p.

10.21518/2079-701X-2017-4-47-51

Р.Г. МЯЗИН, к.м.н., Волгоградский государственный медицинский университет

ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКЕ ГЕПАТОЛОГА

Современные подходы к профилактике и лечению хронического вирусного гепатита В основаны на использовании вакцинопрофилактики населения, с одной стороны, и рациональном выборе схемы противовирусной терапии у больных — с другой. Это позволит врачу лучше прогнозировать результаты лечения и профилактических мероприятий. Современные аналоги нуклеозидов, в частности препарат энтекавир, обладают высокой эффективностью, хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности при их длительном использовании.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, вакцинопрофилактика, регевак В, противовирусная терапия, аналоги нуклеозидов, энтекавир.

R.G. MYAZIN, PhD in medicine, Volgograd State Medical University

EFFECTIVE PREVENTION AND TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN THE CONTEMPORARY PRACTICE OF HEPATOLOGY

Modern approaches to the prevention and treatment of chronic hepatitis B are based on the use of vaccination of the population, on the one hand, and rational choice of antiviral therapy schemes in patients - on the other. This allows the physician to predict results of treatment and preventive measures. Modern analogues of nucleosides, in particular, Entecavir, has high efficacy, good tolerance and high safety profile when used in long term conditions.

Keywords: viral hepatitis B vaccination, regevac B, antiviral therapy, nucleoside analogues, Entecavir.

Вирусный гепатит В (ВГВ) является актуальной проблемой в инфекционной патологии человека. По данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), сегодня во всем мире насчитывается около 350 млн человек, хронически инфицированных вирусным гепатитом В. Ежегодно от заболеваний печени, обусловленных ВГВ, умирает около 1 млн человек [1]. ВГВ является ДНК-содержащим вирусом семейства *Нерадnaviridae*. Передача вируса происходит от инфицированных лиц через кровь, слюну, семенную жидкость, в которых ВГВ находится в очень высоких концентрациях. Пути передачи вируса являются вертикальный (от матери к новорожденному при рождении), горизонтальный (от человека к человеку при повреждении кожных покровов и слизистых оболочек), парентеральный (при использовании контаминированных инструментов для инъекций, татуировок и пр.), половой, при переливании крови и ее продуктов, инфицированных ВГВ.

ПРОФИЛАКТИКА ВГВ

С момента открытия Б. Бламбергом «австралийского антигена» в 1965 г. прошло уже более 50 лет. Бламберг

с коллегами активно способствовал разработке и первой противовирусной вакцины против гепатита В, появившейся в 1969 г., за что был удостоен Нобелевской премии в области медицины. При дальнейшем изучении ВГВ в 80—90-е годы было доказано, что эта форма инфекции может приобретать хроническое течение и вызывать такие тяжелые формы повреждения, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [2, 3]. Последние достижения в области вирусологии XXI в. позволили выработать новые подходы к терапии ВГВ, включая разработку и внедрение в практику действенной этиотропной противовирусной терапии, а также использование эффективной вакцинопрофилактики.

Все это привело к тому, что в последние 25 лет в мире заболеваемость вирусным гепатитом В снижалась в связи с осуществлением программ вакцинации населения против ВГВ [4]. В Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом В также ежегодно снижается благодаря введению вакцинации от гепатита В в Национальный прививочный календарь с 1997 г. Однако количество больных хронической формой инфекции и носителей ВГВ не уменьшается, что определяет актуальность этой проблемы для России [5].

Существующие вакцины против гепатита В являются высокоэффективными, безопасными и включены в национальные календари прививок более 150 стран мира.

Основным типом вакцин против вирусного гепатита В является рекомбинантная, или генно-инженерная, вакцина, в основе которой лежит введение в состав генома клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* S-гена ВГВ, ответственного за синтез НВsAg. В результате дрожжевые клетки синтезируют биохимически сходные с НВsAg вещества, введение которых в организм человека приводит к выработке анти-НВs. Поскольку именно НВsAg осуществляет прикрепление вирусных частиц гепатита В к поверхности гепатоцита и дальнейшее его проникновение внутрь, анти-НВs надежно предотвращают проникновение и накопление ВГВ при заражении. Преимущество рекомбинантных вакцин состоит в отсутствии в их составе животного белка, что значительно снижает аллергенность таких вакцин при парентеральном введении. Применение более 1 000 млн доз вакцин против гепатита В показало их практически полную безопасность. Отсутствуют свидетельства о связи вакцинации против гепатита В с синдромом внезапной младенческой смертности [6]. Также когортными аналитическими исследованиями и исследованиями «случай — контроль» установлено, что введение плановой вакцинопрофилактики гепатита В не приводит к увеличению частоты возникновения конъюгационных желтух среди новорожденных детей [7].

В настоящее время вакцинацию против гепатита В проводят с согласия граждан, родителей или иных законных представителей несовершеннолетних и граждан, признанных недееспособными, в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, следующим контингентам [8]:

1. Детям первого года жизни (в первую очередь новорожденные, родившиеся у матерей — носителей вируса или больных гепатитом В в III триместре беременности).
2. Детям, в семьях которых есть носитель вируса или больной хроническим вирусным гепатитом.
3. Детям, находящимся в домах ребенка и интернатах.
4. Детям, регулярно получающим кровь и ее препараты, а также находящимся на хроническом гемодиализе.
5. Подросткам в возрасте 12—14 лет.
6. Больным, получающим повторные гемотрансфузии или находящимся на хроническом гемодиализе.
7. Членам семей в окружении больных хроническим гепатитом В и носителей вируса.
8. Больным наркоманией, употребляющим наркотики инъекционным путем.
9. Лицам, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным ВГВ.

Обязательной вакцинации подлежат [8]:

1. Медицинские работники, в первую очередь те, кто имеет контакт с кровью больных.
2. Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови.
3. Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники).

4. Вакцинация против гепатита В рекомендуется всем гражданам, не имеющим медицинских противопоказаний к проведению прививки.

Таким образом, ведущим мероприятием в профилактике гепатита В является вакцинопрофилактика. Вакцинация населения против гепатита В проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям и инструкциями по применению медицинских иммунобиологических препаратов [9].

Существуют различные подходы при плановой и экстренной вакцинации. Плановая вакцинация, как правило, проводится по схеме: «0-1-6», где 0 — выбранная дата, 1 — через один месяц после введения первой дозы вакцины и 6 — через шесть месяцев после введения первой дозы вакцины. По данной схеме протективный эффект сохраняется 5—7 лет и более, и в последующем требуется однократная ревакцинация. Новорожденных и всех детей первого года жизни, не относящихся к группе риска, вакцинируют по схеме: «0-3-6», где 0 — первая доза в момент начала вакцинации, 3 — через три месяца после первой прививки и 6 — через шесть месяцев от начала иммунизации. Основное требование к вакцинам — это формирование защитного гуморального иммунитета по отношению к ВГВ, причем иммуногенность для указанных схем вакцинации у детей составляет не менее 95%, у взрослых — не менее 90%. Хорошим протективным уровнем считается уровень анти-НВs 10 МЕ/мл и выше [10].

В то же время около 5—10% здоровых иммунокомпетентных лиц не вырабатывают антитела (анти-НВs) в ответ на введение вакцины. Отсутствие ответа связано с разными аллелями HLA-DR и ослабленным Тh-клеточным ответом, а также массой тела, полом, возрастом, путем введения вакцины.

В случае отсутствия ответа на стандартную 3-кратную вакцинацию рекомендуется дополнительное введение одной дозы (всего 4 дозы), что позволяет вызвать выработку протективного уровня анти-НВs у половины данных лиц. Введение 2 дополнительных доз (всего 5 доз) увеличивает число ответивших на вакцинацию до 75% в этой категории. В случае отсутствия иммунного ответа после 2 полных курсов вакцинации (всего 6 доз) от дальнейших попыток введения рекомбинантной вакцины следует отказаться.

В случае подозрения на недавнее инфицирование необходима экстренная вакцинация, причем она должна быть осуществлена как можно раньше, в первые 24—48 ч от предполагаемого времени контаминации. Известно, что вакцинация, начатая спустя 7 дней после предположительного заражения, не является эффективной защитой от ВГВ. Существует несколько схем ускоренной иммунизации: «0-1-2», где 0 — введение вакцины не позднее первых 24—48 ч от предполагаемого момента заражения, 1 — через один месяц после введения первой дозы и 2 — через два месяца соответственно. Иммунная защита в данном случае формируется быстро, но титр антител находится на низком уровне, поэтому необходима дополнительная ревакцинация че-

рез 12 месяцев для формирования стойкого вторичного иммунного ответа по схеме: «0-1-2-12» [10].

Наилучший защитный эффект в случае экстренной вакцинации имеет комбинация вакцины против ВГВ с одновременным введением гипериммунного человеческого иммуноглобулина против гепатита В (НВІg). НВІg вводится в дозе 0,05—0,07 мг/кг веса внутримышечно. Через 30 дней желателно повторить в/м введение гипериммунного человеческого иммуноглобулина в той же дозе для максимального снижения риска заражения ВГВ [9—11].

При подготовке к оперативным вмешательствам, при выезде в гиперэндемичные регионы может быть использована еще одна экстренная схема вакцинации против гепатита В, проводимая в 4 этапа введения вакцины с укороченными интервалами между введениями по схеме: «0—7 сут. — 21 сут. — 12 мес.».

Противопоказаний для вакцинации против гепатита В немного. Это лихорадочные состояния, повышенная чувствительность к дрожжам или другим компонентам вакцины, местная реакция на введение предшествующих доз вакцины в виде гиперемии более 8 мм в диаметре и подъем температуры до 40 °С. Вакцинация беременных возможна в случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Период лактации, низкий вес новорожденного при рождении и физиологическая желтуха новорожденных не являются противопоказаниями к вакцинации.

Следует обращать внимание на условия хранения вакцины. Хранение вакцины при температуре от 2 до 8 °С обеспечивает ее сохранность до 3 лет, в то время как при комнатной температуре срок хранения сокращается до 6 месяцев. Вакцины нельзя замораживать, так как возможна агглютинация НВsAg, что вызывает учащение нежелательных явлений [12].

Разовая доза вакцины для новорожденных детей и лиц до 18 лет включительно составляет 0,5 мл (10 мкг НВsAg). Разовая доза с 19 лет составляет 1 мл (20 мкг НВsAg) [12]. Важное значение имеет место введения вакцины. Новорожденным и детям раннего возраста инъекция проводится в передне-боковую поверхность бедра, взрослым — в дельтовидную мышцу. Внутривенное или подкожное введение вакцины не допускается.

Основной причиной неполного охвата населения нашей страны прививками против гепатита В является достаточно высокая стоимость рекомбинантных вакцин зарубежного производства. Выходом из создавшегося положения стало появление рекомбинантных вакцин отечественного производства с низкой себестоимостью. Все зарегистрированные на территории России рекомбинантные вакцины как отечественного, так и зарубежного производства отвечают стандарту качества и по эффективности и безопасности отвечают требованиям ВОЗ. Сегодня получены результаты многочисленных исследований, проведенных в полном соответствии с принципами доказательной медицины, которые дают объективную информацию о безопасности отечественных вакцин против гепатита В.

Например, в исследовании отечественной рекомбинантной вакцины против гепатита В была проведена

оценка иммуногенности и особенностей течения раннего поствакцинального периода у привитых 134 здоровых взрослых лиц [13]. Критериями исключения служили: 1 — наличие НВsAg в крови; 2 — наличие антиНВsAg-антител в титре, превышающем «серую зону»; 3 — наличие медицинских противопоказаний к вакцинации; 4 — аллергия на плесневые грибки.

Иммуногенность вакцин оценивалась по уровню антиНВsAg-антител через 1 месяц после трехкратной иммунизации по схеме: «0-1-2» на тест-наборах ИФА антиНВsAg-антител. Прививочные реакции и осложнения регистрировались в течение первых трех дней по обращаемости перед следующим туром вакцинации.

В результатах исследования протективный уровень антиНВAg-антител выявлен у 94,95% привитых вакциной, что оказалось выше защитного уровня антиНВAg-антител в контрольной группе после прививки другой отечественной вакциной [13].

Постпрививочных осложнений зарегистрировано не было.

Местные прививочные реакции (болезненность, зуд, эритема, припухлость и уплотнение в месте введения) отмечались у 9,95% привитых отечественной рекомбинантной вакциной против гепатита В.

Общие прививочные реакции (головная боль, субфебрилитет, гипотония, головокружение, нарушения сна) зарегистрированы у 0,75% привитых, что было вдвое меньше, чем у контрольной группы после прививки другой отечественной вакциной [13]. Все перечисленные прививочные реакции являлись ожидаемыми, проявлялись в течение 1—3 дней и купировались самостоятельно.

Полученные результаты свидетельствовали о низкой реактогенности и высокой иммунологической активности отечественной рекомбинантной вакцины против гепатита В, которая была рекомендована к использованию в массовой профилактике на территории в России [12, 13].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВГВ

Главными целями лечения хронического ВГВ являются достижение сероконверсии НВеAg/НВsAg, подавление репликации вируса (снижение уровня ДНК ВГВ), нормализация активности АЛТ, а также улучшение гистологической картины, что, в свою очередь, снижает риск формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [14].

Сегодня терапия хронического ВГВ включает применение интерферонов-альфа (стандартных и пегилированных), обладающих иммуномодулирующей и противовирусной активностью, и аналогов нуклеозидов — ламивудин (зэффикс), энтекавир (бараклюд), телбивудин (себиво), адефовир, тенофовир, оказывающих противовирусное действие.

Известно, что терапия интерферонами приводит к развитию гриппоподобного синдрома и гематологических осложнений, что часто требует как снижения дозы, так и сокращения продолжительности терапии [15]. Основными достоинствами аналогов нуклеозидов в отли-

чие от интерферонов является возможность перорального приема, хорошая переносимость и небольшое число побочных эффектов, а также относительно невысокая стоимость. Кроме того, некоторые аналоги нуклеозидов могут использоваться у больных с фиброзом и циррозом печени.

Недостатком аналогов нуклеозидов является развитие резистентности вирусов за счет мутаций гена ДНК-полимеразы (YMDD-мутации), следствием чего может быть не только снижение или утрата лечебного эффекта, но и появление лекарственно-устойчивых и вакциноускользающих штаммов ВГВ. Поэтому при обследовании больного хроническим ВГВ перед врачом стоят следующие задачи: определить показания для противовирусной терапии, а при их наличии — назначить препарат с максимальной противовирусной активностью, с одной стороны, и с лучшим профилем резистентности — с другой.

Среди аналогов нуклеозидов наиболее перспективным для лечения хронического вирусного гепатита В сегодня считается препарат энтекавир, т.к. он является аналогом нуклеозида гуанозина с выраженной и селективной активностью в отношении HBV-полимеразы. Препарат ингибирует все три компонента активности вирусной полимеразы — прайминг HBV-полимеразы, обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и синтез позитивной нити ДНК HBV, что в совокупности блокирует жизненный цикл вируса. Энтекавир разрешен к применению для лечения хронического ВГВ в США в 2005 г., в Европе — в 2006 г., в России — с 2007 г.

Показания к применению препарата энтекавир — хронический гепатит В у взрослых с компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, повышения уровня активности сывороточных трансаминаз (АЛТ или АСТ) и гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза, а также у больных с декомпенсированным поражением печени. Энтекавир может приниматься во время беременности, если потенциальная польза от применения превышает потенциальный риск для плода. Кормить грудью при применении препарата не рекомендуется.

Противопоказания — повышенная чувствительность к компонентам препарата, редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, детский возраст до 18 лет.

Побочные эффекты при лечении энтекавиром очень редки. Могут отмечаться недомогание, головная боль, головокружение, дискомфорт в животе, тошнота, рвота. Обычно лечение энтекавиром переносится хорошо.

Препарат принимается ежедневно перорально натощак. Рекомендуемая доза энтекавира составляет 0,5 мг 1 раз в день. Резистентным к ламивудину пациентам (т.е. пациентам с виремией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином в анамнезе или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира 1 раз в день. Пациентам с декомпенсированным поражением печени также рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день [16].

Энтекавир отличается достоверно максимальной по сравнению с другими нуклеозидами противовирусная активность, при его применении у HBeAg-позитивных больных в течение 96 недель отсутствие ДНК отмечено в 80%, сероконверсия HBeAg — в 31%, нормализация АЛТ — в 87% случаев. Терапия энтекавиром HBeAg-негативных больных в течение 96 недель приводит к авиремии в 80%, нормализации АЛТ в 89% случаев.

Важнейшим преимуществом препарата энтекавир является минимальная по сравнению с другими нуклеозидами возможность развития резистентности, а значит, отсутствие рецидивов заболевания. Так, терапия ламивудином в течение первого года приводит к развитию устойчивых штаммов в 23%, а через 4 года — в 70% случаев; применение адефовира в 0% и 18% случаев соответственно, а энтекавира — в 0,4% и 0,8% случаев через 1 и 4 года соответственно (Colonna R. et al., 2007).

Еще две важнейшие точки приложения препарата энтекавир — возможность его применения при лечении больных, резистентных к лечению ламивудином, и использование его у больных с декомпенсированным циррозом печени.

Энтекавир сохраняет свою эффективность на протяжении всего периода терапии и позволяет поддерживать неопределяемый уровень вируса у 95% пациентов в течение 5 лет лечения [17].

Установлено, что на фоне длительного лечения энтекавиром наблюдается обратное развитие фиброза печени. То есть заболевание не только перестает прогрессировать, но и наблюдается улучшение гистологической картины в печени.

После начала противовирусной терапии гепатита В важно выявить и разграничить отсутствие первичного ответа (снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 lg на 12-й неделе лечения), частичный вирусологический ответ и вирусологический прорыв.

Отсутствие первичного ответа чаще встречается на фоне лечения адефовиром (10—20%) и служит показанием для замены препарата на тенофовир или энтекавир.

Частичный вирусологический ответ возможен при применении любого из аналогов нуклеозидов и требует уточнения приверженности пациента к лечению. При частичном вирусологическом ответе на 24-й неделе монотерапии ламивудином, адефовиром или телбивудином рекомендованы две тактики дальнейшего ведения: первая — замена на энтекавир или тенофовир как более эффективные препараты, вторая — добавление к лечению препарата, не имеющего с ним перекрестной резистентности ответ на 48-й неделе терапии препаратами с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир).

Вирусологический прорыв — увеличение величины ДНК ВГВ более чем на 1 lg МЕ/мл в сравнении с наименьшим значением данного показателя за весь период лечения. У пациентов с хорошей приверженностью к лечению вирусологический прорыв обусловлен развитием резистентности. Причинами могут быть

мутации ВГВ, возникшие в результате ранее проводившейся терапии аналогами нуклеозидов, исходно высокая вирусная нагрузка у нелеченых пациентов, медленные темпы снижения ДНК ВГВ и частичный вирусологический ответ на фоне терапии [14].

МОНИТОРИРОВАНИЕ

ДНК ВГВ способствует раннему обнаружению резистентности — еще до развития вирусологического

прорыва (по повышению активности трансаминаз) — и позволяет своевременно внести изменения в схему лечения.

При обнаружении резистентности рекомендуемая стратегия лечения заключается в добавлении второго препарата, обладающего высокой эффективностью и не имеющего перекрестной резистентности, — «принцип дорожной карты» [14].



ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. HBeAg-негативный хронический гепатит В. *Гепатологический форум*, 2006, 4: 4-7.
2. Chien-Jen ScD, Hwai-I Yang, MSc et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2016 Jan 4.
3. Uchenna H Iloeje, Hwai-I Yang et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006, 130(3).
4. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007, 45: 1056-1075.
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович В.А. и др. Вакцинопрофилактика гепатита В в Российской Федерации. Итоги и перспективы в свете национального проекта «Здоровье». *Вакцинология*, 2012: 106-107.
6. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*, 2015 Dec 21, 78(2): 169-177.
7. Исаева Н.В., Фельдблюм И.В., Кожевникова Ю.А. Частота конъюгационных желтух у новорожденных детей, вакцинированных и не привитых против гепатита В. *Мир вирусных гепатитов*, 2005, 7-8: 10.
8. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» №52-ФЗ от 30.03.99, дата введения 01.07.2000.
9. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В», дата введения 01.06.2008.
10. Волчкова Е.В. Вакцинация против гепатита В. *Гепатологический форум*, 2006, 4: 19-21.
11. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J. Clin. Virol.*, 2015, 34(Suppl. 1).
12. Перевак В. Инструкция по применению, противопоказания и состав. Регистр лекарственных средств России РЛС 2016. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_29577.htm.
13. Шурмина И.А., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В. Иммуногенность и реактогенность рекомбинантных вакцин против гепатита В. *Мир вирусных гепатитов*, 2005, 11: 6.
14. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. *РЖГГК*, 2009, 19(3): 13-20.
15. Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Скворцов В.В., Мязин Р.Г. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе. *Гепатология*, 2004, 4: 42-48.
16. Бараклюд. Инструкция по применению, противопоказания и состав. Регистр лекарственных средств России РЛС 2016. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36579.htm.
17. Исаков В.А., Селиверстова Т.Р. Эффективность длительно-го лечения хронического гепатита В этекавиром. *Клин. Гастроэнт. и гепатол.*, 2011, 4(1): 4-6.

В.И. ШАХГИЛЬДЯН, к.м.н., Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ — ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

В статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности ингибиторов интегразы ВИЧ (ралтегравира, долутегравира) в схемах антиретровирусной терапии (АРВТ) у больных ВИЧ-инфекцией различных групп: с высокой концентрацией РНК ВИЧ в крови, низким количеством CD4-лимфоцитов в крови, беременных, при сочетании ВИЧ-инфекции с туберкулезом или хроническим гепатитом С, больных старшего возраста и/или с высоким сердечно-сосудистым риском, нейрокогнитивными расстройствами. Особое внимание уделяется минимальному риску развития поздних осложнений АРВТ при использовании в схемах АРВТ ралтегравира и возможности сочетания ралтегравира с лекарственными препаратами различных классов.

Ключевые слова: ингибиторы интегразы ВИЧ, ралтегравир, безопасность АРВТ.

V.I. SHAKHGILDYAN, PhD in Medicine,
Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

HIV INTEGRASE INHIBITORS: THE BASIS OF EFFECTIVE AND SAFE ANTIRETROVIRAL THERAPY

The article examines the efficacy and safety of HIV integrase inhibitors (raltegravir, dolutegravir) in anti-retroviral therapy (ART) regimens in various groups of HIV-infected patients: patients with high HIV RNA blood levels, patients with low CD4-lymphocytes blood count, pregnant women, patients with tuberculosis or chronic hepatitis C, and patients in later years and /or with high cardiovascular risk, neurocognitive disorders. Particular attention is paid to the minimal risk of developing delayed ART complications in using raltegravir in ART regimens and combining raltegravir and drugs of various classes.

Keywords: HIV integrase inhibitors, raltegravir, ART safety.

В настоящее время в нашей стране каждый день около 300 человек заражается ВИЧ и около 70 человек умирает в связи с ВИЧ-инфекцией. По данным ФНМЦ ПБ СПИД, число ВИЧ-инфицированных российских граждан составляет более 1 млн. Среди вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией увеличивается доля лиц, имеющих поздние стадии заболевания (2005 г. — 11,1%, 2011 г. — 24,4%, 2015 г. — 28%). Значительно возрастает количество больных на стадии СПИДа (2005 г. — 1 600, 2011 г. — 17 881, 2016 г. — 54 160 чел.). Среди больных, имевших стадию СПИДа, большинство (83,1%) погибли. За весь период наблюдения в РФ погибло 233 152 больных ВИЧ-инфекцией (21,4% от числа зарегистрированных лиц). За 9 месяцев 2016 г. умерло 19 979 человек (на 9,2% больше, чем за тот же период 2015 г.). Решение столь драматических проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией, лежит не только в области информированности граждан страны по проблеме ВИЧ-инфекции, точной адресной профилактики заражения ВИЧ в различных слоях населения, не только в широком охвате обследованием на наличие ВИЧ наиболее уязвимых групп населения, но и в своевременном начале лечения у максимально большого количества людей, живущих с ВИЧ, а также высоком качестве предлагаемой и проводимой антиретровирусной терапии (АРВТ). И после

того, когда заражение ВИЧ, увы, произошло, когда диагноз заболевания был поставлен, когда человек уже обратился за медицинской помощью, именно качество АРВТ — ее эффективность, длительная безопасность и удобство приема препаратов — играют ключевое значение в решении больного начать лечение. Это особенно важно в условиях раннего начала терапии при отсутствии глубокой иммуносупрессии и, соответственно, каких-либо клинических признаков заболевания.

Согласно построенным каскадам помощи ВИЧ-инфицированным лицам в России в 2015 г., лишь 35—40% больных, состоящих на диспансерном учете в Центрах ПБ СПИД, получают АРВТ [1]. Результаты анкетирования 152 больных КИБ им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге по определению барьеров на пути получения специализированной медицинской помощи больными ВИЧ-инфекцией свидетельствуют, что наибольшую тревогу у пациентов (86% опрошенных) вызывает прием АРВ-препаратов, которая опережает «копание в связи с разглашением диагноза» (62%) и «тревогу за состояние здоровья» (52%) [2].

Безопасность, удобство приема, возможность сочетания с иными препаратами играют решающую роль и в сохранении высокой приверженности к АРВТ на протяжении многих лет, что является обязательным условием

для достижения длительной эффективности терапии. Проведенный опрос 289 людей, живущих с ВИЧ, показал, что именно большое количество таблеток (67% от числа опрошенных) и побочные эффекты (61%) являются основными трудностями в соблюдении режима АРВТ [3]. Основными причинами пропуска доз АРВТ по отзывам ВИЧ-инфицированных детей или ухаживающих за ними лиц были названы «развитие побочных эффектов» (16,3%) и «слишком много таблеток» (15,5% случаев); в 45% случаев причины низкой приверженности к лечению детей кроились в самой АРВТ [4]. Данные исследования В.Г. Канестри (2015) (467 больных; 264 получали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), 203 — ингибиторы протеазы (ИП), 385 — зидовудин, 82 — другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)) продемонстрировали, что доля больных ВИЧ-инфекцией, имевших клинически выраженные нежелательные явления в первые 6 месяцев приема препаратов, составила 41,8% [5]. К концу первого года частота нежелательных явлений снизилась до 11,1%, но только среди тех пациентов, которые остались на терапии [5]. И в прошлые годы, и в настоящий момент развитие побочных эффектов принимаемых препаратов остается основной причиной смены или отмены АРВТ. Анализ когорты 932 ВИЧ-инфицированных лиц в Великобритании (2009—2011 гг.) установил, что из-за токсичности препаратов 49% больных изменили схему терапии. Исследование ATLAS показало, что 57,4% пациентов прерывали прием препаратов из-за побочных эффектов, 27,3% больных предпочли вообще отказаться от терапии [6]. Более того, опросы людей, живущих с ВИЧ и принимающих АРВТ, вскрывают существующие большие пробелы в диалоге между лечащим врачом и пациентом, негативно сказывающиеся на долгосрочных результатах лечения: 25% пациентов никогда не обсуждали со своим врачом побочные эффекты, наблюдаемые на текущий момент времени; более четверти пациентов ждали, пока побочные эффекты станут невыносимыми или вызовут большие физические ограничения, прежде чем рассказать о них своему врачу [4,7].

На более поздних стадиях заболевания пациенты с ВИЧ-инфекцией испытывают многочисленные проявления болезни (не всегда выявляемые врачом). При исследовании нами 1 313 больных ВИЧ-инфекцией (состояние тяжелое — 14,7%, средней тяжести — 61,5% случаев) количество симптомов от 6 до 10 было установлено у 34,9% больных, 11—15 (27,3%), 16—20 (14%), >25 (2,1%). Естественно, что прибавление к общей симптоматики нежелательных явлений со стороны АРВТ ухудшает субъективное и/или объективное состояние больного и может привести к нарушению всего процесса лечения и отмене АРВТ [8].

Как результат, по данным ФНМЦ ПБ СПИД, не менее 10—20% больных ВИЧ-инфекцией прерывают лечение и лишь 12—18% от числа живущих с ВИЧ в России имеют неопределяемую вирусную нагрузку — отсутствие РНК ВИЧ в крови [1]. Соответственно, в настоящее время при назначении антиретровирусных препаратов (АРВ-препаратов) необходимо уделять особое внимание не только их эффективности, но также длительной безо-

пасности и удобству приема. **Согласно современным требованиям, АРВ-препараты должны иметь доказанную длительную эффективность, одинаковую эффективность при исходно высокой и низкой вирусной нагрузке, при исходно высоком и низком количестве CD4-лимфоцитов в крови; иметь хорошую переносимость, минимальный спектр нежелательных явлений, минимальные отдаленные последствия терапии, возможность эффективного и безопасного применения у разных групп пациентов, в т. ч. у беременных, возможность одновременного приема АРВ-препаратов и других лекарственных средств для лечение туберкулеза, вторичных заболеваний, вирусных гепатитов, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также иметь однократный суточный режим дозирования и входить в состав комбинированных лекарственных форм.**

Именно поэтому основным компонентом современных схем АРВТ стали препараты, относящиеся к классу ингибиторов интегразы: ралтегравир (Исентресс) (одобрен FDA в 2007 г., зарегистрирован МЗ РФ в 2008 г., включен в список ЖВНЛП), элвитегравир (в составе комплексного препарата Стрибилд) (2012, в РФ не зарегистрирован) или отдельного препарата Витекта (2014, в РФ не зарегистрирован), долутегравир (Тивикай) (2013, зарегистрирован МЗ РФ в 2014 г., не включен в список ЖВНЛП) и комплексного препарата Триумек (в РФ не зарегистрирован). Препараты этого класса, как основа первой линии АРВТ, рекомендованы протоколами ведущих стран мира (США, Британии, Голландии и др.), международными ассоциациями в области ВИЧ-инфекции (IAS, EACS), а также ВОЗ в 2016 г. — долутегравир как альтернатива эфавирензу в первой линии терапии [9—12].

Интеграса, наряду с обратной транскриптазой и протеазой, — один из трех ключевых ферментов цикла репликации ВИЧ. Интеграция вирусной ДНК проходит 4 этапа: связывание фермента интегразы в цитоплазме с вирусной ДНК и образование преинтеграционного комплекса — вырезание интегразой динуклеотида на обоих концах вирусной ДНК и образование новых 3'-гидроксильных концов внутри преинтеграционного комплекса («3'-процессинг») — проникновение измененного таким образом преинтеграционного комплекса в ядро клетки через ядерные поры и связывание интегразы с ДНК клетки хозяина, что обеспечивает стыковку гидроксильных концов вирусной ДНК с фосфодиэстеразными мостиками ДНК клетки-хозяина и их необратимое связывание («перенос цепи») (именно этот этап блокируют ингибиторы интегразы, в частности ралтегравир, являющийся ингибитором переноса цепи интегразой) — восстановление под действием репарационных ферментов клетки-хозяина разрывов в комбинации вирусной ДНК и ДНК клетки-хозяина («репарация разрывов») [13]. В 2000 г. был раскрыт принцип ингибирования переноса цепи и начата разработка ингибиторов интегразы, но только в 2007 г. был зарегистрирован первый ингибитор интегразы в качестве препарата для лечения ВИЧ-инфекции — ралтегравир, а в настоящее время все большее количество врачей и людей, живущих с ВИЧ, предпочитают в качестве препаратов выбора в схемах АРВТ именно ингибиторы интегразы.

Эффективность ингибиторов интегразы была продемонстрирована в ходе целого ряда крупных исследований, в т. ч. сравнительных, включавших самые разнообразные когорты пациентов с различным статусом по ВИЧ-инфекции, различными анамнестическими признаками. Препаратами сравнения выступали как эфавиренз, так и ингибиторы протеазы ВИЧ. В исследовании III фазы STARTMRK ралтегравир в сочетании с тенофовиром и эмтрицитабином сравнивался с терапией, включавшей эфавиренз, тенофовир и эмтрицитабин. В исследовании вошли 583 взрослых больных, ранее не получавших АРВТ, без мутаций устойчивости к эфавирензу, тенофовиру или эмтрицитабину, с уровнем РНК ВИЧ >5 000 копий/мл. На 240-й неделе исследования вирусологическая эффективность (уровень РНК ВИЧ <50 копий/мл) терапии, включавшей ралтегравир, была достоверно выше, чем в группе больных, получавших эфавиренз: 89 и 81% соответственно. Важно отметить, что у пациентов в группе ралтегравира вирусная нагрузка становилась неопределяемой значительно быстрее, чем в группе эфавиренза. Медиана увеличения числа CD4-лимфоцитов была достоверна выше в группе лиц, получавших в качестве третьего препарата АРВТ ралтегравир, чем в группе, получавшей эфавиренз: 374 против 312 кл/мкл [14].

Отметим, что и в исследовании SINGLE зафиксировано сохраняющееся и на 144-й неделе исследования статистически значимое превосходство режима долутегравир, абакавир, ламивудин по сравнению с режимом эфавиренз, тенофовир, эмтрицитабин [15]. Доля больных с РНК ВИЧ <50 копий/мл в первой группе была 71% против 63% в группе эфавиренза. Медиана времени достижения РНК ВИЧ <50 копий/мл в группе долутегравира составила 28 дней против 84 дней в группе эфавиренза ($p < 0,001$). Режим на основе долутегравира продемонстрировал статистически значимое превосходство и в иммунологическом ответе над режимом на основе эфавиренза через 144 недели лечения [15].

В сыгравшем существенную роль в изменении многих международных и национальных рекомендаций открытым рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ACTG-5257 1809 взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ, были распределены в три группы терапии, включавшей, помимо НИОТ (тенофовира и эмтрицитабина), либо ралтегравир, либо усиленный ритонавиром атазанавир (атазанавир/р), либо усиленный ритонавиром дарунавир (дарунавир/р). Отсутствие резистентности к НИОТ и ИП было одним из критериев включения. Парные сравнения всех трех групп пациентов на 96 неделе исследования показали эквивалентность результатов вирусологической эффективности ($\pm 10\%$). Кумулятивная частота зафиксированной вирусологической неэффективности составила 9% в группе ралтегравира, 14,9% в группе дарунавир/р и 12,6% в группе атазанавир/р [16].

В исследовании FLAMINGO ингибитор интегразы долутегравир также показал достоверное превосходство по эффективности над ингибитором протеазы дарунавир/р у «наивных» больных ВИЧ-инфекцией: через 96 недель терапии доля больных с РНК ВИЧ <50 копий/мл

в группе долутегравира составила 80%, в группе дарунавир — 68%. Более быстрый вирусологический ответ к 8 неделе АРВТ был на фоне долутегравира: 87 против 31%. Иммунологическая эффективность двух терапевтических режимов была сопоставима [17, 18].

Эффективность терапии с применением ралтегравира у пациентов с опытом предыдущей АРВТ изучали в сравнении с ИП в исследованиях SWITCHMRK и SPIRAL. В первом приняли около 700 больных, имевших вирусную нагрузку менее 50 копий/мл на протяжении как минимум 3 месяцев приема АРВТ на основе лопинавира/ритонавира. Пациенты либо продолжали прием лопинавира/р, либо переходили на ралтегравир. Несмотря на улучшение липидного профиля при смене лопинавира/р на ралтегравир, у 6% больных данной группы после 24 недель лечения вирусная нагрузка вновь стала определяемой, что свидетельствовало об осторожности замены бустированного ингибитора протеазы на ралтегравир у опытных пациентов [19]. Второе исследование включило взрослых пациенты с ВИЧ-инфекцией и неопределяемой вирусной нагрузкой в результате приема терапии с применением одного из ИП. Пациенты были рандомизированы в две группы: одна продолжила текущую терапию (44% получали лопинавир/р, 38% — атазанавир/р, 16% — другие ИП/р), вторая группа пациентов была переключена на терапию с ралтегравиром. Через 48 недель лечения вирусологической неудачи не было у 96,9% в группе ралтегравира и у 95,1% в группе ИП/р, что подтвердило не меньшую эффективность ралтегравира. Значимой разницы между группами по медиане изменения числа лимфоцитов также не наблюдали [20].

Опубликованные в 2016 г. данные WIP — проспективного наблюдательного многоцентрового когортного исследования реальной клинической практики применения ралтегравира у 451 пациента в Германии длительностью 48 недель включали результаты лечения различных групп взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией: без опыта АРВТ, имеющие неопределяемую вирусную нагрузку на фоне лечения, получающие терапию с определяемой вирусной нагрузкой (РНК ВИЧ >50 копий/мл), бывшие на АРВТ, но прервавшие ее более чем 3 месяца назад. Результаты работы подтвердили данные регистрационных исследований о высокой вирусологической эффективности ралтегравира у лиц, ранее не получавших терапию или с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне текущей АРВТ (75 и 81,5% соответственно). Статистический мультифакторный анализ подтвердил независимость вирусологической эффективности ралтегравира от таких показателей, как возраст, наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей лекарственной терапии [21].

Дальнейшее изучение подгрупп пациентов, включенных в вышеперечисленные исследования, показало, что вирусологическая эффективность терапии с применением ралтегравира не зависит от пола, возраста, этнической принадлежности, исходного иммунного статуса (число CD4-лимфоцитов >200 или <200 кл/мкл), исходной вирусной нагрузки ВИЧ (количество РНК ВИЧ >100 000 или <100 000 копий/мл) и различных сопутствующих заболеваний пациентов, включая гепатиты В и С [14, 16,

20]. По результатам масштабного метаанализа, собранного данные 21 исследования (12 370 больных ВИЧ-инфекцией), было выявлено, что вирусологическая эффективность АРВТ в целом ниже у пациентов с вирусной нагрузкой $>100\ 000$ копий/мл, но в наименьшей степени страдает эффективность именно ингибиторов интегразы. У пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой ($>100\ 000$ копий/мл) к 48-й неделе лечения препараты этого класса были менее эффективны на 6%, препараты класса ННИОТ — на 6,9%, класса ИП — на 8,9% [22].

Также стоит отметить, что ралтегравир обладает способностью хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и подавлять циркуляцию вируса в спинномозговой жидкости, что, наряду с лопинавиром/р, делает его препаратом выбора в схемах АРВТ у пациентов с нейрокогнитивными расстройствами ВИЧ-этиологии и другими поражениями ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции [23].

Отдельно стоит подчеркнуть ту роль, которую ралтегравир может играть для женщин, у которых ВИЧ-инфекция выявляется во время беременности, в частности в III триместре. Опубликованы данные о 278 женщинах, получавших ралтегравир во время беременности: 9% из них ранее не получали терапию, 33% находились на АРВТ, в 58% случаев данные отсутствовали. Ралтегравир был назначен как в связи с необходимостью быстрого снижения вирусной нагрузки, для оптимизации текущей АРВТ (необходимость смены терапии по причине ее непереносимости или неэффективности), так и в качестве одного из компонентов АРВТ первой линии. Стандартная дозировка препарата показала себя как эффективная опция, позволяющая предотвратить вертикальную передачу ВИЧ от матери ребенку даже в случаях выявления инфекции на поздних сроках беременности. Ралтегравир хорошо проникает через плацентарный барьер, а его период полувыведения в организме плода больше, чем у взрослого человека. Поэтому, несмотря на более низкую концентрацию препарата в крови матери в связи с физиологическими изменениями, связанными с беременностью, стандартная дозировка ралтегравира достаточна для поддержания вирусологической эффективности ралтегравира [24]. Тем не менее у двух новорожденных, чьи данные зафиксированы в метаанализе, был подтвержден диагноз *ВИЧ-инфекция* вскоре после рождения. Высокая скорость снижения вирусной нагрузки ВИЧ в результате терапии ралтегравиром позволила добиться неопределяемой концентрации РНК вируса практически у всех женщин, вошедших в метаанализ. Средняя скорость снижения уровня РНК ВИЧ составила 1,12 логарифма после 7 дней терапии. Быстрое снижение количества РНК ВИЧ в крови играет существенную роль для профилактики интранатального заражения ребенка ВИЧ при позднем выявлении ВИЧ-инфекции у беременной и, соответственно, коротком периоде времени приема АРВТ до момента родов.

Несмотря на продемонстрированные выше данные о стабильно высокой вирусологической эффективности ингибиторов интегразы в различных популяциях пациентов на протяжении длительного времени лечения, необходимо отметить более низкий барьер к развитию ре-

зистентности ралтегравира по сравнению с ингибиторами протеазы ВИЧ, но более высокий по сравнению с эфавирензом. Метаанализ опубликованных клинических исследований показал, что у пациентов, получавших ралтегравир, резистентность ВИЧ к нему развивалась в 3,9% случаев, резистентность к эфавирензу возникала чаще [25]. Согласно результатам упомянутого исследования STARTMRK, вирусологическая неудача терапии и мутации резистентности к ралтегравирю были зафиксированы у 1,4% пациентов, рандомизированных в группу ралтегравира, тогда как в группе эфавиренза резистентность к нему развилась в 3,5% случаев. Важно подчеркнуть, что все эпизоды развития устойчивости вируса к ралтегравирю возникли в первые 96 недель терапии, далее на протяжении оставшихся 144 недель исследования случаев резистентности к ралтегравирю у пациентов с вирусологической неудачей терапии зафиксировано не было. В то время как лишь половину случаев развития устойчивости ВИЧ к эфавирензу наблюдали в первые 96 недель терапии, а вторую половину в последующие 144 недели [14]. На полях статьи отметим, что низкий барьер к развитию резистентности ВИЧ к эфавирензу никак не препятствует в выборе его препаратом первой линии терапии как в рекомендациях ВОЗ, так и отечественных клинических протоколов. К настоящему времени в трех клинических исследованиях с участием 1 067 пациентов, ранее не получавших лечения, не было зарегистрировано случаев возникновения резистентности к долутегравирю и НИОТ, входивших в терапевтическую схему, что свидетельствует о высоком барьере долутегравира для развития резистентности ВИЧ.

Ралтегравир является одним из самых безопасных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции благодаря минимальному риску развития нежелательных явлений. Исследования показали их сходную низкую частоту развития как у ранее не получавших АРВТ, так и у имеющих опыт терапии ВИЧ-инфицированных лиц. Как было сказано профессором Юргеном К. Рокштро, «безопасность ралтегравира приравнивается к безопасности молока». Отметим, что желание человека получать более современные и безопасные препараты, это не каприз с его стороны. Побочные эффекты АРВТ имеют значимое влияние на все стороны жизни людей, живущих с ВИЧ, вызывая сексуальные дисфункции (40% опрошенных) и нарушения в личной жизни (29%), приводя к проблемам в профессиональной деятельности (31%) и социальной жизни (24%) [4].

Переносимость ралтегравира в сравнении с другими препаратами для лечения ВИЧ-инфекции была изучена в ходе нескольких исследований, включавших пациентов, ранее не получавших АРВТ. В ходе 5-летнего исследования STARTMRK сравнивалась в том числе безопасность применения ралтегравира и эфавиренза. Частота зафиксированных нежелательных явлений, связанных с исследуемой терапией, составила 52% в группе ралтегравира и 80% в группе эфавиренза. Частота умеренных и серьезных нежелательных явлений, связанных с ралтегравиром, была низкой. К ним относились бессонница (4%), головная боль (4%), тошнота (3%), слабость (3%) и головокружение (2%). Эти нежелательные явления

привели в итоге к отмене терапии лишь у 1,1% пациентов в группе ралтегравира, в то время как в группе эфавиренза 5% пациентов не смогли продолжить прием препарата по данной причине [14]. Обратим внимание читателя, что ралтегравир был первым препаратом, показавшим лучшую переносимость и безопасность по сравнению с эфавирензом. В дальнейшем и долутегра- вир показал лучшую переносимость по сравнению с эфавирензом: в исследовании SINGLE частота отмены лечения по причине нежелательных явлений в группе ингибитора интегразы составила 4%, в группе эфавиренза — 14% [15].

В исследовании ACTG-5257 кумулятивная частота отмены терапии по окончании 96 недель исследования составила 1% в группе ралтегравира, 5% в группе даруна- вира/р и 16% в группе атазанавира/р. Желтуха и гипер- билурубинемия были наиболее частыми причинами прекращения лечения атазанавиром/р. Возможно, специа- листы, проводившие данное исследование, проявили излишнюю осторожность в отношении атазанавира, и не все случаи гипербилирубинемии требовали отмены препарата, но частота это нежелательного явления была высокой. Развитие желудочно-кишечных нарушений чаще влекло отмену терапии атазанавиром/р и даруна- виром/р в сравнении с ралтегравиром. В остальном струк- тура нежелательных явлений, ставших причиной пре- кращения лечения, была одинакова в сравниваемых группах. Также в исследовании ACTG-5257 была оценена комбинированная кумулятивная частота неудачи тера- пии по причине вирусологической неэффективности и непереносимости. Парное сравнение групп пациен- тов выявило статистически достоверное преимущество ралтегравира по терапевтической эффективности как над атазанавиром/р (разница в 14,9%), так и над дару- навиром/р (разница в 7,5%) [16].

И вновь исследование с долутегравиром FLAMINGO поддержало результаты по беспрецедентной безопасно- сти ингибиторов интегразы: частота отмены лечения в связи с нежелательными явлениями в группе долутегра- вира составила 3%, в группе дарунавира/р — 6%; час- тоты диареи, связанной с приемом препарата, — 10 и 24% соответственно [17, 18].

В сравнительных исследованиях эффективности и безопасности ралтегравира и ингибиторов протеазы ВИЧ у «опытных» пациентов на стабильной APBT наблю- дали сходную низкую частоту прекращения лечения в связи с непереносимостью терапии. В исследовании SWITCHMRK в группе пациентов с неопределяемой виру- сной нагрузкой, продолживших терапию лопинави- ром/р в сочетании с двумя НИОТ, частота нежелатель- ных явлений на 24-й неделе лечения, повлекших отмену терапии, составила 0,3%, а в группе ралтегравира с дву- мя НИОТ — 0,6% [19]. Отметим, что на сегодняшний день совершенно ясно: минимальная частота отдаленных не- желательных явлений ралтегравира не идет ни в какое сравнение с высокими показателями метаболических нарушений на терапии лопинавиrom/р.

Другое сравнительное исследование эффективности и безопасности переключения пациентов со стабильно неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне терапии

ингибиторами протеазы SPIRAL продемонстрировало 2% частоту отмены терапии по причине развития неже- лательных явлений к моменту окончания протокола ис- следования (48 недель) в обеих группах: переключение на терапию ралтегравиром или продолжение приема ИП. Частота нежелательных явлений 3-й и 4-й степени также была сопоставима: 11 и 13% соответственно [20].

Согласно данным исследованию WIP, о котором речь шла выше, непереносимость предыдущей терапии была наиболее частой причиной переключения на ралтегра- вир в реальной клинической практике — 42% случаев. Частота отмены терапии ралтегравиром по причине раз- вития нежелательных явлений составила 4,9% к момен- ту окончания исследования (48 недель). Из всех случа- ев возникновения клинических и лабораторных неже- лательных явлений лишь 8 и 2,9% соответственно сочли связанными с получаемой терапией. Частота серьезных клинических и лабораторных нежелательных явлений терапии составила 0,9 и 0,4% соответственно [13].

Таким образом, проведенные исследования показа- ли, что наиболее частыми нежелательными явлениями терапии ралтегравиром явились симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея), а так- же головокружение и головная боль [14, 26]. Отклоне- ния лабораторных показателей в ходе клинических ис- следований включали умеренное повышение активнос- ти АЛТ и АСТ. Перечисленные нежелательные события были редкими и во многих исследованиях не имели ста- тистической значимости [14, 26, 27]. Серьезные неже- лательные явления, связанные с приемом ралтегравира, включали рабдомиолиз (синдром, заключающийся в вы- раженной миопатии, характеризующийся деструкцией мышечных клеток, увеличением концентрации миогло- бина и креатинкиназы, развитием острой почечной не- достаточности) и тяжелые кожные и аллергические ре- акции [28, 29]. В исследованиях, сконцентрированных на изучении безопасности и эффективности ралтегра- вира, были отмечены несколько случаев увеличения уровня креатинкиназы, что у небольшого числа пациен- тов привело к развитию рабдомиолиза [27]. Для опре- деления частоты развития подобных нежелательных я- влений было проведено поперечное исследование, сфо- кусированное на риске возникновения рабдомиолиза у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших ралте- гравир. Ни у одного из 318 пациентов в этом исследова- нии не было отмечено случаев рабдомиолиза [30].

Для препаратов, относящиеся к классу ННИОТ, в част- ности эфавиренза, характерно развитие нежелательных явлений со стороны ЦНС, включающих такие симптомы, как головокружение, головная боль, сонливость, тяже- лые сновидения и др. В сравнительном исследовании эффективности и безопасности терапии схем APBT, ос- нованных на ралтегравире или эфавирензе, частота лю- бых нежелательных явлений со стороны ЦНС была выше в группе эфавиренза (49,6%), чем в группе ралтеграви- ра (18,5%). Ту же тенденцию наблюдали при анализе ча- стоты нарушений психического состояния пациентов. Такие явления, как бессонница, ночные кошмары встре- чались у 30,9% пациентов в группе эфавиренза и у 18,5% в группе ралтегравира [14]. При приеме эфави-

ренза зафиксировано более чем двукратное, по сравнению с другими АРВ-препаратами, повышение риска суицида [31]. По данным клинических исследований, и ралтегравир, и долутегравир показали себя хорошо переносимыми препаратами, в том числе с точки зрения ЦНС. Нарушения со стороны ЦНС (например, депрессия), особенно у пациентов с отягощенным психиатрическим анамнезом, встречались у пациентов, получавших ралтегравир, но с низкой частотой (<2%) [14, 27, 32]. Опыт реальной клинической практики применения ингибиторов интегразы показал, что частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных явлений была практически в 2 раза выше в группе больных, получавших долутегравир, чем в группе пациентов на ралтегравире, в основном за счет различных симптомов со стороны ЦНС, что, видимо, связано с очень высоким индексом проникновения через ГЭБ долутегравира. Подобные выводы можно сделать на основании нескольких последних публикаций, относящихся к обзору реальной клинической практики применения ингибиторов интегразы [33].

Ценен в применении тот АРВ-препарат, который показывает свою эффективность и безопасность в разных группах больных. Ибо необходимо помнить, что больной человек — не некая средняя величина, отличающаяся лишь одним показателем. Чаще всего у него имеется несколько патологических состояний, например высокая концентрация РНК ВИЧ в крови и хронический вирусный гепатит; низкое количество CD4-клеток, гепатит С и туберкулез; пожилой возраст, нарушения липидного профиля и ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства.

В настоящее время в России отмечается увеличение числа ВИЧ-инфицированных больных среднего и старшего возраста. По данным ФНМЦ ПБ СПИД, доля больных ВИЧ-инфекцией 40—50 лет составляет 9% от числа зарегистрированных, 51—60 лет — 3%, старше 60 лет — около 1%. Увеличивается число ВИЧ-инфицированных лиц с существенными нарушениями липидного обмена, высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, который уже имеют, согласно работам, проведенным в Иркутске, Перми, Санкт-Петербурге, не менее 2—3% наблюдаемых больных. Показано, что у больных ВИЧ-инфекцией в возрасте 41—50 лет количество связанных с возрастом патологий сопоставимо с неинфицированными людьми возраста 51—60 лет [34, 35]. При этом частота развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, переломов костей и почечной недостаточности была статистически независимой после корректировки по полу, возрасту и гипертонии и имела доказанную корреляцию с наличием ВИЧ. Так, частота сердечно-сосудистых заболеваний у лиц в возрасте более 60 лет составила 5,9% при отсутствии ВИЧ-инфекции и 16,2% при заражении ВИЧ, частота артериальной гипертонии 55,4 и 59,6%, сахарного диабета 15,9 и 39%, почечной недостаточности 0,5 и 24,3%, патологических переломов костей 2,4 и 12,5 соответственно [34]. Следовательно, при выборе схем АРВТ логично отдавать предпочтение АРВ-препаратам, не влияющим на липидный и углеводный обмен, не повышающим риск возникновения и/или неблагоприятного течения вышеперечислен-

ных болезней, особенно у больных ВИЧ-инфекцией старшего возраста или имеющих изначально метаболические нарушения.

Исследование реальной клинической практики применения ралтегравира в Германии, помимо подтверждения независимости вирусологической эффективности от возраста, показало, что частота нежелательных явлений, повлекших прекращение лечения, не имела статистически достоверной разницы у молодых и пожилых пациентов. Отмена терапии в связи с развитием клинических нежелательных явлений произошла у 3,4% моложе 50 лет и у 5,1% пациентов старше 50 лет. Нежелательные явления, связанные с ралтегравиром, встречались с одинаковой частотой в исследуемых возрастных группах: 7,9% у пациентов моложе 50 лет и 8% возраста старше 50 лет [21].

Одной из важнейших конечных точек в целом ряде исследований безопасности применения ралтегравира являлась динамика изменения уровня липидов плазмы крови. В исследовании STARTMRK 5% пациентов в группе ралтегравира и 3% пациентов в группе эфавиренза на момент включения в исследование принимали препараты, снижающие уровень липидов в плазме крови. На момент окончания исследования (240-я неделя) гиполлипидемическую терапию принимали 9% пациентов в группе ралтегравира и 15% пациентов в группе эфавиренза. Также было зафиксировано достоверно более низкое увеличение уровня липидов у пациентов, принимавших ралтегравир, по сравнению с пациентами, получавшими эфавиренз [14].

Аналогично уровень ЛПНП и холестерина у пациентов, получавших ралтегравир, вырос в достоверно меньшей степени, чем у пациентов, получавших ИП/р в исследовании ACTG-5257 [16]. В исследовании SPIRAL у пациентов, перешедших с ИП/р на терапию ралтегравиром, наблюдали устойчивое снижение не только уровня липидов плазмы, но и соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП по сравнению с пациентами, продолжавшими лечение ИП/р, что указывает на существенное улучшение липидного профиля при переклещении на ралтегравир [20]. В исследованиях SWITCHMRK также наблюдали статистически значимую разницу между группами терапии на основе ралтегравира и лопинавиrom/р в изменении уровня триглицеридов и общего холестерина за 12 недель, однако изменения холестерина ЛПНП и ЛПВП за тот же период времени не были статистически значимыми [19]. Как и в предыдущих сообщениях о замене ИП другими препаратами [36], улучшение показателей липидного профиля у пациентов, перешедших на ралтегравир в исследовании SPIRAL, проявлялось быстро, и интенсивность динамики положительных изменений оставалась относительно стабильной на всем протяжении исследования. Снижение уровня триглицеридов (но не холестерина) у участников SPIRAL, перешедших на ралтегравир, было выражено меньше, чем у участников SWITCHMRK 1 и 2, что, по-видимому, может отражать различия в дозировке ритонавира и типе ингибитора протеазы в исследовании SPIRAL [14, 20]. В субанализе SPIRAL, ограниченном наиболее часто используемыми ингибиторами протеазы, разница в изменении

уровня триглицеридов и общего холестерина у пациентов в группе ралтегравира была существенной при переходе с лопинавира/р, но не с атазанавира/р [37]. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за недостаточной статистической мощности. Помимо снижения уровня липидов плазмы и соотношения ОХ/Х-ЛПВП, отмечена достоверно меньшая частота применения гиполлипидемических средств за 48 недель исследования у пациентов, перешедших на ралтегравир, по сравнению с продолжавшими лечение ИП/р. У условного типичного пациента снижение общего холестерина (-22,09%) и холестерина ЛПВП (-3,17%), наблюдаемые в группе ралтегравира за 48 недель терапии, приведет к уменьшению риска тяжелых сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале на 1,2%. У такого же пациента повышение общего холестерина (+1,82%) и холестерина ЛПВП (+5,84%), наблюдаемые в группе ИП/р, снизит риск всего на 0,4% [37]. Кроме того, снижение уровня триглицеридов в группе ралтегравира может сопровождаться дополнительным, хотя и небольшим, уменьшением риска инфаркта миокарда, который нельзя напрямую оценить по Фрамингемской шкале [20].

В субисследовании SPIRAL-LIP, запланированном еще до начала исследования SPIRAL, основным показателем, подвергшимся анализу, было абсолютное изменение площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ), к дополнительным относились изменения жировой ткани конечностей, туловища, общей жировой ткани (ОЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ), соотношения ПЖТ/ВЖТ, изменение минеральной плотности кости (МПК) и Т-показателей для организма в целом, позвонков (L1—LIV) и бедра (шейка бедра и бедро в целом). Один из самых важных выводов заключался в том, что, несмотря на длительное (медиана 32 месяца) применение ИП/р у больных, продолжавших лечение ими, через 48 недель наблюдали статистически значимое повышение ВЖТ и ОЖТ, а, значит, изменения распределения жировой ткани при лечении ИП/р не ограничиваются первыми месяцами терапии, а происходят и в дальнейшем [37].

В том же субисследовании SPIRAL-LIP у пациентов, перешедших с ИП/р на ралтегравир, отмечено улучшение состояния костной ткани практически по всем локализациям. Эти улучшения в группе были статистически значимыми по общей МПК и общей МПК бедра (МПК и Т-показатель), также была статистически значимой разница в пользу ралтегравира по МПК и Т-показателю шейки бедра по сравнению с группой ИП/р. Эти данные указывают на положительное влияние ралтегравира на костную ткань [37]. Анализ изменений минерализации костей через 96 недель терапии ралтегравиром, атазанавиром/р или дарунавиром/р в рамках исследования АСТG-5257 выявил достоверно меньшее снижение минерализации бедренной кости и поясничного отдела позвоночника на фоне приема ралтегравира по сравнению с ИП/р [16].

Очень важной характеристикой АРВ-препарата является безопасность его применения у больных ВИЧ-инфекцией, имеющих вторичную патологию, в т. ч. туберкулез, хронические вирусные гепатиты и возможность

сочетанного лечения ВИЧ-инфекции и вторичного заболевания. Безопасность применения ралтегравира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез оценивали в исследовании II фазы ANRS 12 180 REFLATE TB. В него вошли пациенты с соответствующей ко-инфекцией, ранее не получавшие АРВТ. Пациенты стратифицировались в соотношении 1 к 2 на терапию эфавирензом с тенофовиром и ламивудином и на терапию ралтегравиром с теми же НИОТ. Часть пациентов, получавших ралтегравир, принимали его в двойной дозировке, так как одновременно проходили курс противотуберкулезной терапии (ПТТ), включавшей рифампицин. Результаты исследования подтвердили не только хороший профиль переносимости ралтегравира, но и отсутствие статистически достоверных различий между стандартной и двойной дозировкой ралтегравира [38]. Российское исследование NCT01059422 доказало эффективность ралтегравира в дозе 800 мг х 2 р/д у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получавших рифабутин (через 48 недель лечения РНК ВИЧ <50 копий/мл у 75%, РНК ВИЧ <400 копий/мл — у 91,7% больных), показало безопасность одновременного назначения ПТТ и АРВТ на основе ралтегравира, а также рекомендовало применение ралтегравира у взрослых больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на фоне ПТТ с использованием рифабутина [39]. Ралтегравир не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома Р-450 и не изменяет фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся ферментами этой системы. Соответственно, в отличие от ИП он хорошо сочетается с основными противотуберкулезными препаратами, рифампицином, рифабутином, рифампентином и, по нашему мнению, является препаратом выбора в схеме АРВТ у больного ВИЧ-инфекцией с хроническим гепатитом С и туберкулезом, имеющего повышение активности АЛТ и АСТ >2,5 норм, при невозможности замены рифампицина на рифабутин. Совместное применение с рифампицином требует двукратного повышения суточной дозы ралтегравира. Рифабутин и рифапентин назначают со стандартной дозой препарата [40].

Профиль безопасности применения ралтегравира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ был сопоставим с таковым у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Единственным отличием была несколько большая частота повышения АЛТ и АСТ у пациентов с ко-инфекцией (является характерным для всех классов АРВ-препаратов), однако большинство случаев были умеренной или незначительной степени выраженности, также не было зафиксировано соответствующих клинических симптомов ни у одного из больных ко-инфекцией [14]. Повышение печеночных трансаминаз в целом менее характерно для пациентов, получающих ралтегравир, чем при назначении других классов АРВП [38]. Более того, при неопределяемой вирусной нагрузке и наличии ХГС переключение с текущей АРВТ на схему с ралтегравиром приводило к достоверному снижению медианы АЛТ: с 254 МЕ/л до 176 МЕ/л через месяц после переключения и до 90 МЕ/л через 6 месяцев. Этот факт говорит в пользу относительно низкой гепатотоксичности ралтегравира по сравнению с другими классами АРВ-препаратов [41]. Также согласно российскому протоколу исследова-

ния №39320 через 24 недели после изменения схемы АРВТ и назначения ралтегравира у 90% больных сохранялась вирусологическая эффективность лечения и увеличение количества CD4-лимфоцитов; замена ИП или ННИОТ на ингибитор интегразы в схеме АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС обусловила уменьшение частоты и степени выраженности явлений гепатотоксичности (отмечено снижение активности АЛТ, АСТ и общего билирубина), что позволило рекомендовать ралтеграбир для включения в состав схемы АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС [42].

Ралтеграбир в стандартной дозировке продемонстрировал хороший профиль безопасности для беременных женщин при различных клинических сценариях его применения, включающих усиление схемы лечения для быстрого подавления репликации вируса при позднем выявлении ВИЧ-инфекции, оптимизацию текущей АРВТ или назначение ралтегравира в первой линии терапии. Единственным отмечавшимся стойким нежелательным явлением у беременных женщин, получавших ралтеграбир, были случаи обратимого и транзиторного повышения активности печеночных трансаминаз. Хотя взаимосвязь данного нежелательного явления с препаратом остается неизвестной, возможно, повышение активности АЛТ и АСТ более характерно для ВИЧ-инфицированных беременных женщин, получающих АРВТ, чем для остальной популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией. Большая часть детей родились без каких-либо нежелательных явлений. Оценка зафиксированных нежелательных явлений не выявила каких-либо закономерностей ни по их типу, ни по тяжести [24].

Ралтеграбир метаболизируется через систему глюкуронирования, главным ферментом в которой является УДФ-глюкуронилтрансфераза. В отличие от метаболизма через цитохром P450 глюкуронированию подвергается лишь 2% из 200 наиболее часто используемых в клинической практике препаратов вне зависимости от нозологии [43]. Таким образом, ралтеграбир, благодаря особенностям метаболизма, может быть назначен одновременно с большинством препаратов, применяющихся в рутинной клинической практике, например с антигистаминными средствами, бета-блокаторами, статинами и другими сердечно-сосудистыми средствами, гормональной терапией, включая как кортикостероиды, так и эстроген-содержащие лекарственные средства. Обезболивающие, седативные, противогрибковые и противобактериальные, гипогликемические препараты и средства для коррекции минерального обмена также могут применяться совместно с ралтеграбиром без необходимости лекарственного мониторинга или коррекции дозы. Ралтеграбир может быть назначен одновременно с любой существующей схемой противовирусной терапии гепатита С, тогда как большинство препаратов групп ННИОТ и ИП/р имеют неблагоприятное взаимодействие со многими зарегистрированными в РФ препаратами прямого противовирусного действия в отношении ВГС. Переход на схему АРВТ с ралтеграбиром (возможно временный на период лечения ХГС) позволит сохранить подавление репликации ВИЧ и успешно провести лечение гепатита С. Данный вопрос безусловно актуален, так как

ХГС и цирроз печени вирусной этиологии являются одной из основных причин смерти ко-инфицированных пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Так же как и у больных на поздних стадиях заболевания: среди умерших стационарных 326 больных ВИЧ-инфекцией, имевших вторичные заболевания, цирроз печени был выявлен у 50 (15,3%). О возможности сочетания ралтегравира с противотуберкулезной терапией было сказано выше [38, 39].

Одним из важнейших факторов, влияющих на приверженность к АРВТ, является режим дозирования препарата. Такие нюансы, как число принимаемых таблеток, зависимость дозирования от массы тела пациента, кратность приема, необходимость принимать лекарственное средство вместе или сразу после пищи, отрицательно влияют на приверженность пациентов к лечению, особенно тех, кто ведет активный образ жизни. Ралтеграбир рассчитан на прием по одной таблетке два раза в сутки. Влияние числа принимаемых таблеток и кратности приема различных АРВ-препаратов (один раз в день либо дважды в день) на приверженность и вирусологическую эффективность терапии было оценено в метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований (6 312 взрослых пациентов). Было показано, что и число таблеток, и кратность приема статистически достоверно влияют на приверженность терапии пациентов как ранее не получавших лечения, так и имеющих опыт АРВТ. Снижение приверженности уменьшало вирусологическую эффективность только при увеличении числа принимаемых в день таблеток. Повышение кратности приема приводило к статистически достоверному снижению приверженности (медиана снижения 2,55%), но не влекло за собой снижения вирусологической эффективности. Результаты метаанализа говорят о том, что режим приема два раза в день не приводит к статистически достоверному снижению эффективности АРВТ [44].

На сегодняшний день в нашей стране зарегистрированы и разрешены к применению несколько современных антиретровирусных препаратов, в частности ингибиторы интегразы. Понятно, что обеспечить всех ВИЧ-инфицированных российских граждан АРВ-препаратами последнего поколения невозможно. Но согласно «Национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» 2016 г., ранее одобренный к применению МЗ РФ и включенный в список ЖВНЛП препарат ралтеграбир является одним из препаратов выбора в схемах лечения для особых групп больных, а именно для пациентов старше 50 лет или имеющих нарушения липидного и углеводного обмена, больных с риском сердечно-сосудистой патологии; пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ ± ВГД; пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС; пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом; пациентов с нарушениями познавательной деятельности (когнитивными расстройствами) [45]. Использование ралтегравира у больных вышеперечисленных групп обеспечит длительную эффективность и главное безопасность АРВТ на протяжении многих лет лечения, а также соблюдение одного из основных принципов медицины — «не навреди». Ингибиторы интегразы также важны в схемах ре-

зерва и как альтернативные препараты замены при составлении схем 2-й линии [45].

В «Государственной Стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации 20.10.2016 г. №2203-р, одной из приоритетных задач является увеличение охвата АРВТ лиц, зараженных ВИЧ. При этом в выступлениях официальных лиц не раз подчеркивалось, что расширение охвата АРВТ не должно сопровождаться снижением качества лечения. Важно соблюдать данный принцип в реальной клинической практике и стремиться обеспечить максимально возможное число больных ВИЧ-инфекцией современными максимально безопасными АРВ-препаратами. Важно не только охватить, но и сохранить больных на АРВТ многие годы.

По данным проведенного в 2014 г. исследования ФНМЦ ПБ СПИД «Портрет пациента» (23 региона РФ, 7 000 больных ВИЧ-инфекцией, 60% больных на АРВТ,

средний возраст 35 лет, среднее количество CD4-лимфоцитов 408 кл/мкл), основными используемыми в схемах АРВТ препаратами в России были зидовудин, ламивудин, эфавиренз и лопинавир/ритонавир. При сравнительно небольшом стаже лечения ведущей причиной смены первой и второй схем АРВТ явилось развитие нежелательных явлений, следующая по частоте причина — желание пациента (что также связано с наличием или риском наступления побочных эффектов и/или неудобством приема препаратов). У больных развивались и приводили к смене (если не к отмене) терапии, характерные для указанных препаратов, анемия, дислипидемия, гепатотоксичность, лейкопения, побочные эффекты со стороны ЦНС. Применение современных (безопасных и удобных для приема) АРВ-препаратов в первой линии терапии могло бы предотвратить вышеуказанные неблагоприятные явления и сохранять пациента на выбранной оптимальной схеме АРВТ длительное время.



ЛИТЕРАТУРА

1. Покровская А.В., Ладная Н.Н., Юрин О.Г., Дементьева Л.А., Покровский В.В. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2015, 1: 15-18.
2. Лиознов Д.А. Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы. Санкт-Петербург, 1-2 декабря 2011. health.elsevier.ru/attachments/editor/file/115/1_M_2_5.pdf.
3. Survey on Treatment Adherence by HIV+ People. Savitz Research, September 2000. (Sponsored by GlaxoSmithKline).
4. BASELINE (2013), Involvement of people living with HIV in their care: Survey http://static.squarespace.com/static/5152d54fe4b0b3e0d1106165/t/5209dd21e4b0f89d3273bdcd/1376378145610/Survey_Results_2013.pdf.
5. Канестри В.Г. Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией. Автореф. Дис. ... д-ра мед наук. М., 2014.
6. Patients Spurn AIDS Drugs Due to Side Effects Aug 6, 2008 By: George Koroneos, Online Content & News Editor PharmExec Direct.
7. ATLLIS International Survey 2010 <http://www.iapac.org/ATLLIS/ATLLIS2010/Fact%20Sheet%20Key%20Regional%20Findings%20with%20Stigma%20FINAL.pdf>.
8. Шахильдян В.И., Беляева В.В. Паллиативная помощь больным ВИЧ-инфекцией. Глава в ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Под ред В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 391-413.
9. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1, October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.eacsociety.org>).
10. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) July 14, 2016 (<http://aidsinfo.nih.gov>).
11. Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, Hoy JF, Mugavero MJ, Sax PE, Thompson MA, Gandhi RT, Landovitz RJ, Smith DM, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2016 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA*, 2016, 316(2): 191-210. doi: 10.1001/jama.2016.8900.
12. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection: recommendations for a public health approach — 2nd edition, WHO, 2016.
13. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/2016 www.hivbook.com. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015. С. 756.
14. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013 May 1, 63(1): 77-85. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412015>.
15. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, Kilby JM, Lutz T, Podzamczar D, Portilla J, Roth N, Wong D, Granier C, Wynne B, Pappa K. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy–Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015 Dec 15, 70(5): 515-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000790.
16. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis*, 2015 Jun 15, 60(12): 1842-1851. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25767256>.
17. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S. ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2
18. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, Kulagin V, Givens N, de Oliveira CF, Brennan C on behalf of the FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*, 2015, 2: e127-36. Published Online March 10, 2015; doi: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2.
19. Eron JJ, Young B, Cooper DA. SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicenter, double-blind, randomized controlled trials. *Lancet*, 2010, 375(9712): 396-407.

Открывает мир НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Время открыть измененный мир.
В настоящее время есть
возможность использовать схему,
включающую ИСЕНТРЕСС®,
у ВИЧ-1 инфицированных взрослых²
и детей с 2 лет с массой тела от 7 кг¹

Ключевая информация по безопасности препарата ИСЕНТРЕСС® таблетки жевательные 25 и 100 мг в соответствии с одобренной в РФ инструкцией, регистрационный номер ЛП-002927 и таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) регистрационный номер ЛСР-007737/08-290908

ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки покрытые пленочной оболочкой. Дозировка 400 мг

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата, детский возраст до 6 лет, масса тела до 25 кг, беременность, период лактации, редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозо-галактозы.

Меры предосторожности

С осторожностью: миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию, печеночная недостаточность тяжелой степени, одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТ1А1 (рифампицин), одновременное применение препарата ИСЕНТРЕСС® с антацидами, содержащими алюминий и магний, депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдавшаяся в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИСЕНТРЕСС® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе, пожилой возраст (ввиду ограниченной информации о применении ралтегравира у пациентов старше 65 лет).

ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки жевательные. Дозировка 25 мг, 100 мг

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, детский возраст до 2 лет и масса тела менее 7 кг, беременность и период лактации, дефицит сахаразы/изомилазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.

Меры предосторожности

С осторожностью: миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию, печеночная недостаточность тяжелой степени, одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТ1А1 (рифампицин), одновременное применение препарата ИСЕНТРЕСС® с антацидами, содержащими алюминий и магний, депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдавшаяся в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИСЕНТРЕСС® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки жевательные. Регистрационный номер ЛП-002927.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг. Регистрационный номер ЛСР-007737/08-290908

20. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*, 2010, 24(11): 1697-1707. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467288>.
21. Naumann U et al. Real-life analysis of the German 'WIP' cohort. *International Journal of STD & AIDS*, 2016, 0(0) 1-9 The Author(s)
22. Stephan C. Impact of baseline HIV-1 RNA levels on initial highly active antiretroviral therapy outcome — a meta-analysis of 12,370 patients in 21 clinical trials. 2013.
23. Letendre S et al. *CROI*, 2010, Abstract 172.
24. Maliakkal A et al. Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 72: 153-161.
25. You J et al. Therapy-Emergent Drug Resistance to Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV-1 Patients: A Subgroup Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*, 2016, 11(8).
26. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7): 587-596. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664333>.
27. Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwana W, Protocol 004 Study Team. Sustained efficacy and safety of raltegravir after 5 years of combination antiretroviral therapy as initial treatment of HIV-1 infection: final results of a randomized, controlled, phase II study (Protocol 004). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(1): 73-77.
28. Tsai WJ, Lee SS, Tsai HC, et al. Rapid onset of rhabdomyolysis after switching to a raltegravir-based antiretroviral regimen. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013, Epub April 20.
29. Croce F, Vitello P, Dalla Pria A, Riva A, Galli M, Antinori S. Severe raltegravir-associated rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. *Int J STD AIDS*, 2010, 21(11): 783-785.
30. Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 62(5): 525-533.
31. Raffi F, Pozniak AL, Wainberg MA. Has the Time Come to Abandon Efavirenz for First-line Antiretroviral Therapy? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, 69(7): 1742-1747
32. Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E, CISAI Group. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS*, 2012, 26(18): 2412-2415.
33. Lepik KJ et al. Adverse drug reactions associated with integrase strand transfer inhibitors (INSTI) in clinical practice: Post-marketing experience with raltegravir, elvitegravir-cobicistat and dolutegravir. IAS 2015, Toronto. Poster abstract TuPEB258.
34. Giovanni Guaraldi et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *HIV/AIDS, CID*, 2011: 53(1 December).
35. Keren Meir-Shafir et al. Accelerated Aging in HIV Patients. *RMMJ*, 2012 October, 3(Issue 4): e0025.
36. Martinez E, Leyes P, Ros E. Effectiveness of lipid-lowering therapy in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS*, 2008, 3: 240-246.
37. Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, et al. (2012) Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP sub-study. *AIDS*, 26: 475-481.
38. Vispo E, Mena A, Maida I, Blanco F, Cordoba M, Labarga P, et al. Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65: 543-547.
39. Кравченко А.В., Зимина В.Н., Попова А.А. и др., Эффективность и безопасность схемы терапии, включающей ралтегравир и комбинированный препарат с фиксированными дозами ламивудина и абакавира, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших рифабутин. *Тер. архив*, 2014, 86(11): 34-41.
40. <http://www.hiv-druginteractions.org/>
41. Cevik M et al. Aswitch to Raltegravir improves antiretroviral associated hepatotoxicity in individuals co-infected with HIV and hepatitis C. *Journal of Infection*, 2014 August, 69(Issue 2): 190-193.
42. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю. Устойчивый вирусологический ответ при терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от схемы антиретровирусной терапии. Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*, 2012, 10(Приложение 1): 202-203.
43. Rx List. The Internet Drug Index for prescription drugs, medications and pill identifier. <http://www.rxlist.com>. Accessed August 16, 2015.
44. Nachega JB et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *HIV/AIDS, CID*, 2014, 58(1 May): 1297-1307.
45. Покровский В.В., Юрин О.Г., Краченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2016, 6(приложение): 1-72.

10.21518/2079-701X-2017-4-63-66

О.Г. ЮРИН, д.м.н., профессор, Н.Н. ЛАДНАЯ, к.биол.н., З.К. СУВОРОВА, к.биол.н.
 Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ВЫБОР РЕЖИМА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

С УЧЕТОМ ДАННЫХ ПО РЕЗИСТЕНТНОСТИ

В рамках глобальной стратегии борьбы с ВИЧ сформулированы критерии ЮНЭЙДС 90—90—90. В частности, это означает, что 90% людей, живущих с ВИЧ и получающих лечение, должны достигать вирусной супрессии. Одно из главных препятствий на пути достижения этой цели — резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии. Она возникает, если вирус мутирует и снижается сродство действующих веществ лекарственных препаратов к соответствующим белкам вируса. Разные препараты отличаются по уровню генетического барьера. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы теряют способность подавлять репликацию после одной мутации, ингибиторы протеазы с ритонавиром после 5—8. Ключевой фактор для адекватной вирусной супрессии и снижения риска возникновения — высокая приверженность пациента к лечению. При нарушении режима приема в организме возникает благоприятная среда для эволюции вируса. В Российской Федерации распространенность первичной резистентности достигает 6,02%, а недостаточной приверженности 26%. Эти данные и результаты обследования на мутации необходимо учитывать при выборе антиретровирусной терапии и работе с пациентом по оптимизации приверженности.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, вирусная супрессия, резистентность к ВИЧ, критерии 90—90—90, приверженность к терапии.

O.G. YURIN, MD, Prof., N.N. LADNAYA, PhD in Biology, Z.K. SUVOROVA, PhD in Biology,
 Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

SELECTION OF AN ANTIRETROVIRAL REGIMEN BASED ON THE RESISTANCE DATA

As part of the global strategy against HIV, UNAIDS formulated the 90-90--90 targets. The targets mean that 90% of people living with HIV and receiving treatment should have achieved viral suppression. One of the main obstacles to achieving the goal is HIV resistance to antiretroviral therapy. It occurs when the virus mutates and affinity of active ingredients of drugs for the corresponding viral proteins is reduced. Drugs differ by the genetic barrier. Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors lose their ability to inhibit the replication after a single mutation, and ritonavir-boosted protease inhibitors - after 5--8th mutation. The key factor for adequate viral suppression and reduction of risks is good adherence to treatment. Medication non-adherence creates a favorable environment in the body for the evolution of the virus. In the Russian Federation, the prevalence of primary resistance reaches 6.02%, and poor adherence equals 26%. The data and the results of examinations for mutations should be considered when selecting an antiretroviral regimen and approach to patient to improve adherence.

Keywords: antiretroviral therapy, viral suppression, drug resistance to HIV, 90-90-90 target, adherence to therapy.

Борьба с глобальной эпидемией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в последнее десятилетие дала свои плоды. По оценкам ВОЗ, число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2015 г. сократилось на 38% по сравнению с 2001 г. и достигло 2,1 млн. Число людей, умирающих от ассоциированных с ВИЧ причин, также сократилось по сравнению с 2003 г. на 43% и достигло 1,1 млн в 2015 г. [1]. В значительной степени это стало результатом расширения доступа к антиретровирусной терапии. К концу 2015 г. лечение получали более чем 17 млн человек, живущих с ВИЧ. На основе этих достижений и полученного опыта ВОЗ

строит глобальную стратегию сектора здравоохранения по ВИЧ на 2016—2021 гг. Основные целевые показатели этой программы сформулированы как «90—90—90». Это означает, 90% людей, живущих с ВИЧ, должны знать о своем статусе; 90% людей, живущих с ВИЧ, должны получать антиретровирусную терапию (АРТ); 90% людей, живущих с ВИЧ и получающих лечение, должны достигнуть вирусной супрессии.

Одним из препятствий на пути достижения целей глобальной стратегии является вирусная резистентность. Ее распространенность на сегодняшний день изучена недостаточно, особенно в регионах, где про-

живает большое количество больных ВИЧ-инфекцией. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования TenoRes, в рамках которого проанализировали резистентность к тенофовиру у 1 926 пациентов с неэффективностью терапии из 36 стран мира в период с 2008 по 2015 г. Оказалось, что резистентность чаще встречается в странах с низким и средним подушевым доходом, достигая 50% в странах Африки по сравнению с 20% в Европе. Интересно, что у 65% пациентов с резистентностью к тенофовиру вирус также был устойчив к ламивудину и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) [2]. Поскольку согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) тенофовир входит в схемы первой линии при начале АРВТ [3], необходимо тщательно мониторировать резистентность и выявлять случаи неэффективного лечения [4].

ПЕРВИЧНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Резистентность ВИЧ — это способность вируса к проникновению в человеческие клетки и репликации в присутствии антиретровирусных препаратов. В среднем при каждой репликации ВИЧ происходит одна мутация. Поскольку за сутки образуется 10^9 — 10^{10} новых вирусных частиц, вирус быстро эволюционирует. Вирионы с мутациями в белках-мишенях для антиретровирусных препаратов получают преимущество, поскольку снижается сродство действующего вещества к белку, а следовательно, и терапевтический эффект [5, 6]. Существует понятие генетического барьера, то есть количества мутаций, необходимых для того, чтобы вирус приобрел устойчивость. Чем этот барьер выше, тем сильнее должен мутировать вирус и тем менее эффективно белок-мутант будет выполнять свою функцию. Препараты с высоким генетическим барьером заставляют ВИЧ платить более высокую цену за адаптацию.

Резистентность разделяют на *приобретенную*, то есть возникшую за счет мутаций вируса на фоне приема АРТ, и на *передаваемую* (*первичную, трансмиссивную*), то есть переданную ранее не инфицированному человеку. Оба вида резистентности снижают эффективность терапии у отдельного человека и у популяции в целом [7]. Доступные опции АРТ многообразны, но не безграничны. Хотя схемы терапии второй линии обычно позволяют преодолеть резистентность, в перспективе она заставляет пересматривать рекомендации, повышает расходы на терапию и в итоге делает ее менее доступной необходимому кругу пациентов.

ВОЗ выделяет три уровня распространенности первичной резистентности. Нижним пороговым значением считается уровень <5%. В этом случае в регионе не требуется срочных профилактических мер. Верхним пороговым значением считается уровень >15%. В этом случае резистентность может влиять на эффективность лечения ВИЧ-инфекции. Требуется пересмотр рекомендуемых схем АРТ, исключение препаратов, на фоне которых чаще всего возникает резистентность, внедрение теста на резистентность в стандарты обследо-

вания. Также проводится профилактика распространения резистентных штаммов [8].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ четырем основным элементам системы надзора за резистентностью ВИЧ являются:

1. Мониторинг индикаторов раннего предупреждения появления резистентности ВИЧ к АРВ препаратам на уровне всех клиник, предоставляющих лечение;
2. Надзор за резистентностью ВИЧ к АРВ-препаратам у пациентов, начинающих АРТ, до начала лечения (PDR);
3. Надзор за резистентностью ВИЧ к АРВ-препаратам у пациентов, получающих АРТ-терапию первой линии, (включая резистентность у детей в возрасте до 18 месяцев);
4. Надзор за резистентностью ВИЧ к АРВ-препаратам у детей младше 18 мес. [9].

Резистентность разделяют на приобретенную, то есть возникшую за счет мутаций вируса на фоне приема АРТ, и на передаваемую (первичную, трансмиссивную), то есть переданную ранее не инфицированному человеку. Оба вида резистентности снижают эффективность терапии у отдельного человека и у популяции в целом [7]. Доступные опции АРТ многообразны, но не безграничны. Хотя схемы терапии второй линии обычно позволяют преодолеть резистентность, в перспективе она заставляет пересматривать рекомендации, повышает расходы на терапию и в итоге делает ее менее доступной необходимому кругу пациентов

Распространенность первичной резистентности в Российской Федерации изучена недостаточно. Согласно некоторым данным, в период 2006—2010 гг. она находилась на уровне 0,7—3,1%. В нескольких небольших исследованиях проводили мониторинг мутаций K103N и M184V, их распространенность достигала не более чем 1—2% [10]. Вероятно, этот показатель растет по мере прогрессирования эпидемии ВИЧ-инфекции и увеличения количества больных, получающих антиретровирусную терапию в России. В 2016 г. опубликованы результаты анализа распространенности первичной резистентности у 660 пациентов, не получавших ранее АРТ, в различных регионах России в 2005—2009 (n = 228) и в 2010—2015 гг. (n = 432). За 10 лет ее частота увеличилась с 2,63% (6/228 95% ДИ 0,97—5,73%) до 6,02% (26/432 95% ДИ 3,93—8,82%). Наиболее распространенной (40,63%) оказалась мутация K103N/S. Распространенность была неравномерной в разных регионах и различалась от 1,87% в Сибирском до 9,17% в Центральном и 9,43% в Дальневосточном федеральном округах [11].

В январе 2017 г. на сайте Стенфордского университета произошло обновление спектра мутаций для оценки первичной резистентности. В новый список были

включены мутации к препаратам из класса ингибиторов интегразы и новым препаратам из класса ННИОТ, этравирину и рилпивирину (E138AGK) [11]. Так, дальнейшие исследования по оценке первичной резистентности должны учитывать распространенность первичных мутаций до начала АРТ согласно обновленному списку.

ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Высокая приверженность к лечению не приводит автоматически к низкой вероятности развития резистентности. Ретроспективный анализ данных пациентов, которые принимали монотерапию ингибиторами протеазы без ритонавира (ИП), показал, что резистентность чаще всего развивается при уровне приверженности в 87%. При такой приверженности сохраняется риск вирусологической неудачи, при этом создаются условия для естественного отбора вирусов с мутациями. Вот почему благие намерения по увеличению приверженности могли парадоксальным образом приводить к росту числа резистентных штаммов [13]. Если пациент продолжает принимать препарат, к которому у него уже сформировалась резистентность, то естественный отбор продолжается. Постепенно происходит компенсация сниженной активности измененного белка, скорость репликации повышается, растет вирусная нагрузка.

Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром (ИП/р), обеспечивают более мощную вирусную супрессию. За счет продления периода полувыведения ИП сокращаются периоды недостаточной концентрации действующего вещества в случае низкой приверженности [14]. Резистентность к ИП/р требует 5—8 мутаций (вы-

Главная задача клинициста — сохранить вирусологическую супрессию. Если в анамнезе у пациента нет вирусологических неудач и резистентности, то риск неудачи невелик, во всяком случае при выборе схем первой линии. Следует быть особенно осторожными, если в новой схеме снижается генетический барьер препаратов. ИП/р можно заменять на небустированный атаназавир, ННИОТ или ингибиторы интегразы, только если остающиеся в схеме ННИОТ действительно эффективны

сокий генетический барьер), поэтому, чтобы она сформировалась, нужны одновременно и активная репликация вируса, и высокая концентрация препарата. Только тогда у вируса с мутациями появляется эволюционное преимущество [15]. Однако ИП/р способны в достаточной мере подавлять репликацию, чтобы воспользоваться своим преимуществом вирус не смог.

Иначе формируется резистентность на фоне приема нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы

(ННИОТ). Для ее развития требуется только одна мутация в кодоне K103N, и она может сформироваться даже при однократном пропуске приема препарата [16]. Точно также мутация может возникнуть при однократном приеме препарата, например у 20% женщин, получавших неврирапин для профилактики перинатальной передачи ВИЧ [17]. Кроме того, у ННИОТ долгий период полувыведения, поэтому если пациент пропускает несколько приемов препарата, то репликация вируса происходит под давлением остающегося в организме действующего вещества. В результате появляются мутации, которые обеспечивают резистентность, но при этом мало влияют на способность к репликации. Такой вирус выживает после отмены препарата и может внести свой вклад в резистентность у популяции [18]. В целом ННИОТ эффективны при высокой приверженности, но очень уязвимы по сравнению с ИП/р.

На приверженность влияют три группы факторов. Во-первых, это особенности самих пациентов: злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами, мужской пол, молодой возраст, депрессия, высокий уровень тревоги, болевой синдром, а также представления пациента о его способности принимать лекарства в назначенном режиме. Во-вторых, это особенности лекарственных средств: кратность приема, количество таблеток, необходимость хранить препарат в специальных условиях, необходимость принимать его вместе с едой, побочные эффекты. В-третьих, это особенности системы здравоохранения и тех отношений, которые у него складываются с ее представителями. Неудовлетворенность и разочарование побуждают пациентов избегать врачей, пропускать визиты, не проходить динамическое обследование и отказываться от лечения [19]. Разные комбинации этих факторов снижают приверженность и повышают риск формирования резистентности. По данным эпидемиологического исследования, в котором принимала участие 1 131 женщина, живущая с ВИЧ в 10 регионах РФ, только 74% из них не пропускали прием препаратов в течение последнего месяца, а остальные 26% пропускали прием один и более раз [20].

ЧТО НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ СМЕНЕ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФОНЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ?

Показаниями к смене АРТ на фоне вирусологической супрессии является развитие побочных эффектов, предотвращение их развития, упреждение лекарственных взаимодействий, запланированная беременность, старение и сопутствующие заболевания. Кроме того, показанием может быть упрощение схемы для улучшения приверженности или вследствие побочных эффектов. Первыми вариантами такого упрощения стали схемы «двойной» терапии лопинавир/ритонавир + ралтенравир и лопинавир/ритонавир + ламивудин [21, 22]. В случаях, когда пациент принимает терапию и хорошо ее переносит, даже если схема более не является предпочтительным вариантом, менять ее не нужно [20].

Главная задача клинициста — сохранить вирусологическую супрессию. Если в анамнезе у пациента нет вирусологических неудач и резистентности, то риск неудачи невелик, во всяком случае при выборе схем первой линии. Следует быть особенно осторожными, если в новой схеме снижается генетический барьер препаратов. ИП/р можно заменять на небустированный ата-

назавир, ННИОТ или ингибиторы интегразы, только если остающиеся в схеме ННИОТ действительно эффективны. Поэтому перед изменением схемы следует рассматривать полную историю АРТ и при необходимости проводить тесты на резистентность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Global health sector strategy on HIV, 2016-2021, WHO/HIV/2016.05, 60 p.
2. TenoRes Study Group TTS. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16: 565-75. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00536-8.
3. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. World Health Organization, 2016.
4. ВИЧ и устойчивость к лекарствам 2016. http://www.unaids.org/ru/resources/press-centre/featurestories/2016/february/20160208_Drug_resistance (accessed February 20, 2017).
5. Петрова Л., Дементьева Н., Яковлев А. Проблема резистентности к антиретровирусным препаратам в терапии ВИЧ-инфекции и результаты ее определения у ВИЧ-инфицированных больных по материалам ГИБ №30 им. С.П. Боткина. *Вестник Санкт-Петербургского Университета*, 2008, 11: 59-67.
6. Ribeiro RM, Bonhoeffer S. Production of resistant HIV mutants during antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 7681-6.
7. Cortez KJ, Maldarelli F. Clinical management of HIV drug resistance. *Viruses*, 2011, 3: 347-78. doi: 10.3390/v3040347.
8. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. ВИЧ-инфекции. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам. Методические рекомендации МР 3.1.5.0075/1-13. 2013.
9. HIV drug resistance surveillance guidance — 2015 update, WHO, 2016.
10. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*, 2013, 15: 204-12. doi: s113961211331.
11. Lapovok I, Murzakova A, Lopatukhin A, Kireev D, Kazennova E, Bobkova M, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among ART-naïve patients in Russia from 2005 to 2015. Proceedings of 14th European Meeting on HIV & Hepatitis. *Rev Antivir Ther Infect Dis* 2016, 4.
12. Bangsberg DR, Porco TC, Kagay C, Charlebois ED, Deeks SG, Guzman D, et al. Modeling the HIV Protease Inhibitor Adherence-Resistance Curve by Use of Empirically Derived Estimates. *J Infect Dis*, 2004, 190: 162-5. doi: 10.1086/420790.
13. King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between Adherence and the Development of Resistance in Antiretroviral_Naïve, HIV_1-Infected Patients Receiving Lopinavir/Ritonavir or Nelfinavir. *J Infect Dis*, 2005, 191: 2046-52. doi: 10.1086/430387.
14. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 2006, 20: 223-31. doi: 10.1097/01.aids.0000199825.34241.49.
15. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, Musoke P, Mracna M, Fowler MG, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS*, 2000, 14: F111-5.
16. Eshleman SH, Guay L, Wang J, Mwatha A, Brown ER, Musoke P, et al. Distinct patterns of emergence and fading of K103N and Y181C in women with subtype A vs. D after single-dose nevirapine: HIVNET 012. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40: 24-9. doi: 10.1097/01.qai.0000174656.71276.d6.
17. Hare CB, Mellors J, Krambrink A, Su Z, Skiest D, Margolis DM, et al. Detection of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 after discontinuation of virologically suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2008, 47: 421-4. doi: 10.1086/589867.
18. Chesney M. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(Suppl 2): S171-S176. doi: 10.1086/313849.
19. Voronin E, Afonina L, Orlova-Morozova E, Plotnikova I, Radzikovskaya M, Mikryukova J, et al. A description of the demographic profile and reproductive choices of women living with HIV in the Russian Federation: cross-sectional survey. Proceedings of 5th International Workshop on HIV & Women. *Rev. Antivir. Ther. Infect. Dis.*, 2015, 1: 12.
20. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults. EACS Guidel., 2016.
21. Reynes J, Lawal A, Pulido F et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the PROGRESS study, 48-week results. *HIV Clin. Trials*, 2011, 12: 255-267.
22. GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) and lamivudine (3TC) is non-inferior to standard triple drug therapy in naïve HIV-1 infected subjects: 48-week results of the GARDEL study. 14th European AIDs Conference (EACS 2013). Brussels, 2013. Abstract LBPS7/6.

10.21518/2079-701X-2017-4-67-72

О.Г. ЮРИН, д.м.н., профессор, О.С. ЕФРЕМОВА, к.м.н.

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ЕВРОПЕЙСКИЕ И АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПО ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Разрабатываемые в США (DHHS) и Евросоюзе (EACS) рекомендации по лечению больных ВИЧ-инфекцией являются наиболее авторитетными в мире и используются при разработке многих национальных, в том числе российских, рекомендаций. Особенностью рекомендаций Евросоюза и США является строгая научная обоснованность и ориентация на применение в странах с высоким уровнем дохода на душу населения. В процессе развития рекомендаций отмечалась тенденция по обновлению рекомендуемых ими препаратов на все более эффективные, безопасные и удобные в приеме, а также расширения показаний к назначению АРТ вплоть до рекомендации начинать ее всем больным ВИЧ-инфекцией независимо от клинических проявлений и уровня CD4-лимфоцитов. В статье приводится анализ изменений рекомендаций за последние 6 лет, а также последние их версии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, клинические рекомендации, антиретровирусная терапия, антиретровирусные препараты, вирусная нагрузка, DHHS, EACS.

O.G. YURIN, MD, Prof., O.S. EFREMOVA, PhD in Medicine

Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow

THE EUROPEAN AND AMERICAN GUIDELINES FOR TREATMENT OF HIV INFECTION

The guidelines for treatment of patients with HIV infection developed in the United States (DHHS) and the European Union (EACS) are the most globally recognised. They are used in the development of many national guidelines, including those in Russia. The guidelines of the European Union and the United States are specific in that they are characterized by high scientific validity and target countries with high income per capita. In the process of the guidelines evolution, they tended to update the recommended drugs with more efficient, safe and easy to use medications; they expanded the list of indications for antiretroviral therapy to the extent that it was recommended to all HIV patients regardless of clinical manifestations and the level of CD4 cells. The article also analyzes the changes that the guidelines underwent over the past 6 years. There are recent versions of the guidelines.

Keywords: HIV infection, clinical guidelines, antiretroviral therapy, antiretroviral drugs, viral load, DHHS, EACS.

С момента открытия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) прошло уже более 30 лет. За это время вызываемое им заболевание из экзотического «синдрома приобретенного иммунодефицита» превратилось в заболевание, распространение которого приобрело характер пандемии.

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире насчитывалось примерно 36,7 [34,0—39,8] млн людей с ВИЧ-инфекцией, а 2,1 [1,8—2,4] млн человек в мире приобрели ВИЧ-инфекцию в 2015 г. [6].

Разработанная для борьбы с ВИЧ-инфекцией антиретровирусная терапия (АРТ) стала одним из самых ярких достижений за всю историю медицины. Благодаря АРТ ВИЧ-инфекция из заболевания с неизбежным смертельным исходом превратилась в управляемое хроническое заболевание. Антиретровирусная терапия хоть и не излечивает от ВИЧ-инфекции, но существенно улучшает качество жизни пациентов и увеличивает ее продолжительность (в идеале до естественной), снижает контагиозность пациентов. В результате на популяционном уровне применение АРТ снижает не только смертность от ВИЧ-инфекции, но и заболеваемость ей [1—5].

В развитии АРТ было несколько переломных моментов. В 1985 г. начались клинические испытания первого антиретровирусного препарата азидотимидин (зидовудин), в начале 90-х годов появились еще несколько препаратов, относящихся к той же, что и зидовудин (ZDV), группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Это были диданозин (ddI), зальцитабин (ddC), ставудин (d4T), ламивудин (ЗТС). Это несколько расширило возможности лечения больных ВИЧ-инфекцией, но не привело к кардинальным переменам. Главным прорывом стало появление во второй половине 90-х годов антиретровирусных препаратов других групп, в частности ингибиторов протеазы (ИП). Их совместное применение с НИОТ, получившее названия «тритерапия», «высокоактивная антиретровирусная терапия», позволяло снизить содержание вируса в крови до неопределяемого уровня, остановить прогрессирование болезни и существенно снизить смертность от ВИЧ-инфекции. В последующие годы были введены в клиническую практику новые группы антиретровирусных препаратов: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы слияния (ИС). В 2000-х годах создавались новые

препараты разных групп, отличавшиеся от ранее созданных препаратов меньшей токсичностью и более удобными для приема лекарственными формами. Все больше и больше становятся доступны комбинации антиретровирусных препаратов для приема одной или максимум двух таблеток в сутки. В последние три года эти изменения перешли из количественных в качественные, что привело к существенному пересмотру рекомендаций по показаниям к назначению АРТ и выбору схем ее проведения.

В настоящее время стандартная схема АРТ включает в себя нуклеозидную основу (два препарата из группы НИОТ), к которой присоединяется «третий препарат», которым может быть ННИОТ, ИП. ИИ. Нестандартные схемы, представляющие из себя другие сочетания препаратов, применяются преимущественно в резервных схемах («схемах спасения»), назначаемых пациентам с множественной лекарственной резистентностью. В последние годы набирает популярность применение нестандартных (упрощенных) схем и для лечения пациентов, у которых неэффективность ранее проводимой терапии не отмечалась.

Международный опыт лечения ВИЧ-инфекции к настоящему времени суммирован в международных рекомендациях следующих крупнейших медицинских сообществ: Европейского клинического сообщества по ВИЧ/СПИД (ЕАКС), Экспертной комиссии Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) и рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В России клинические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции традиционно разрабатываются и утверждаются Национальным научным обществом инфекционистов (ННОИ).

И в зарубежных, и в отечественных рекомендациях освещаются следующие основные вопросы: обследование пациента до начала антиретровирусной терапии; принципы и цели лечения больных ВИЧ-инфекцией (в том числе АРТ как ее основного компонента); показания к началу АРТ; выбор начальной схемы АРТ; применения отдельных антиретровирусных препаратов и их комбинаций, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов; тактика ведения пациентов с неудачей терапии. Кроме того, рассматриваются вопросы проведения антиретровирусной терапии у особых категорий пациентов, вопросы приверженности пациентов к лечению.

Клинические рекомендации служат руководством для практических врачей, осуществляющих лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания, а также могут использоваться организаторами здравоохранения для целей планирования. При этом рекомендации ЕАКС и DHHS ориентированы на применение в странах с высоким уровнем дохода, хорошо развитой системой здравоохранения и относительно низкой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией. Рекомендации ВОЗ, напротив, ориентированы на страны с низким уровнем дохода, слабо развитой системой здравоохранения и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Национальные рекомендации разных стран, как правило, ориентируются в большей или меньшей степени на эти два крайних типа рекомендаций.

Знания в области диагностики и лечения ВИЧ-инфекции постоянно обновляются, на рынок выходят новые антиретровирусные препараты, изменяются и терапевтические подходы к лечению данного заболевания. Это требует регулярного

пересмотра рекомендаций по лечению, и эти пересмотры происходят.

В данной статье проводится анализ европейских и американских рекомендаций по лечению, взрослых больных ВИЧ-инфекцией и подростков. Для них характерно строгое научное обоснование рекомендаций с точки зрения эффективности и безопасности, на которые, в отличие от рекомендаций ВОЗ и отечественных рекомендаций, меньше влияют вопросы экономики. ЕАКС и DHSS создают также отдельные рекомендации по лечению детей, которые требуют отдельного анализа. В данной статье внимание акцентировалось лишь на отдельных вопросах, освещаемых в рекомендациях: это критерии назначения АРТ, тактика выбора схем для пациентов, начинающих АРТ, поскольку эти вопросы в условиях планируемого расширения охвата АРТ являются для нашей страны наиболее актуальными.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ПО БОРЬБЕ СО СПИДОМ (ЕАКС)

Европейское клиническое общество по борьбе со СПИДом — European AIDS Clinical Society (ЕАКС) — некоммерческая организация, объединяющая европейских врачей, клиницистов и исследователей, работающих в области ВИЧ/СПИДа. Хотя в большинстве европейских стран существуют собственные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, они обычно создаются на основе именно рекомендаций ЕАКС.

Согласно версиям рекомендаций от 2010—2014 гг., АРТ строго рекомендовалось назначать пациентам с наличием вторичных заболеваний (заболеваний, обусловленных развившимся на фоне ВИЧ-инфекции иммунодефицитом, включая туберкулез) независимо от уровня CD4-лимфоцитов, а также при уровне CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл независимо от наличия вторичных заболеваний. Также рекомендовалось начинать АРТ для отдельных групп пациентов, у которых показатель CD4 выше этого уровня. К таким дополнительным условиям, помимо высокой (более 100 000 копий в мл) концентрации ВИЧ в крови (вирусная нагрузка — ВН), относилось наличие некоторых сопутствующих заболеваний и состояний. Список этих состояний при пересмотрах рекомендаций постепенно расширялся. Для целого ряда пациентов мнение экспертов о целесообразности начала АРТ было неоднозначным. В этих случаях решение о начале АРТ рекомендовалось принимать в индивидуальном порядке в зависимости от соотношения потенциальной пользы от назначения АРТ и потенциального риска побочных эффектов и недостаточной приверженности пациентов лечению [16].

Радикальное изменение рекомендаций ЕАКС произошло в 2015 г. Согласно новым клиническим рекомендациям ЕАКС от 2015 г. и от 2016 г., АРТ рекомендуется начинать всем пациентам с ВИЧ-инфекцией сразу после установления диагноза независимо от уровня CD4-лимфоцитов и количества РНК ВИЧ [17, 18]. В качестве возможного исключения указываются элитные контроллеры (пациенты со стабильно высоким количеством CD4-клеток). Также указывается, что надо выделить достаточно времени на подготовку пациента к АРТ для обеспечения его приверженности терапии. В рекомендациях 2015 г. начало АРТ для пациентов с вторичными заболеваниями или уровнем CD4 менее 350 указано как строгая рекомендация, а для остальных пациентов просто как рекоменда-

ция. В версии 2016 г. редакция рекомендации несколько изменилась. Указано, что АРТ всегда должна быть рекомендована независимо от уровня CD4-клеток, но чем ниже уровень CD4, тем более срочно надо начинать АРТ.

Подход к выбору первоначальной схемы АРТ также менялся. В рекомендации включались новые препараты, имеющие преимущества по одному или нескольким из следующих показателей: эффективности, безопасности, переносимости, барьеру резистентности, удобству приема. Эти препараты указывались как приоритетные. Более старые препараты переходили в альтернативные и приемлемые схемы.

В рекомендациях 2014 г. в качестве приоритетных препаратов нуклеозидной основы указывались абакавир/ламивудин (ABC/ЗТС) или тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC). Классическое сочетание зидовудина с ламивудином (ZDV/ЗТС) стало рекомендоваться как альтернативное. Также в качестве альтернативного варианта рекомендуется сочетание TDF+ЗТС. Специально отмечалось, что препараты нуклеозидной основы должны назначаться в виде комбинированных препаратов (препаратов с фиксированной комбинацией доз).

В качестве третьего препарата рекомендовались на выбор ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), бустированные (усиленные) ритонавиром (/r) ингибиторы протеазы (ИП/r), ингибиторы интегразы (ИИ). Из группы ННИОТ предлагался эфавиренз (EFV) или рилпивирин (RPV). Из группы ИП – атазанавир, бустированный ритонавиром (ATV/r), или дарунавир, бустированный ритонавиром (DRV/r). Из группы ИИ — элвитегравир, бустированный кобицистатом (EVT+COBI), или долутегравир (DTG), или ралтегравир (RAL). Из предпочтительных препаратов в альтернативные были переведены ННИОТ невирапин (NVP) и ИП лопинавир/ритонавир LPV/r.

В качестве альтернативных вариантов были указаны и нестандартные, упрощенные схемы АРТ (DRV/r + RAL LPV/r + ЗТС).

В рекомендациях были указаны наиболее важные ограничения для приема EFV (в т. ч. беременность или неадекватная контрацепция), RPV, NVP, ATV, ABC. Как и в предыдущих версиях, рекомендуется применение препаратов в формах фиксированной комбинации доз (ФКД).

В 2015 г. рекомендации EACS существенно изменились и в вопросе выбора предпочтительных схем для начала терапии. В качестве предпочтительных стали указываться не возможные комбинации препаратов, а конкретные схемы. ABC/ЗТС как вариант нуклеозидной основы был переведен в альтернативный. Среди приоритетных схем это сочетание осталось только в виде схемы ABC/ЗТС/DTG, которая существует в виде ФКД, принимаемой в виде 1 таблетки 1 р/сут. То есть за этим исключением единственным приоритетным вариантом нуклеозидной основы стал TDF/FTC. Но более важным стало то, что из приоритетных в альтернативные были переведены схемы, включающие EFV, бывшие до этого «золотым стандартом» АРТ. Также в альтернативные были переведены все схемы, содержащие ATV. То есть из группы ИП единственным приоритетным препаратом остался DRV.

В версии 2016 г., помимо TDF, появились рекомендации по применению более прогрессивной его формы — тенафовира алфенамида фумарата (TAF), представляющей из себя «пролекарство», превращающееся в TDF уже внутриклеточно,

благодаря чему токсичность препарата существенно снижается. В России TAF не зарегистрирован. Кроме того, появилась рекомендация по применению в качестве бустера ИП не только RTV, но и незарегистрированного в России кобицистата (COBI или /с).

В итоге EACS рекомендует в качестве приоритетных следующие схемы:

ННИОТ + 2НИОТ

1. RPV/TAF/FTC или RPV/TDF/FTC.

Оба сочетания принимаются в виде фиксированной комбинации доз (25/200/25 мг) или (300/200/25 мг), 1 таблетка в сутки.

ИП + 2НИОТ

1. DRV/c или DRV/r + TAF/FTC или TDF/FTC

Все препараты применяются 1 р/сут, TAF/FTC (25/200/25 мг), TDF/FTC (300/200/25 мг) и DRV/c (800/150 мг) применяются в виде ФКД, а DRV/r (800 + 100 мг) в виде отдельных препаратов дарунавира и ритонавира. Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 2 или 3 таблеток 1 раз в день.

ИИ + 2НИОТ

1. DTG/ABC/ЗТС

Принимается в виде фиксированной комбинации доз (600/300/50 мг), 1 таблетка в сутки.

2. DTG + TAF/FTC или TDF/FTC.

Все препараты применяются 1 раз в сутки, TAF/FTC (25/200/25 мг) и TDF/FTC (300/200/25 мг) в виде ФКД, DTG (50 мг). Таким образом, эта схема включает в себя прием 2 таблеток 1 р/сут.

3. EVG/c/TAF/FTC или EVG/c/TDF/FTC

Оба варианта схемы принимаются в виде ФКД (300/200/150/150) или (10/200/150/150), 1 таблетка в сутки.

4. RAL + TAF/FTC или TDF/FTC

TAF/FTC (10/200 мг) и TDF/FTC (300/200 мг) применяются 1 раз в сутки в виде ФКД, RAL (400 мг) — 2 р/сут. Таким образом, пациент получает в сутки 3 таблетки — в один прием две, а в другой — одну.

В качестве альтернативных схем (применяемых при невозможности использования предпочтительных) EACS рекомендует:

ННИОТ + 2НИОТ

1. EFV + ABC/ЗТС

Все препараты применяются 1 р/сут. ABC/ЗТС в виде ФКД (600/300 мг), EFV (600 мг). Вся схема включает в себя 2 таблетки, принимаемые 1 раз в день.

2. EFV/TDF/FTC

Применяются 1 р/сут в виде ФКД (300/200/600).

ИП + 2НИОТ

1. ATV/c или ATV/r + ABC/ЗТС

Все препараты применяются 1 р/сут, ABC/ЗТС (600/300 мг) и ATV/c (300/150 мг) применяются в виде ФКД, а ATV/r в виде отдельных препаратов (300 + 100 мг). Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 2 или 3 таблеток 1 р/сут.

2. ATV/c или ATV/r + TAF/FTC или TDF/FTC.

Все препараты применяются 1 раз в сутки, TAF/FTC (10/200), TDF/FTC (300/200) и ATV/c (300/150 мг) применяются в виде ФКД, а ATV/r в виде отдельных препаратов (300 + 100 мг). Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 2 или 3 таблеток 1 р/сут.

3. DRV/c или DRV/r + ABC/ЗТС

Все препараты применяются 1 р/сут, ABC/ЗТС (600/300 мг) и DRV/c (800/150 мг) применяются в виде ФКД, а DRV/r в виде отдельных препаратов (800 + 100 мг). Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 2 или 3 таблеток 1 р/сут.

4. LPV/r + TAF/FTC или TDF/FTC.

TAF/FTC (10/200) и TDF/FTC (300/200) применяются 1 раз в сутки в виде ФКД. LPV/r (200/50 мг) также в виде ФКД, но 2 таблетки 2 р/сут. Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 5 таблеток, 1 р/сут 2 таблетки, 1 раз — 3 таблетки.

ИИ + ЗНИОТ

1. RAL + ABC/ЗТС

ABC/ЗТС применяются 1 р/сут в виде ФКД. RAL — 2 р/сут. Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 3 таблеток, 1 р/сут — 1 таблетка, 1 раз — 2 таблетки.

В качестве альтернативных EACS рекомендует и нестандартные схемы:

1. LPV/r + ЗТС

ЗТС (300 мг) применяется 1 раз в сутки. LPV/r (200/50 мг) также в виде ФКД, но 2 таблетки 2 р/сут. Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 5 таблеток, 1 р/сут — 2 таблетки, 1 раз — 3 таблетки.

2. RAL + DRV/c или DRV/r

RAL (400 мг) — 2 раза в сутки, DRV/c в виде ФКД (800/150 мг) — 1 р/сут, DRV/r — 1 р/сут в виде отдельных препаратов: 1 таблетка 800 мг + 1 таблетка 100 мг. Таким образом, данная комбинация может применяться в виде 3 или 4 таблеток, 1 р/сут 2 таблетки, 1 раз — 1 таблетка или 1 раз 3 таблетки и 1 раз 1 таблетка.

В рекомендациях приводятся наиболее важные ограничения для применения препаратов, входящих в предпочтительные и альтернативные схемы.

Абакавир (ABC) и содержащие его препараты не рекомендуются применять при положительной реакции на носительство HLA B-5701, вирусной нагрузке (ВН) более 100 000 в мкл. У пациентов с сердечно-сосудистым риском — применять с осторожностью. Комбинацию ABC/ЗТС применяют только у HBsAg-отрицательных пациентов.

Атазанавир (ATV) и содержащие его препараты должны приниматься вместе с едой. Противопоказано сочетание с ингибиторами протонной помпы, если же такое сочетание неизбежно, рекомендуется выбрать альтернативную схему. Если ингибиторы протонной помпы назначаются, они должны приниматься не менее чем за 12 ч до ATV/r. Доза ATV увеличивается до 400 мг/сут. В схемах с ABC/ЗТС, или TDF/FTC, или TAF/FTC рекомендуется применять при ВН менее 100 000 копий в мл.

Долутегравир (DTG) и содержащие его препараты — антациды, содержащие Al, Ca, Mg и поливитамины. Могут применяться минимум за 6 ч до или через 2 ч после приема DTG. При применении совместно с рифампицином DTG применяется 2 р/сут, суточная доза препарата также удваивается.

Дарунавир (DRV) и содержащие его препараты должны приниматься вместе с едой, с осторожностью применять у пациентов с аллергией на сульфонамиды.

Лопинавир/ритонавир (LPV/r) принимается с едой, у пациентов с сердечно-сосудистым риском — с осторожностью.

Невирапин (NVP) — CD4 более 400 в мкл у мужчин и более 250 в мкл у женщин.

Ралтегравир (RAL) — не рекомендуется применять совместно с антацидами, содержащими Al и Mg. При применении совместно с рифампицином применяется по 400 или 800 мг 2 р/сут.

Рилпивирин (RPV) и содержащие его препараты должны приниматься вместе с едой (не менее 390 ккал), кроме того, из-за возможной недостаточной эффективности их не рекомендуется применять у пациентов с вирусной нагрузкой менее 100 000 в мл или уровне CD4 менее 200 в мкл.

Тенофовир (TDF) и содержащие его препараты не рекомендуется применять при остеопорозе. Требуется контроль функции почек.

Элвитегравир (EVG) и содержащие его препараты — антациды, содержащие Al, Ca, Mg и поливитамины. Могут применяться минимум за 6 ч до или через 2 ч после приема EVG. EVG/c/TDF/FTC применяется при скорости клубочковой фильтрации не менее 70 мл/мин. Также препарат не рекомендуется назначать при скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин.

Эфавиренз (EFV) принимается перед сном или ужином. Не рекомендуется при наличии в анамнезе суицидальных попыток или психических заболеваний. При беременности EFV может назначаться только при невозможности назначения других препаратов.

Указывается, что, если применение ФКД TDF/FTC невозможно, допустимо применение TDF + ЗТС в виде монопрепаратов.

РЕКОМЕНДАЦИИ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНЫХ СЛУЖБ США (DHHS)

Экспертная комиссия Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов является частью Комитета Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа.

Согласно клиническим рекомендациям DHHS от 2008 г., начало АРТ было показано при уровне CD4 менее 350 кл/мкл [19].

В руководстве DHHS от 2011 г. эксперты рекомендуют уже более раннее начало лечения ВИЧ-инфекции. Было рекомендовано начинать лечение всем, у кого уровень CD4-клеток ниже 500 в мкл. Вопрос о назначении лечения пациентам с уровнем CD4-клеток более 500 в мкл являлся спорным. При ВИЧ-ассоциированной нефропатии, беременности и ко-инфекции гепатита В АРТ была показана вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов [20]. В рекомендациях 2012 г. указывалось, что АРТ рекомендуется всем пациентам, но при CD4 более 500 в мкл эта была рекомендация умеренной силы и основанная на мнении экспертов [21]. Отмечалось, что теоретическую пользу от ранней АРТ необходимо соотносить с возможными рисками, возникающими на фоне длительного приема препаратов: отдаленные токсические эффекты и развитие резистентности ВИЧ к антиретровирусным препара-

ратам. Кроме того, необходимость пожизненного приема препаратов и высокая приверженность терапии — важные условия эффективной АРТ. В этой редакции рекомендации по началу АРТ сохранялись и в последующие годы.

Важное обновление было внесено в версию от января 2016 г. Рекомендация о необходимости проведения АРТ всем больным ВИЧ-инфекцией приводится уже как строгая и научно обоснованная. Также указывается необходимость подготовки больных к проведению АРТ, но при этом указывается, что ее надо начинать как можно раньше.

Рекомендации по выбору схемы для начала АРТ, разрабатываемые экспертами DHHS, развивались аналогично предлагаемым EACS, иногда несколько опережая их.

Последняя версия рекомендаций DHHS по лечению взрослых и подростков с ВИЧ-инфекцией опубликована в июле 2016 г. Важнейшим обновлением в ней были рекомендации по применению в предпочтительных схемах TAF [23].

Рекомендациями DHHS для старта АРТ предлагаются следующие схемы:

ИП + 2НИОТ

1. DRV/r + TAF/FTC или TDF/FTC

ИИ + 2НИОТ

1. DTG/ABC/3TC
2. DTG + TAF/FTC или TDF/FTC
3. EVG/c /TAF/FTC или EVG/c/TDF/FTC
4. RAL + TAF/FTC или TDF/FTC

В отличие от рекомендаций EACS, в рекомендациях DHHS среди предпочтительных нет схем, содержащих ННИОТ.

В качестве альтернативных схем DHHS рекомендует: ННИОТ + 2НИОТ

1. EFV/TDF/FTC
2. EFV + TAF/FTC
3. RPV/TDF/FTC или RPV+TAF/FTC

ИП + 2НИОТ

1. ATV/c или ATV/r + TAF/FTC или TDF/FTC
2. DRV/c + TAF/FTC или TDF/FTC
3. DRV/c или DRV/r + ABC/3TC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией Евросоюза (EACS) и США (DHHS) являются наиболее авторитетными в этой области. Они, наряду с рекомендациями ВОЗ, учитываются и при разработке аналогичных российских рекомендаций [24]. Рекомендации EACS и DHHS регулярно обновляются. В процессе этих обновлений расширялись пока-

зания к назначению антиретровирусной терапии, включались новые препараты, выводились устаревшие. Менялись рекомендации по предпочтительности назначения отдельных препаратов и схем.

В течение последних 2 лет накапливающиеся изменения в рекомендации перешли из количественных в качественные. Этому способствовало подтверждение информации о противозидемическом эффекте широкого внедрения АРТ и появление новых препаратов, отличающихся не только высокой противовирусной активностью, но и безопасностью при длительном приеме, хорошей переносимостью и удобными лекарственными формами, в том числе с фиксированной комбинацией доз «вся схема в одной таблетке». Важнейшим положением, отраженным в рекомендациях EACS и DHHS, стала рекомендация по назначению АРТ практически всем пациентам с ВИЧ-инфекцией (возможное исключение — элитные контроллеры) и как можно более раннее назначение этого лечения. Концентрацией этих рекомендаций стали лозунги: «лечить всех» и «выявил — лечи». Вместе с тем оговаривается необходимость подготовки пациента к осознанию необходимости лечения.

Несмотря на оптимистические результаты последних лет, определенные проблемы, связанные с АРТ, остаются. Безусловно, раннее ее начало имеет свои преимущества. Еще в 2000 г. были опубликованы данные о том, что вероятность заражения половых партнеров напрямую зависит от уровня вирусной нагрузки в крови ВИЧ-положительных партнеров [25]. Также ранняя АРТ снижает частоту развития оппортунистических инфекций и смертность среди ВИЧ-инфицированных [26, 27]. Результаты исследования, опубликованные в 2013 г., показали, что раннее назначение АРТ снижает частоту развития вторичных заболеваний и связанную с ней смертность, а также смертность, не ассоциированную со СПИД-индикаторными заболеваниями [28]. К сожалению, разница в смертности в этом исследовании была показана только между пациентами, начинающими терапию при CD4 более 500 в мкл и пациентами с CD менее 350 в мкл. В отношении пациентов с CD4 от 350 до 500 в мкл достоверных данных не получено, а исследование было прервано раньше запланированного срока. Так что в пользу немедленного начала АРТ для конкретного пациента определенные сомнения полностью не рассеялись, но польза этого мероприятия на популяционном уровне имеет решающее значение. Несомненно, что появление новых препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и новых научных и практических данных приведет к дальнейшему развитию рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011 Aug 11, 365(6): 493-505. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21767103.
2. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*, 2010 Jul 15, 363(3): 257-265. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20647201.
3. NSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 2015, Jul 20. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>.
4. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in africa. *N Engl J Med*, 2015 Aug 27, 373(9): 808-822. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126>.
5. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV

- ▶ on survival. *N Engl J Med*, 2009 Apr 30, 360(18): 1815-1826. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19339714.
6. WHO HIV Guidelines. Second Edition. Updated June 2016.
 7. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2002. www.who.int/hiv/pub/prev_care/ScalingUp_E.pdf, accessed 15 May 2013.
 8. Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance and meet the challenges. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2013, 8: 12-18.
 9. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva, World Health Organization 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadult-guidelines.pdf>, accessed 15 May 2013.
 10. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access: recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva, World Health Organization, 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral/en/index.html>, accessed 15 May 2013.
 11. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva, World Health Organization, 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>, accessed 15 May 2013.
 12. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, accessed 15 May 2013.
 13. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf, accessed 15 May 2013.
 14. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf, accessed 15 May 2013.
 15. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2013 revision. Geneva, World Health Organization, 2013.
 16. EACS Guidelines Version 7.1, November 2014.
 17. EACS Guidelines Version 8.0, October 2015.
 18. EACS Guidelines Version 8.1, October 2016.
 19. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2008.
 20. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2011.
 21. Guide for HIV/AIDS Clinical Care. US department of Health and Human Services/ April 2014, 643 p.
 22. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents/ Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents — A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/9/2015.
 23. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, July 2016.
 24. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова Е.В., Нарсия Р.С., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зимица В.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2016, 6: 72.
 25. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342: 921-929.
 26. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197(8): 1133-1144.
 27. Severe P, Juste MA, Ambrose A et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363: 257-265.
 28. Grinsztejn B, Hosseinipour M, Ribaud H et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2014, 14(4): 281-290.

ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ

Научно-практическая конференция

Инфекционные заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению

20 апреля 2017, Москва

Председатель

Дмитрий Андрей Викторович – профессор, доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ», главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

В программе конференции:

- общие проблемы инфектологии;
- антивирусная терапия при ОРВИ;
- различные вопросы оказания медицинской помощи больным с вирусными гепатитами;
- хронический гепатит В – пути повышения эффективности лечения;
- хронический гепатит С – анализ новых терапевтических схем;
- эпидемиология кишечных инфекций вирусной и бактериальной природы;
- современные методы диагностики острых кишечных инфекций;
- энтеросорбенты в лечении острых кишечных инфекций;
- применение пробиотиков при лечении кишечных инфекций;
- инфекционные заболевания в педиатрии, герпес-вирусная инфекция, сальмонеллезная инфекция;
- актуальные вопросы ВИЧ-инфекции;
- паразитарные заболевания, зоонозные инфекции;
- системный подход к внедрению современных методов лечения инфекционных заболеваний;
- новые средства в профилактике и лечении инфекционных заболеваний;
- применение антибиотиков в инфекционной патологии;
- интерфероны в практике лечения инфекционных заболеваний;
- инновационные технологии диагностики инфекционных заболеваний;
- иммунодиагностика, сыктотип диагностические, иммуноглобулины диагностические и лечебные в профилактике и лечении инфекционных заболеваний;
- диагностические препараты, тест-системы и микробиологические питательные среды в диагностике инфекционных заболеваний.

Регистрация и подробная информация на сайте www.eestmedical.ru, по эл. почте: info@eestmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 392-06-59, +7 (716) 567-35-29

ECC Medical
Специализированная Клиника

С.М. ХАРИТ¹, д.м.н., профессор, М.К. БЕХТЕРЕВА¹, к.м.н., Ю.В. ЛОБЗИН¹, академик РАН, д.м.н., профессор, А.В. РУДАКОВА¹, А.Т. ПОДКОЛЗИН², д.м.н., профессор, Н.В. ТИКУНОВ³

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск

ОЦЕНКА БРЕМЕНИ РОТАВИРУСНЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ КАК ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПЛАНОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Ротавирусная инфекция является второй после пневмококковой инфекции причиной развития заболеваний и смертности у детей первых 5 лет жизни, что определило рекомендацию ВОЗ по введению вакцинации против ротавирусной инфекции в календари прививок всех стран мира. В нашей стране вакцинация рекомендована календарем по эпидемическим показаниям для введения в региональные программы. Однако вакцинация осуществляется только в отдельных регионах нашей страны. Одна из причин низкой востребованности данной вакцины — недооценка бремени заболевания.

Цель исследования. Оценить значение ротавирусных гастроэнтеритов в структуре острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет, получающих лечение амбулаторно в поликлиниках, изучить генетическое разнообразие ротавирусов, сравнить расходы, связанные с лечением острых ротавирусных и неротавирусных гастроэнтеритов.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование. Включение участников в возрасте до 5 лет с клиникой острого гастроэнтерита, соответствующих критериям включения/исключения. Осмотр, сбор анамнеза, образцов фекалий проводили в первый день обращения (день включения в исследование). Родителям выдавали опросник, рассчитанный на 14 дней. Степень тяжести заболевания определяли по шкале Весикари, течение заболевания в динамике оценивали по ответам опросника. Исследование образцов фекалий осуществляли централизованно методом ПЦР, используя тест-системы производства «Интерлабсервис» (Москва). Ротавирус-позитивные образцы генотипировали методом ПЦР, а в случае выявления редких генотипов была секвенирована геномная РНК.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, острые гастроэнтериты, RotaТек.

S.M. KHARIT¹, M.K. BEKHTEREVA¹, J.V. LOBZIN¹, A.V. RUDAKOVA¹, A.T. PODKOLZIN², N.V. TIKUNOVA³

¹ Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious.

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia.

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk.

THE BURDEN OF ROTAVIRUS GASTROENTERITIS, AS THE RATIONALE FOR ROUTINE VACCINATION

Rotavirus infection is the second after pneumococcal cause in the incidence of diseases and mortality in children under 5 years. That has defined the WHO's recommendation for the introduction of vaccination against rotavirus infection in the vaccination schedules of all countries of the world. In our country that vaccination recommended for epidemic indications for introduction into the regional program. However, vaccination is carried out only in certain regions. One of the reasons for low uptake of this vaccine is the underestimation of the burden of disease.

The aim the study. To assess the significance of rotavirus gastroenteritis in the structure of acute gastroenteritis in children under 5 years receiving treatment in outpatient clinics, to study the genetic diversity of rotaviruses, to compare the costs associated with the treatment of acute rotavirus and non-rotavirus gastroenteritis.

Methods. Prospective, observational, epidemiological study. The inclusion of participants under the age of 5 years with the symptoms of acute gastroenteritis who meet the criteria of inclusion/exclusion. Examination, medical history, samples of faeces were carried out in the first day of treatment (day of inclusion in the study). Parents were given a questionnaire for 14 days. The severity of the disease was determined

Результаты. В исследование был включен 501 ребенок: мальчиков — 286 (57,1%), девочек — 215 (42,9%). Средний возраст $22,6 \pm 15,2$ мес. У 50 детей (10,0%) отмечалась различная фоновая патология, остальные считались практически здоровыми. Нуклеиновые кислоты ротавирусов выявлены у 151 пациента — 31,4% (95% ДИ: 26,9—35,3%), что составило 66,52% (151 из 227) среди всех случаев с верифицированной этиологией. При генотипировании преобладали следующие генотипы: G1P[8] — 34,5% и G4P[8] — 39,2%. Клинические проявления при ротавирусном гастроэнтерите были более выраженными, тяжелое течение (по шкале Весикари) отмечено в 65,5% случаев, в группе сравнения — в 30,4%. Достоверно чаще, чем в группе сравнения ($P \chi^2 < 0,001$), отмечалась рвота (в 140 случаях из 151 — 93,3% по сравнению с 239 из 336 — 71,1%) и лихорадочная реакция (146 из 151 — 97,3% по сравнению с 254 из 336 — 75,6%). Температура в среднем была $38,5 \pm 0,6$ °C, в группе сравнения — $38,0 \pm 2,2$ °C, сохранялась $3,1 \pm 1,4$ и $2,5 \pm 1,2$ дня соответственно. Частота эпизодов диареи в первый день болезни составила $6,4 \pm 2,7$ раза, в группе сравнения — $5,2 \pm 2,8$, длительность диареи составила $6,3 \pm 3,2$ и $4,5 \pm 2,6$ дня соответственно. Расходы родителей пациентов с острым ротавирусным гастроэнтеритом составили ($M \pm SD$) $2\ 873,4 \pm 2\ 276,4$ руб. против $2\ 007,4 \pm 2\ 150,4$ руб. в группе сравнения ($t = 3,965$; $p < 0,001$, с поправкой Старвайта на неравенство дисперсий). **Заключение.** Внедрение плановой вакцинации детей первого года жизни позволит снизить более, чем на треть число обращений в лечебные учреждения по поводу кишечных инфекций и снизит затраты, связанные с лечением этой патологии.

according to the scale of Vesicare, the disease dynamics was assessed by the answers of the questionnaire. Examination of feces samples was carried out centrally by PCR. Rotavirus positive samples were genotypically PCR and in case of detection of rare genotypes have been sequenced genomic RNA.

Results. The study included 501 baby — boys — 286 (57,1%), girls — 215 (42,9%). The average age was 22.6 ± 15.2 months. 50 children (10.0 per cent) mentioned various background pathology, the others were deemed healthy. Rotavirus was diagnosed in 151 patients 31.4% (95% CI: 26.9 percent - 35.3 percent), which accounted 66.52% (151 of 227) among all cases with confirmed etiology. Genotyping was prevalent G1P [8] to 34.5%, and G4P[8] — 39.2%. Clinical manifestations in rotavirus gastroenteritis was more severe, severe course observed in 65.5% of cases in the comparison group - at 30.4%. Significantly more often than in the comparison group ($P \chi^2 < 0,001$) was observed vomiting (140 cases из 151 — 93,3%, compared to 239 of 336 - 71,1%) and elevated temperature (146 of 151 — 97,3% compared with 254 of 336 — 75,6%). The average temperature was 38.5 ± 0.6 °C in the comparison group — 38.0 ± 2.2 °C, remained 3.1 ± 1.4 and 2.5 ± 1.2 day, respectively. The frequency of episodes of diarrhoea in the first day of illness was 6.4 ± 2.7 times, in comparison with 5.2 ± 2.8 , duration of diarrhoea was 6.3 ± 3.2 days and 4.5 ± 2.6 days. The costs for parents of patients with acute rotavirus gastroenteritis was ($M \pm SD$) 2873.4 ± 2276.4 rubles, against 2007.4 ± 2150.4 rubles in the comparison group ($t = 3.965$; $p < 0,001$, as amended by Starlite for inequality of variances).

Conclusion. The introduction of routine vaccination of children in the first year of life will reduce by more than a third of the number of appeals to medical institutions about intestinal infections and partially prevent the costs associated with the treatment of this pathology.

Keywords: rotavirus infection, acute gastroenteritis, RotaТек.

ВВЕДЕНИЕ

Ротавирусы являются ведущей причиной гастроэнтеритов у детей младше 5 лет во всем мире. Исследования в 1986—2000 гг. выявили, что ротавирусная инфекция была причиной 111 млн эпизодов гастроэнтеритов, 25 млн визитов к врачам, 2 млн госпитализаций и 592 000 летальных исходов в мире [1]. К 2004 г., несмотря на введение программ оральной регидратации, дотации по витамину А и цинку, ситуация не изменилась: 29% смертельных исходов при диареях у детей до 5-летнего возраста в мире было обусловлено ротавирусной инфекцией, т. е. около 611,000 (от 454,000 до 705,000) случаев, а число госпитализаций увеличилось в среднем с 21 до 39% [2]. К 2008 г. ситуация осталась такой же: 435 000, или 37%, смертельных исходов в результате диарей оставалось обусловленными ротавирусами, что составляло 5% всей смертности у детей до 5 лет [3]. Ротавирусная инфекция сохраняет лидирующие позиции как причина заболеваемости и смертности детей до 5 лет, занимая второе место после пневмококковой инфекции [4]. В странах Европейского союза у детей до 5 лет ротавирусы ежегодно вызывают 3,6 млн заболеваний, более 87 000 госпитализаций, 700 000 амбулаторных визитов к врачам и 230 случаев смерти [5, 6]. Данные США до введения иммунизации были сходны с данными европейских стран [7]. Распространенность инфекции, тяжесть течения, требующая у детей первого года жизни в 65—85% госпитализации, определили позицию ВОЗ по необходимости включения вакцинации в национальные программы всех стран мира, вне зависимости от экономического развития государства [8].

В России заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) традиционно занимает 2—3-е место среди всех инфекционных заболеваний. По данным Государственного доклада 2016 г., среди ОКИ установленной этиологии преобладали (60%) вирусные инфекции, из которых 84,5% случаев приходится на ротавирусную инфекцию (РВИ). В 2010—2014 гг. заболеваемость РВИ составила 69,6—74,9 на 100 тыс. населения, в 2015-м зарегистрировано более 124,8 тыс. случаев, показатель — 85,45 на 100 тыс. населения, но у детей в возрасте до года показатель заболеваемости — 1 307 на 100 тыс., у детей 1—2 лет — 1 442 на 100 тыс. [9].

В мире преобладающими серотипами, выделяемыми от больных, являются G1, G2, G3, G4 [8]. Определение серотипа ротавируса на территории РФ проводится только в рамках научной работы. По данным исследования 2011—2012 гг. (среди госпитализированных детей) определяли следующие генотипы: G4[P]8 — 50,5%; G1[P]8 — 26,7%; G2[P]4 — 7,8%; G3[P]8 — 4,4%; G9[P]8 — 4,4%; G12[P]6 — 0,5% [10].

Для профилактики РВИ используют живые вакцины на основе аттенуированных ротавирусов человеческого и/или животного происхождения, которые, размножаясь в кишечнике, формируют гуморальный, клеточный и секреторный иммунитет. В нашей стране в 2012 г. зарегистрирована пентавалентная живая ротавирус-

ная вакцина RotaТек (RotaТeq™, МСД, США). Вакцина содержит 5 реассортантных штаммов ротавирусов (человеческих и бычьих), имеющих антигены серотипов G1, G 2, G 3 или 4, белки бычьего штамма VP4 (серотип P7[5]) и VP5 (серотип G6) и белок VP4 (серотип P1A[8] — человеческого штамма). Разнообразие экспрессируемых антигенов определяет эффективность вакцины в условиях циркуляции ротавирусов разных генотипов [11].

Прививки проводят детям до 8-месячного возраста, трехкратно, начиная с 2 месяцев, причем первое введение следует осуществлять с 2 до 3 мес., после 3 месяцев первое введение вакцины не рекомендуется. Это ограничение связано с тем, что у детей старше 4—6 мес. в популяции нарастает частота инвагинации кишечника, поэтому при более позднем начале вакцинации выявлялся некоторый риск учащения случаев инвагинации в течение недели после первой прививки [12].

Эффективность курса вакцинации в отношении госпитализаций и неотложных обращений составила, по данным наблюдений, 100%, для амбулаторных обращений к врачу — 96% [11].

Внедрение массовой вакцинации в национальные программы привело к снижению заболеваемости РВИ не только у привитых, но и в других возрастных группах, т.е. был выявлен популяционный эффект вакцинации. Кроме того, снизилось внутрибольничное распространение данной инфекции [13]. По данным комитета по контролю заболеваний США, массовая иммунизация против ротавирусной инфекции в течение 2007—2011 гг. предотвратила более 176 000 госпитализаций, 242 000 визитов в отделение неотложной помощи и 1,1 млн посещений амбулаторных больных из-за острой диареи, в результате чего достигнута экономия 924 млн долл. за 4-летний период [14].

В 2014 г. вакцинация против ротавирусной инфекции была включена в национальный календарь прививок РФ (приказ МЗ РФ №125-н от 21.03.2014 г.) в раздел календаря прививок по эпидемическим показаниям для активной вакцинации детей [15]. Это дает возможность регионам вводить вакцинацию в своих региональных программах. До настоящего времени лишь в отдельных регионах страны начаты пилотные проекты по вакцинации детей против ротавирусной инфекции (Тюмень, Красноярск, Свердловская область, Краснодар, Москва, Московская область, Ярославль, Тверь, Смоленск). Одной из причин является недопонимание распространенности данной инфекции, а следовательно, возможного экономического бремени и эффекта при введении прививок [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая сказанное выше, целью данного исследования явилось: изучить значение ротавирусных гастроэнтеритов в структуре острых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет, получающих лечение амбулаторно, генетическое разнообразие ротавирусов и сравнить расходы, связанные с лечением острых ротавирусных и неротавирусных гастроэнтеритов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование. Включали детей младше 5 лет с клинической картиной острого гастроэнтерита, родители которых обратились в поликлинику или вызвали врача на дом.

Для постановки диагноза «острый гастроэнтерит» использованы следующие критерии: три или более эпизода жидкого стула в течение 24 часов и один или более эпизод рвоты.

На визите 1 проводился физикальный осмотр, сбор анамнеза и демографических данных, оценка степени тяжести заболевания, получение образца фекалий пациента объемом 1 мл или 1 г (если в этот день невозможно было забрать образец фекалий, то родителей пациента попросили принести образец фекалий в течение 7 дней от первых симптомов заболевания). Родителям выдавался опросник. Через 14 дней после визита 1 врач по телефону просил родителей пациента сообщить о том, какие ответы были записаны в опроснике.

Критерии включения:

- Возраст < 5 лет (<60 месяцев).
- Посещение поликлиники или вызов врача из поликлиники по поводу клинических симптомов нового эпизода острого гастроэнтерита: три или более эпизода жидкого стула в течение 24 ч и/или один или более эпизод обильной рвоты. Эти симптомы должны быть зарегистрированы в течение предшествующих 72 ч и длиться не более предшествующих 72 ч.
- Желание и способность родителей подписать информированное согласие и выполнять требования протокола.

Критерии невключения:

- Участие в другом клиническом исследовании.
- Персистирующая диарея (продолжительностью более 7 последовательных дней).
- В анамнезе вакцинация против ротавирусной инфекции.
- По мнению исследователя, невозможность для родителей выполнять требования протокола.
- Любая другая причина, по мнению исследователя, которая будет препятствовать выполнению протокола.
- Родители не способны понять информацию и подписать информированное согласие.

Образцы фекалий пациентов, обратившихся со случаями гастроэнтерита, собирались персоналом или родителями ребенка с поверхности пеленок или подгузников пациентов и отправлялись в центральную лабораторию, где они проверялись на наличие нуклеиновых кислот ротавирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Ротавирус-позитивные образцы фекалий были генотипированы с помощью метода ПЦР, а также в случае выявления редких генотипов была секвенирована геномная РНК для определения G— и P-серотипов ротавирусов. Ротавирусы классифицировались по G— и P-типам исходя из различий генетического кода двух внешних капсидных белков: VP7 и VP4 соответственно. Вирусную РНК извлекали из образцов фекалий путем осаждения в изопропанол с использованием комплекта реагентов «Рибо-преп» (компания «ИнтерЛабСер-

вис», Россия) и подвергали обратной транскрипции с использованием случайных праймеров для создания комплементарной РНК (кРНК) (при этом использовали комплект реагентов «Реверта-L» компании «ИнтерЛаб-Сервис», Россия). Комплементарная РНК использовалась в качестве образца для генотипирования генов VP7 и VP4 с использованием олигонуклеотидных праймеров и протоколов. Определение генотипа G[P] осуществлялось с помощью мультиплексного типоспецифического метода ПЦР в реальном времени с использованием технологии TaqMan (Подколзин А.Т., Фенске Е.Б., Абрамычева Н.Ю., Шипулин Г.А. и др. Надзор за ротавирусной инфекцией по данным госпитализации в отдельных городах РФ за 2005—2007 гг. *Инфекционные болезни*, 2008, 4: 28—31) и дополнительного определения генотипов G9, G12 и P[6]. Гены VP4 и VP7 анализировались с помощью прямого секвенирования в нетипированных образцах.

Информация о расходах родителей, членов семьи в связи с заболеванием была получена на основании опросника для родителей пациентов.

Статистическая обработка. Оценка клинической картины и тяжести течения острых ротавирусных и неротавирусных гастроэнтеритов у детей младше 5 лет с помощью шкал Vesikari и Clarke. Для описания и сравнения расходов, которые понесли родители пациентов, рассчитывали прямые и непрямые затраты: визит в поликлинику, дни нетрудоспособности родителей и т. д. Для сравнения средних в группах ротавирусных и неротавирусных гастроэнтеритов использовали t-критерий Стьюдента для 2 независимых групп, если показатели не имели нормального распределения (критерий Колмогорова — Смирнова), проводили непараметрический дисперсионный анализ на ранжированной выборке. Сравнение качественных показателей между группами осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2014 г. Научно-исследовательский институт детских инфекций явился организационно-методическим центром при проведении исследования роли ротавирусов в развитии острых гастроэнтеритов у детей раннего возраста на амбулаторном этапе оказания помощи. В исследование был включен 501 ребенок: мальчиков — 286 (57,1%), девочек — 215 (42,9%). Средний возраст пациентов составил $22,6 \pm 15,2$ месяцев. При изучении состояния здоровья оказалось, что у 50 детей (10,0%) отмечалась различная фоновая патология: у 17 (3,4%) — малые врожденные пороки развития сердца, у 12 (2,4%) — резидуальные поражения ЦНС, у 7 (1,4%) — аллергический дерматит, по 1 ребенку (0,2%) имели 2-стороннюю нейросенсорную тугоухость 4-й степени, пигментную крапивницу, железодефицитную анемию, врожденную диафрагмальную грыжу, у 3 (0,6%) была пиелозктазия, у 3 (0,6%) — постнатальная экзогенная белково-энергетическая недостаточность, у 4 (0,8%) детей второго года жизни — аденонидит. У 451 (90,0%) ребенка не было выявлено ни-

ТАБЛИЦА 1. Другие выявленные возбудители острого гастроэнтерита

| Выявленный возбудитель | Ротавирус (число детей) | | | | Всего обследовано | |
|--|-------------------------|-------|-----------|--------|-------------------|-------|
| | РВ+ (151) | | РВ- (336) | | (487) | |
| | N | % | N | % | N | % |
| Adenovirus grF | 0 | 0,00% | 15 | 4,46% | 15 | 3,02% |
| Adenovirus grF (31,98 Ct) | 1 | 0,67% | 0 | 0,00% | 1 | 0,21% |
| Adenovirus grF (33,33 Ct) | 1 | 0,67% | 0 | 0,00% | 1 | 0,21% |
| Adenovirus grF, Norovirus GII | 0 | 0,00% | 1 | 0,29% | 1 | 0,21% |
| Astrovirus | 0 | 0,00% | 5 | 1,48% | 5 | 1,03% |
| Astrovirus (Ct 13,61), Norovirus GII | 1 | 0,67% | 0 | 0,00% | 1 | 0,21% |
| Astrovirus (Ct 29,73) | 1 | 0,67% | 0 | 0,00% | 1 | 0,21% |
| Astrovirus, Norovirus GII | 0 | 0,00% | 1 | 0,29% | 1 | 0,21% |
| Campylobacter spp (thermophylic gr) | 0 | 0,00% | 9 | 2,70% | 9 | 1,84% |
| Norovirus GII | 1 | 0,67% | 33 | 9,82% | 34 | 6,98% |
| Norovirus GII (32,9Ct) | 0 | 0,00% | 1 | 0,29% | 1 | 0,21% |
| Norovirus GII (Ct 13,06) | 0 | 0,00% | 1 | 0,29% | 1 | 0,21% |
| Norovirus GII (Ct 18,5), Adenovirus grF (Ct 11,36) | 0 | 0,00% | 1 | 0,29% | 1 | 0,21% |
| Salmonella spp. | 0 | 0,00% | 3 | 0,89% | 3 | 0,62% |
| Shigella spp., Campylobacter spp (thermophylic gr) | 0 | 0,00% | 1 | 0,29% | 1 | 0,21% |
| Всего | 5 | 0,33% | 71 | 21,13% | 76 | 15,61 |

каких сопутствующих состояний, что свидетельствует о том, что фоновая патология не является фактором риска для развития острых гастроэнтеритов. Анализ вскармливания детей показал, что 118 (23,6%) детей находились на грудном вскармливании, в том числе, как показал дальнейший анализ, 35 детей из 151 с ротавирусным (23,2%) и 83 из группы с неротавирусным гастроэнтеритом (24,7%). Таким образом, при решении вопроса о вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции, важно учитывать, что ни отсутствие фоновой патологии, ни грудное вскармливание не снижают риска заболевания.

У всех детей в день обращения к врачу (не позднее 7 дней от появления первых симптомов) был взят анализ фекалий для выявления нуклеиновых кислот диарейных вирусов, результаты получены у 487 пациентов. Нуклеиновые кислоты ротавирусов выявлены у 151 пациента — 31,4% (95% ДИ: 26,9—35,3%). У пациентов как с подтвержденным ротавирусным гастроэнтеритом (РВ+), так и с гастроэнтеритами неротавирусной этиологии (РВ-) были выделены и другие возбудители (табл. 1). Из таблицы видно, что вторым по частоте этиологическим агентом являлись норовирусы — 36 случаев (7,4%), третьим — аденовирусы — 16 (3,3%). В то же время если оценивать долю ротавирусных гастроэнтеритов в структуре случаев с верифицированной этиологией, то она составила 151 из 227 (66,52%), что подтверждает ведущую роль ротавирусов у детей раннего возраста в структуре острых гастроэнтеритов, по

поводу которых происходит обращение к врачу на амбулаторном этапе.

Результат генотипирования ротавирусов (табл. 2) был получен для 148 из 151 образца (для образцов с достаточной вирусной нагрузкой). Отмечалось существенное преобладание G1P[8] — 34,5% и G4P[8] — 39,2% генотипов, что соответствует включенным в вакцину серотипам.

Для оценки различий клинических проявлений острых гастроэнтеритов ротавирусной и неротавирусной этиологии проведен сравнительный анализ тяжести те-

ТАБЛИЦА 2. Результат генотипирования ротавирусов (для образцов с достаточной вирусной нагрузкой)

| Результат генотипирования ротавирусов (148) | N | % |
|---|----|-------|
| G1P[8] | 51 | 34,46 |
| G2[P4] | 3 | 2,03 |
| G3P[8] | 9 | 6,08 |
| G4P[4] | 1 | 0,67 |
| G4P[8] | 58 | 39,19 |
| G9P[8] | 9 | 6,08 |
| GxP[8] | 17 | 1,49 |

ТАБЛИЦА 4. Усредненные баллы по шкале Весикари в группе пациентов с выявленными нуклеиновыми

кислотами ротавирусов и с другими гастроэнтеритами

| Ротавирус | N | Среднее | SD | SE | Min. | Max. | Median | 95% ДИ для среднего | | Критерий Стьюдента — Сатервайта |
|------------|-----|---------|------|-----|------|------|--------|---------------------|------|---------------------------------|
| | | | | | | | | Min. | Max. | |
| PВ+ | 151 | 11,38 | 2,23 | 0,2 | 5 | 16 | 120 | 11,0 | 11,7 | T = 9,86 P<0,0001 |
| PВ- | 336 | 8,97 | 3,04 | 0,2 | 2 | 18 | 9 | 8,7 | 9,3 | |
| Diff (1-2) | | 2,4 | 2,8 | 0,3 | | | | | | |

строэнтериты проведено при окончательном анализе полученных результатов.

Проведенный анализ показал, что расходы родителей пациентов с острым ротавирусным и неротавирусным гастроэнтеритом различались существенно по затратам на дорогу и оказание медицинской помощи, а также на лекарственные препараты. В среднем родители пациентов с острыми ротавирусными гастроэнтеритами потратили ($M \pm SD$) $2873,4 \pm 2276,4$ руб., что значительно выше расходов $2007,4 \pm 2150,4$ руб., понесенных родителями пациентов с неротавирусными гастроэнтеритами ($t = 3,965$; $p < 0,001$, с поправкой Сатервайта на неравенство дисперсий).

ВЫВОДЫ

1. Острые ротавирусные гастроэнтериты составляют 31,4% от числа всех обращений в поликлинику по поводу острых гастроэнтеритов у детей первых лет жизни

и 66,5% от числа этиологически расшифрованных гастроэнтеритов.

2. Развитие ротавирусных гастроэнтеритов характерно для всех детей, вне зависимости от типа вскармливания и наличия или отсутствия фоновых заболеваний.

3. Ротавирусные гастроэнтериты характеризуются большей тяжестью течения, чем вызванные другими возбудителями, и большими затратами родителей пациентов при лечении.

4. Генотипическая характеристика выделенных ротавирусов свидетельствует о преобладании G1P[8] — 34,5% и G4P[8] — 39,2%, входящих в состав вакцины РотаТек.

5. Внедрение плановой вакцинации детей первого года жизни позволит снизить более чем на треть число обращений в лечебные учреждения по поводу кишечных инфекций и снизит затраты, связанные с лечением этой патологии.



ЛИТЕРАТУРА

- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*, 2003 May, 9(5): 565-72.
- Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012 Jan, 12(1): 36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X. Epub 2011 Oct 25.
- Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D, Birmingham M, Glass RI. Global Mortality Associated with Rotavirus Disease among Children in 2004. *JID*, 2009, 200(Suppl 1): 9-15.
- Li L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Blac RE. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 2016, 388: 3027–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8).
- Ogilvie I, Khoury H, Khoury AE, Goetghebeur MIM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in central and eastern Europe Serotype distribution and burden of illness. *Human Vaccines*, 2011, May, 7(5): 523-533.
- Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2006 Jan, 25(1 Suppl): 7-11.
- Cortese MM, Parashar UD. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2009, February 6, 58(RR-2).
- Rotavirus vaccines WHO position paper — January 2013. *Weekly epidemiological record*, 2013 Feb 1, 88 (5): 49–64.
- О санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. 200 с.
- Подколзин А.Т., Петухов Д.Н., Веселова О.А. Публикация Референс центра по мониторингу возбудителей кишечных инфекций доступна на интернет странице центра Отчет РЦКИ: Данные о циркуляции ротавирусов группы А в РФ в зимний сезон 2011—2012 гг. www.epid-oki.ru.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РотаТек.
- Global advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 December 2013. Update on intussusception following rotavirus vaccine administration. *Weekly epidemiological record*, 2014, 89(7): 53–60.
- Zlomy M, Kofler S, Orth D, Wjrzner R, Heinz-Erian P, Streng A, Prelog M. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13: 112. www.biomedcentral.com/1471-2334/13/112.
- Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD. Sustained Decrease in Laboratory Detection of Rotavirus after Implementation of Routine Vaccination — United States, 2000–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2015 April 10, 64(13): 337-342.
- Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 г. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.
- Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Дубинина О.А., Шаруха Г.В., Курбатская М.А., Иванова Г.Н., Подколзин А.Т., Суглобова С.Н., Сенникова Н.П., Лылова Т.П., Куличенко М.П. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области. *Фарматека*, 2016, 11: 101-106.

10.21518/2079-701X-2017-4-79-80

В.В. НИКИФОРОВ, д.м.н., профессор, **М.З. ШАХМАРДАНОВ**, д.м.н., профессор, **С.В. БУРОВА**, к.м.н., **Ю.Н. ТОМИЛИН**, к.м.н.
 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ЭВОЛЮЦИЯ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ШИГЕЛЛЕЗОВ

В работе изложена эволюция этиотропного лечения больных шигеллезами. Указаны основные принципы терапии данной патологии. С учетом изменчивости возбудителя обосновано начало применения фторхинолонов с этиотропной целью в 90-х годах прошлого столетия. Показана динамика шигеллезной инфекции в Российской Федерации за последние 15 лет на фоне применения фторхинолонов.

Ключевые слова: шигеллезы, этиотропное лечение, фторхинолоны.

V.V. NIKIFOROV, MD, Prof., **M.Z. SHAKHMARDANOV**, MD, Prof.,
S.V. BUROVA, PhD in Medicine, **U.N. TOMILIN**, PhD in Medicine
 Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov, Moscow

EVOLUTION OF THE ETIOTROPIC TREATMENT OF SHIGELLOSIS

The article tells about the evolution of the etiotropic treatment of patients with shigellosis. The key principles of treatment of the disease are demonstrated. Taking into account the variability of the pathogen, the etiotropic use of fluoroquinolones in the 90s of the 20th century is substantiated. The dynamics of shigella infection in the Russian Federation over the past 15 years against a background of fluoroquinolones is highlighted.

Keywords: shigellosis, etiotropic treatment, fluoroquinolones.

В структуре инфекционной заболеваемости острые кишечные инфекции (ОКИ), к которым относится шигеллез, занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций. Повсеместная распространенность, всеобщая восприимчивость, возможность развития осложнений определяют актуальность вопросов эпидемиологии, диагностики, клинических проявлений и лечения шигеллезов.

В соответствии с эволюцией шигеллезов, а также накоплением новых знаний о патогенезе, клинических проявлениях данной инфекции, появлении новых фармацевтических средств менялись и методы лечения.

Еще в середине 30-х годов отечественными учеными были выдвинуты следующие терапевтические принципы:

- 1) уничтожение возбудителя и удаление его из кишечника больного;
- 2) нейтрализация токсинов;
- 3) предупреждение тяжелых поражений слизистой толстых кишок;
- 4) борьба с поражением вегетативной нервной системы и с его последствиями.

Указанные принципы используются до настоящего времени, что подтверждает их адекватность. Однако пути их реализации были примитивными, что было связано с ограниченными возможностями в лекарственных средствах.

В 50-х годах появление антибиотиков различных групп определило расширение возможностей этиотропной терапии. Наиболее эффективными были признаны

различные комбинации лекарств, основанные на их синергизме. Рациональными считались комбинации: левомицетин и стрептомицин, левомицетин и канамицин, левомицетин и препараты тетрациклинового ряда, стрептомицин и биомицин, стрептомицин и неомицин и т. д. [1]. Как и следовало ожидать, в скором времени наступила резистентность возбудителя к применяемым этиотропным препаратам.

В 70—80 гг. с этиотропной целью в лечении больных шигеллезами широко и эффективно используются нитрофураны (фуразолидон, эрцефурил) 8-оксихинолины (хлорхинольдол, интетрикс) [2].

В конце 80-х гг. XX в. произошло возрастание удельного веса *S. flexneri* 2a в этиологической структуре шигеллезов до 80%. Именно с *S. flexneri* 2a ассоциировались случаи тяжелого течения шигеллезов с развитием таких осложнений, как инфекционно-токсический шок, кишечное кровотечение, паралитическая кишечная непроходимость [3]. В период эпидемического неблагополучия по кишечным инфекциям летальность при тяжелом течении шигеллезов в России, по некоторым сведениям, достигала 10% [4, 5]. Проблема осложнилась сформировавшейся резистентностью возбудителя к большинству из применяемых ранее противобактериальных препаратов при указанной нозологии [6, 7]. Начались упорные поиски препарата, который бы отвечал основным принципам этиотропной терапии шигеллезов, а именно: 1) специфичности действия — препарат должен был при высокой эффективно-

сти воздействия на шигеллы оказывать минимальное влияние на представителей нормальной кишечной микрофлоры; 2) фармакологические факторы — препарат должен был максимально достигать и накапливаться в месте локализации патологического процесса при минимальном резорбтивном действии; 3) препарат мог бы вводиться в оптимальных дозах с оптимальной частотой и наиболее подходящим методом, предполагающим поддержание постоянной концентрации этиотропного вещества в очаге, достаточное для полного и быстрого уничтожения возбудителя.

В 1993—1998 гг. на клинической и лабораторной базах кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии РГМУ (ныне РНИМУ) им. Н.И. Пирогова и в сотрудничестве с лабораторией генетики и вирулентности микроорганизмов НИИ микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (зав. лабораторией — профессор В.М. Бондаренко) были проанализированы микробные карты клинических изолятов шигелл, изучены их факторы патогенности. Было обнаружено присутствие у штаммов шигелл, вызывавших тяжелое течение болезни дополнительной низкомолекулярной плазмиды 2кД, детерминирующей синтез белков инвазии возбудителя. В сыворотке крови 88% больных с тяжелым течением шигеллеза Флекснера уровень поступающих в кровотоки белков инвазии достоверно превышал аналогичный у больных со среднетяжелым и легким течением болезни. Анализ антибиотикочувствительности изолированных от больных штаммов шигелл показал наличие полирезистентности к многим ранее применявшимся в лечении шигеллезов препаратам. К ципрофлоксацину шигеллы проявляли чувствительность в 75% случаев, умеренную резистентность — в 25%.

Сотрудники кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии РГМУ им. Н.И. Пирогова одними из первых предложили в 1996 г. в качестве препарата выбора в лечении тяжелых форм шигеллезов ципрофлоксацин. Была показана высокая клиническая эффективность данного препарата, заключающаяся в сокращении сроков клинических проявлений болезни, отсутствии осложнений на фоне его приема, и санации организма от возбудителя [8]. Накопленный опыт применения ципрофлоксацина в лечении шигеллеза Флекснера был в 2000 г. изложен в методических рекомендациях, утвержденных МЗ РФ и принятых в качестве основополагающих в диагностике и лечении данного заболевания на территории РФ [9]. Результаты применения указанного препарата отразились на заболеваемости населения РФ шигеллезами следующим образом. Так, по официальным данным Роспотребнадзора, с 2000 г. заболеваемость шигеллезами стала неуклонно снижаться: в 2000 г. на 100 тыс. населения 123,5 случая, в 2015 г. — 6,86 случая [10], за первые

10 месяцев 2016 г. — 5,21 случая [11]. По данным ряда российских авторов, удельный вес шигеллезов в общей массе ОКИ в настоящее время составляет от 0,2 до 1,2% [12—14].

Таким образом, ципрофлоксацин показал не только высокую клиническую эффективность, но и «санирующее» действие на макроорганизм. Ведь отсутствие хронических бактерионосителей и сокращение сроков реконвалесцентного бактериовыделения при кишечных инфекциях снижает количество источников инфекции, а следовательно, ограничивает первое звено эпидемиологического процесса. Несмотря на более чем 20-летний опыт использования фторхинолонов в лечении шигеллезов, сведений о появлении резистентных к ним штаммов возбудителей нет, что сохраняет их значение как препаратов выбора.



ЛИТЕРАТУРА

1. Халфен Ш.С. Затяжные и хронические поносы (хроническая дизентерия). Баку: Изд-во «Азернешр»; 1947. 276 с.
2. Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Малеев В.В. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 1997, 4: 4-6.
3. Ющук Н.Д., Розенблюм А.Ю., Островский Н.Н., Ефремова Л.В. Клинико-лабораторная характеристика острой дизентерии Флекснера. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 1999, 1: 29-32.
4. Романенкова Н.И., Белькова Е.И., Исаева М.С., Додонова Н.И., Шестакова Т.И., Дубоусова А.П. и др. Биологическая характеристика штаммов *Shigella flexneri*, циркулировавших в Санкт-Петербурге в 1992—1994 гг. *Журн. микробиол.*, 1996, 6: 3-6.
5. Кожухова Е.А., Андреева Н.В., Беляева Т.В., Иващенко В.Д. Острые кишечные инфекции с летальным исходом у взрослых больных в Санкт-Петербурге: динамика этиологической структуры и характеристика течения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*, 2015, 22(2): 28-31.
6. Шувалова Е.П., Осипова Г.И., Кроткова М.Р. Актуальные вопросы дизентерии и дисбактериоза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 1997, 1: 44-47.
7. Шулдыаков А.А., Рамазанова К.Х. Особенности течения острой дизентерии на фоне хронического алкоголизма и оптимизация этиотропной терапии. *Инфекционные болезни*. 2004; 2 (4): 47-51.
8. Шахмарданов М.З., Лучшев В.И., Исаева Н.П., Бондаренко В.М. Лечение тяжелых форм дизентерии. *Клин. медицина*. 1997; (11): 69-71.
9. Шахмарданов М.З., Лучшев В.И., Корнилова И.И., Соколова Л.В., Онухова М.П. Шигеллез Флекснера (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации МЗ РФ. М: Изд-во «Гермес-МТК». 2000. 24 с.
10. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2015 г. Доступно с http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525.
11. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — октябрь 2016 г. Доступно с http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7399.
12. Бобровицкая А.И., Беломерия Т.А., Данилюк А.Н., Думчева Т.Ю., Ткаченко И.М., Захарова Л.А. и др. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы. *Актуальная инфектология*, 2014, 1(2): 21-27.
13. Копачевская К.А., Заварцева Л.И., Молочный В.П. Клинико-этиологическая характеристика острых кишечных инфекций у детей раннего возраста г. Хабаровска. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2016, 3: 41-44.
14. Алехина А.В., Юнусова В.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций по данным реанимационного отделения ГУЗ СО «СГКБ №2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 2016, 6(5): 624.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ И МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ИБС

В статье обсуждается проблема коморбидного течения ХОБЛ и ИБС, определение маркеров воспаления и прогностических индексов BODE, DOSE и ADO. Целью данного исследования явилось изучение влияния вакцинации ПКВ13 на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС, а также взаимосвязь с прогностическими индексами. Материалы и методы: в исследование были включены 36 пациентов мужского пола с ХОБЛ и 36 пациентов с ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией II—III ФК, проходившие лечение в областной клинической больнице №4 г. Челябинска в 2015—2016 гг. Выводы: 1. Пациенты с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС имеют статистически значимые клинические и функциональные нарушения, проявляемые увеличением степени одышки и снижением ОФВ1. 2. У больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС на фоне коморбидной патологии уровни показателей системного воспаления — С-реактивного белка, фибриногена и прокальцитонина более выражены, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. 3. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии. 4. Прогностические индексы BODE, DOSE и ADO имеют однонаправленную динамику к снижению под влиянием вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной. 5. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Ключевые слова: ХОБЛ, ИБС, вакцинопрофилактика, маркеры системного воспаления, прогностические индексы.

G.L. IGNATOVA, MD, Prof., V.N. ANTONOV, PhD in Medicine
South Ural State Medical University, MoH RF, Chelyabinsk

PROGNOSTIC INDICES AND MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH COPD AND CAD

The article discusses the problem of COPD combined with CAD, determination of inflammatory markers and the prognostic BODE, DOSE and ADO indices. The aim of the study was to evaluate the effect of PCV13 immunization on clinical and functional manifestations of systemic inflammation in patients with COPD and CAD, as well as the relationship with the prognostic markers. Material and methods: The study included 36 male patients with COPD and 36 patients with COPD and CAD, FC II-III stable angina who were treated at Regional Clinical Hospital _4 in Chelyabinsk during the period 2015--2016. Conclusions: 1. Patients with COPD combined with CAD had statistically significant clinical and functional disorders manifested by an increase in the degree of dyspnea and reduction in FEV1. 2. In patients with COPD concomitant with CAD, against the background of the comorbidities, the levels of systemic inflammation markers — C-reactive protein, fibrinogen and procalcitonin — were more overt than in patients only with COPD. 3. Monitoring changes in procalcitonin levels could be used as an additional highly informative method for estimating the probability of the presence of bacterial inflammation and effectiveness of therapy. 4. The prognostic BODE, DOSE and ADO indices tend to decrease unidirectionally under the impact of vaccination with pneumococcal conjugate vaccine. 5. PCV13 can reduce the level of systemic inflammation within 1 year after its application.

Keywords: COPD, CAD, vaccine prophylaxis, markers of systemic inflammation, prognostic indexes.

Обсуждение проблем коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в отечественной и зарубежной печати в последнее время является едва ли не главной темой [1—5]. Это обусловлено множеством причин. Во-первых, и ХОБЛ, и ИБС являются социально значимыми заболеваниями, формируя значительный пул пациентов. ИБС диагностируют более чем у одной трети пациентов с инструментально и клинически подтвержденной ХОБЛ, а распространенность ИБС

возрастает по мере увеличения тяжести ХОБЛ, достигая 60% при выраженной бронхиальной обструкции, и значительно повышается с возрастом [1]. В 2014 г. были опубликованы данные международного эпидемиологического исследования, посвященного изучению актуальной ситуации с хроническими заболеваниями органов дыхания в России GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями). При проведении спирометрического исследования диагноз ХОБЛ был поставлен 21,8% респон-

ТАБЛИЦА 1. *Возрастной состав и структура пациентов с ХОБЛ*

| Степень тяжести ХОБЛ по GOLD 2016 | Группа 1, n | Группа 2, n | Средний возраст, М ± м |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------------------------|
| GOLD II | 1 | 2 | 63,52 ± 4,19 |
| GOLD III | 24 | 22 | 63,22 ± 3,91 |
| GOLD IV | 11 | 12 | 63,75 ± 5,75 |
| Всего | 36 | 36 | 63,49 ± 4,61 |

дентов. Экстраполируя эти данные на общую популяцию, можно предположить, что доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составила бы 15,3% населения России, или 21 986 100 человек. Полученный результат более чем в 9,3 раза больше официальных статистических данных (2 355 275,6 человек) [6].

Во-вторых, ХОБЛ и ИБС являются классическим примером коморбидности, имея общие этиологические и патогенетические механизмы формирования [5]. Высокая коморбидность ХОБЛ и ССЗ делает актуальным углубленное изучение особенностей сочетанной кардиопульмональной патологии [4]. Как известно, ХОБЛ имеет как легочные, так и экстрапульмональные проявления [4]. Первые, как правило, связаны с хроническим ограничением скорости воздушного потока и наиболее выражены в функциональных показателях нарушения респираторной функции. При этом известно, что снижение ОФВ1 на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий — на 20% [7, 8]. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, атеросклероз с формированием ИБС, развитие системного воспаления [5]. К биомаркерам системного воспаления, которые обычно используются для мониторинга заболевания у пациентов с ХОБЛ, относятся С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и лейкоциты [9]. Повышенный уровень в крови любого из них или их совокупности может быть связан с риском развития сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ, прежде всего сердечно-сосудистых осложнений [5].

В-третьих, высокая распространенность ХОБЛ и ИБС увеличивает экономические потери, как прямые, так и косвенные. По данным Крысанова И.С. (2014), экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) составляет 61,6 млрд руб. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77% приходится на госпитализацию, 21% на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% на скорую медицинскую помощь. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [12]. Большую часть этих обострений можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики. Данные ВОЗ по разным странам убедительно показывают, что специфическая вакцинопрофилактика является наиболее доступным и экономичным способом влияния на заболеваемость [13].

С целью оценки терапевтической тактики ведения пациентов с ХОБЛ и прогноза заболевания более 10 лет используются индексы BODE, DOSE и ADO. Прежде всего, это связано с внелегочными эффектами ХОБЛ и имеет важное клиническое и прогностическое значение [13]. Оценка состояния больных с помощью шкал позволяет лучше, чем только по функциональным показателям (ОФВ1, мИТ), прогнозировать риск летальности у таких больных, в т. ч. и риск летальности от респираторных причин [14].

Целью данного исследования явилось изучение влияния вакцинации ПКВ13 на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС, а также взаимосвязь с прогностическими индексами BODE, DOSE, ADO.

ТАБЛИЦА 2. *Возрастной состав и структура пациентов с ИБС*

| Функциональный класс стенокардии | Число пациентов, n | Средний возраст, М ± м |
|----------------------------------|--------------------|------------------------|
| ФК I | 2 | 63,92 ± 4,29 |
| ФК II | 6 | 63,62 ± 4,17 |
| ФК III | 28 | 63,85 ± 4,75 |
| Всего | 36 | 63,795 ± 4,40 |

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 36 пациентов мужского пола с ХОБЛ и 36 пациентов с ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией II—III ФК, проходившие лечение в областной клинической больнице №4 г. Челябинска в 2015—2016 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2016 г. [13]. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [15—17]. ФК стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.). Критерием включения было наличие минимум одного обострения ХОБЛ за последний год наблюдения.

Структура пациентов представлена в *таблицах 1 и 2*. Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование, которое включало клиническую оценку; жалобы; данные анамнеза; физикальное, лабораторное и инструментальные исследования. Проведена ФВД-спирография на аппарате Microlab (Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreen Body (Jaeger, Германия). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council Scale — MRC; C.Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4. Проанализировано количество обострений ХОБЛ, госпитализаций в стационар и число случаев развития пневмоний. Проведен 6-минутный тест, проанализирована частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной

формуле: $ИМТ = \text{масса тела в килограммах} / (\text{рост в метрах})^2$. Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO. Исследованы маркеры воспаления — уровень С-реактивного белка (норма лаборатории 0—5 мг/л), фибриногена (норма 2,0—4,0 г/л), прокальцитонина (норма до 0,15 нг/мл). Лабораторные исследования проводились в сертифицированной лаборатории INVITRO.

После подтверждения диагноза ХОБЛ и ИБС больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 36) — пациенты с ХОБЛ, 2-я группа (n = 36) — с ХОБЛ и ИБС. Группы однородны по возрасту и числу пациентов. В контрольную группу вошли 15 мужчин без подтвержденного диагноза ХОБЛ, без анамнестических и физикальных данных ИБС.

Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13). Контроль показателей производился исходно и спустя 1 год после вакцинации.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows 13. Использовался t-тест с неравными дисперсиями треххвостовой [15]. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К. Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ХОБЛ воспаление не ограничивается тканью бронхов и легких, его признаки обнаруживаются также и в системном кровотоке [9]. Основные исследования в этой области сообщают о подъеме концентрации С-реактивного белка, фибриногена и альфа-фактора некроза опухоли (ФНО), а также более высоком числе лейкоцитов в крови больных ХОБЛ по сравнению с контрольными пациентами. При этом практически нет данных о маркерах воспаления при коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях, хотя подчеркивается общность воспалительного генеза обеих заболеваний [11]. Так же в доступной литературе недостаточно информации о влиянии вакцинопрофилактики на маркеры воспаления как при изолированной ХОБЛ, так и при сочетанной патологии. В предыдущих исследованиях нами была доказана эффективность вакцинации конъюгированной вакциной ПКВ13, в частности ее влияние на клинические функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ и ИБС [5]. Следующим этапом была поставлена цель проанализировать дина-

мику изменения маркеров бронхиального и системного воспаления у больных с ХОБЛ и ИБС.

Как видно из представленных данных в *таблицах 1 и 2*, различий в группах не было, пациенты однородны по возрасту и основным параметрам. В структуре преобладали больные с более тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ — 63% с GOLD III и 31% с GOLD IV. Среди пациентов с ИБС преимущественно наблюдался III ФК стенокардии — 77%. При сопоставлении пациентов в группах отмечалось, что более тяжелым степеням тяжести ХОБЛ соответствуют более выраженные ФК стенокардии.

Фактом наличия системного воспаления является повышение уровней основных маркеров — С-реактивного белка и фибриногена [11]. Основным маркером инфекционного генеза данного воспаления может служить определение прокальцитонина. В *таблице 3* представлены данные по динамике этих показателей исходно и через один год наблюдения после вакцинации.

Исходно в обеих группах отмечается повышение уровней маркеров воспаления, что доказывает факт наличия системного воспаления у этих больных. Причем в группе с сочетанием ХОБЛ и ИБС их уровень оказался больше, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ, хотя и не статистически достоверно. Спустя год после вакцинации ПКВ13 различия становятся еще более значимыми. При этом у больных с ХОБЛ и ИБС наблюдается статистически достоверное снижение уровней маркеров воспаления ($p < 0,05$). Все три изучаемых маркера являются достаточно чувствительными показателями [11] системного воспаления, однако также известно, что прокальцитонин (PCT) является более специфичным маркером бактериальной инфекции, чем С-реактивный белок (CRP) [18]. В связи с этим контроль динамики уровня PCT может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии, хотя определение уровней CRP и фибриногена на практике более доступны.

Основными клиническими проявлениями бронхиального воспаления, по данным большинства авторов [4], является степень одышки, нестабильность бронхиального дерева в виде увеличения количества обострений ХОБЛ и числа госпитализаций. Проявлением взаимосвязи бронхиального и системного воспаления может явиться развитие пневмоний на фоне обострения ХОБЛ. Нами были изучены данные показа-

ТАБЛИЦА 3. Динамика основных маркеров воспаления

| Группы пациентов | n | С-реактивный белок, мг/л | | Фибриноген, г/л | | Прокальцитонин, нг/мл | | Достоверность |
|-----------------------|----|--------------------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------------|-------------|----------------------------|
| | | Исходно | Через 1 год | Исходно | Через 1 год | Исходно | Через 1 год | |
| Группа 1 (ХОБЛ) | 36 | 6,33 ± 2,37 | 5,66 ± 1,50 | 4,47 ± 0,86 | 4,22 ± 0,90 | 0,20 ± 0,11 | 0,19 ± 0,10 | |
| Группа 2 (ХОБЛ + ИБС) | 36 | 7,47 ± 2,30 | 6,63 ± 2,68* | 5,72 ± 1,29 | 4,61 ± 0,89* | 0,25 ± 0,18 | 0,21 ± 0,12 | p1-2 < 0,05 p3-4 < 0,05 |
| Контрольная группа | 15 | 1,12 ± 0,11 | 1,23 ± 0,10 | 2,2 ± 0,13 | 2,2 ± 0,10 | 0,02 ± 0,01 | 0,02 ± 0,01 | |
| Достоверность | | p1-2 < 0,05 | p1-2 < 0,05 | p1-2 < 0,05 | | | | |

* $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 4. Показатели степени одышки и ОФВ1

| Группы пациентов | n | Степень одышки по MRC, баллы | | ОФВ1, % | | Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ | | Достоверность |
|---------------------|----|------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------------|--------------|---------------|
| | | Исходно | Через 1 год | Исходно | Через 1 год | Исходно | Через 1 год | |
| Группа 1 (ХОБЛ) | 36 | 3,30 ± 0,61 | 2,05 ± 0,62* | 46,16 ± 4,39 | 46,5 ± 4,19 | 51,86 ± 4,19 | 51,89 ± 2,2 | *p1-2 < 0,05 |
| Группа 2 (ХОБЛ+ИБС) | 36 | 3,53 ± 0,55 | 1,75 ± 0,62* | 38,94 ± 5,23** | 39,53 ± 4,19** | 50,47 ± 3,89 | 51,12 ± 3,34 | *p < 0,05 |
| Контрольная группа | 15 | 0,34 ± 0,12 | 0,35 ± 0,14 | 78,53 ± 3,14 | 78,68 ± 3,17 | 82,74 ± 4,24 | 82,68 ± 5,11 | |
| Достоверность | | | | **p1-2 < 0,05 | **p1-2 < 0,05 | | | |

*p < 0,05. **p < 0,05.

тели. Динамика ОФВ1 и степени одышки по MRC представлены в таблице 4.

Как видно из представленных результатов в таблице 4, степень одышки, оцененная в баллах по шкале MRC, имеет статистически значимую тенденцию к уменьшению в обеих группах, причем у пациентов ХОБЛ и ИБС более выраженную ($p < 0,05$). Одышка у больных с сочетанной патологией имеет сложный генез и зависит как от проявлений сердечной недостаточности, так и степени бронхиальной обструкции.

Степень бронхиальной обструкции, определенная при проведении исследования функции внешнего дыхания, была достоверно ниже в группе пациентов с коморбидной патологией. Достоверной динамики через год наблюдения после проведенной вакцинации отмечено не было. Одним из основных показателей эффективности вакцинации было уменьшение количества пневмоний на фоне течения ХОБЛ. В течение первого года наблюдения после вакцинации отмечалось снижение числа случаев в 6 раз — 2 эпизода против 12 исходно в группе с изолированной ХОБЛ и 2 пневмонии против 15 в группе ХОБЛ и ИБС.

Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70% наблюдавшихся пациентов на момент обращения. У больных с изолированной ХОБЛ у 50% отмечалось более 1-го обострения, во второй группе этот показатель составил 65%. У пациентов, вакцинированных ПКВ13, через год наблюдения отмечается снижение числа обострений практически в 9 раз — с 54 до 6 случаев в группе с ХОБЛ, и с 68 до 7 в подгруппе с ХОБЛ и ИБС. При анализе структуры обращений 95% трактовались как неинфекционные обострения.

В 7,4 раза снизилось количество госпитализаций в группе пациентов с ХОБЛ и в 7,75 раза в группе с ХОБЛ и ИБС. В ана-

лиз случаев стационарного лечения включались случаи только обострений ХОБЛ, без учета эпизодов нестабильной стенокардии.

Составляющие прогностических индексов BODE, DOSE, ADO были подробно нами описаны в предыдущих публикациях [19]. Основные результаты представлены в таблице 6.

В обеих группах пациентов, вакцинированных ПКВ13, индексы имели статистически значимое уменьшение через год. При этом в группе ХОБЛ и ИБС динамика имела более выраженные значения: BODE — 113 против 89%, DOSE — 211 и 166% соответственно, ADO — 82% у пациентов с ХОБЛ, 53% в группе ХОБЛ + ИБС. В контрольной группе значение индексов было минимально и не имело динамики со временем. Такую же тенденцию имела динамика маркеров системного воспаления. Можно сделать вывод, что и те и другие показатели имеют однонаправленную динамику к снижению под влиянием вакцинации ПКВ13. Использование прогностических оценочных индексов рекомендованы документами GOLD как инструмент контроля эффективности проводимой терапии. Однако до сих пор нет однозначного подхода к интерпретации данных индексов. Указывается на несовершенство совокупности критериев, входящих в интегральную оценку и необходимость дальнейшего изучения и совершенствования. В то же время ряд авторов подчеркивают, что значение индексов повышается при наличии сопутствующей патологии, в частности при наличии болезней сердца, анемии, тахикардии в покое, гиперкапнии и гипоксемии, и как значимый ответ на бронходилататоры [19]. Таким образом, комплексная оценка прогноза течения заболевания, включающая индексы BODE, DOSE, ADO и динамику показателей системного воспаления, позволит

ТАБЛИЦА 5. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний

| Группы пациентов | n | Кол-во обострений ХОБЛ в год | | Кол-во госпитализаций | | Кол-во пневмоний | | Достоверность |
|------------------|----|------------------------------|-------------|-----------------------|-------------|------------------|-------------|---------------|
| | | Исходно | Через 1 год | Исходно | Через 1 год | Исходно | Через 1 год | |
| Группа 1 | 36 | 54 | 6* | 52 | 7* | 12 | 2* | *p < 0,05 |
| Группа 2 | 36 | 68 | 7* | 62 | 8* | 15 | 2* | *p < 0,05 |

*p < 0,05..

ТАБЛИЦА 6. Динамика прогностических индексов

| Индекс | ХОБЛ | Исходно ХОБЛ+ ИБС | Контрольная группа | ХОБЛ | 1 год ХОБЛ+ ИБС | Контроль ная группа | досто- вер- ность |
|--------|-------------|-------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| BODE | 4,54 ± 1,02 | 5,72 ± 0,94 | 1,11 ± 0,21 | 2,4 ± 1,01* | 2,68 ± 0,96* | 1,09 ± 0,16 | *p1-4 < 0,05 p2-5 < 0,05 |
| DOSE | 3,73 ± 0,95 | 4,27 ± 0,87 | 0,80 ± 0,10 | 1,40 ± 0,67* | 1,37 ± 0,89* | 0,8 ± 0,09 | p1-4 < 0,05 p2-5 < 0,05 |
| ADO | 4,71 ± 1,01 | 6,51 ± 1,10 | 0,90 ± 0,06 | 3,06 ± 0,96 | 3,56 ± 0,87 | 0,9 ± 0,06 | |

*p < 0,05.

более точно подходить к подбору и оценке терапии у пациентов с ХОБЛ и ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС имеют статистически значимые клинические и функциональные нарушения, проявляемые увеличением степени одышки и снижением ОФВ1.
2. У больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС на фоне коморбидной патологии уровни показателей системного воспаления — С-реактивного белка, фибриногена и прокальци-

тонина более выражены, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ.

3. Контроль динамики уровня прокальцитонина может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки вероятности наличия бактериального воспаления и эффективности проводимой терапии.
4. Прогностические индексы BODE, DOSE и ADO имеют однонаправленную динамику к снижению под влиянием вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной.
5. Вакцинация ПКВ13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Дедова В.О. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Вопросы рациональной терапии*. <http://therapia.ua/therapia/2015-/2-95>.
2. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *РМЖ*, 2014, 5: 389.
3. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. *РМЖ*, 2014, 11: 811.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *РМЖ*, 2008, 2: 58.
5. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*, 2013, 4(147): 12-17.
6. Чучалин А.Г., Халтаев Н., Антонов Н.В. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. <http://medi.ru/doc/60n0018.htm>.
7. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(1): 8-11.
8. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*, 2005, 127: 1952-1959.
9. John R. Hurst. Роль бронхиального и системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. <https://medi.ru/info/3914/>
10. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004, 59: 574-580.
11. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериго Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*, 2014, 1(85). <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения: 13.01.2017).
12. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*, 2014, 2: 51-56.
13. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p.
14. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350: 1005-1012.
15. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(7): 2092-2197.
16. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1334-81.
17. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008, 7(6), Приложение 4. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/
18. Зубарев А. Прокальцитонин — новый маркер для диагностики тяжелой инфекции (обзор). URL: <http://criticare.chat.ru/004.html> (дата обращения: 13.01.2017).
19. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*, 2016, 4: 473-480.

10.21518/2079-701X-2017-4-86-92

Е.А. ТКАЧЕНКО, д.м.н., профессор, **А.А. ИШМУХАМЕТОВ**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор,
Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности).

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, этиология, история изучения.

E.A. TKACHENKO, MD, Prof., **A.A. ISHMUKHAMEV**, MD, Prof., corresponding member of RAS
Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunological Products
HISTORY OF THE STUDY OF HEMORRHAGIC FEVER ETIOLOGY WITH RENAL SYNDROME

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute viral disease of zoonotic nature, characterized by systemic lesions of small vessels, hemorrhagic diathesis, hemodynamic disorders and a peculiar renal disease (interstitial nephritis with acute renal failure).

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, etiology, history of the study.

Первое в России описание клинических характеристик ГЛПС было сделано в 1935 г. В.А. Тарганской на основании результатов обследования трех больных, госпитализированных в 1934 г. в клинику Дальневосточного медицинского института в г. Хабаровске с необычным по клиническому проявлению острым нефритом [1]. Так что первоначально ГЛПС вошла в научную литературу под названием своеобразного варианта острого нефрита, необычное течение которого и послужило поводом к описанию особенностей его клинической картины. Осознание того, что это новая болезнь, пришло вскоре, когда стали чаще наблюдать случаи подобного заболевания, именовавшегося некоторое время «инфекционным нефрозо-нефритом», «болезнью Чурилова», а с 1936 г. — «геморрагическим нефрозо-нефритом» (ГНН).

Среди советских ученых и врачей довольно длительное время сохранялось представление о распространении этого заболевания только на Дальнем Востоке России, поскольку все описания его в те годы были основаны исключительно на случаях, наблюдавшихся в Хабаровском и Приморском краях, а также в Амурской области. Именно на Дальний Восток для изучения нового заболевания были направлены Наркомздравом СССР три научные экспедиции: в 1937 г. под руководством профессора В.И. Терских, в 1938 г. под руководством профессора С.И. Тарасова и в 1939 г. под руководством профессора И.И. Рогозина, а также в 1940 г. — экспедиция Всесоюзного института экспе-

риментальной медицины им. А.М. Горького (ВИЭМ) во главе с профессором А.А. Смородинцевым. В составе экспедиций Наркомздрава СССР и ВИЭМ принимали участие вирусологи А.А. Смородинцев, В.Д. Неустроев; лептоспирологи С.И. Тарасов и В.И. Терских; эпидемиологи И.И. Рогозин, В.А. Эскин, М.Д. Каширин, а также клиницисты А.В. Чурилов, А.И. Резников, М.И. Дунаевский, И.А. Миллер, С.П. Ирлин, Л.И. Казбинцев, Г.М. Цыганков, Э.А. Гальперин, Ю.С. Сергеева, С.С. Ротенбург. В этот период (вторая половина 30-х и начало 40-х годов) появились систематизированные описания клинической картины, патофизиологии, патоморфологии, клинико-лабораторной диагностики, экспериментальные материалы по этиологии ГНН на Дальнем Востоке [2—5].

После войны в 1945 г. стало известно, что по другую сторону дальневосточной границы, в Северной Маньчжурии, японские военные врачи в тридцатых годах также выявляли как среди японских военнослужащих, так и среди гражданского населения заболевание, которое характеризовалось идентичными клиническими и эпидемиологическими признаками, схожими с теми, что наблюдали советские специалисты при ГНН на Дальнем Востоке СССР. Впервые болезнь была зарегистрирована в 1935 г. среди солдат кавалерийского эскадрона, дислоцированного около поселка Сонго (южнее г. Благовещенска), откуда и произошло одно из японских названий этой болезни — «лихо-

радка Сонго». Более широкое распространение получило название «эпидемическая геморрагическая лихорадка». Первое описание случаев заболевания в Маньчжурии было сделано М. Kitano в 1940 г. [6].

Как было уже сказано выше, долгое время ГНН рассматривался как заболевание, присущее Дальнему Востоку, и никто не предполагал, что это заболевание является представителем большой группы широко распространенных остролихорадочных заболеваний.

Так, в 1949—1950 гг. для изучения своеобразного заболевания в Ярославской области, случаи которого под названием «ярославская лихорадка» регистрировались местными врачами с 1943 г., была направлена экспедиция Института неврологии АМН СССР под руководством М.П. Чумакова и А.А. Авакяна при участии Н.А. Успенского, А.Д. Лебедева, П.С. Козырева. В результате совместных исследований с клиницистами Ярославского медицинского института (А.И. Резников) было сделано заключение о клиническом сходстве заболевания людей в Ярославской области с дальневосточным нефрозо-нефритом [7]. Чуть позже подобное заключение было сделано и в отношении слу-

Первоначально ГЛПС вошла в научную литературу под названием своеобразного варианта острого нефрита, необычное течение которого и послужило поводом к описанию особенностей его клинической картины. Осознание того, что это новая болезнь, пришло вскоре, когда стали чаще наблюдать случаи подобного заболевания, именовавшегося некоторое время «инфекционным нефрозо-нефритом», «болезнью Чурилова», а с 1936 г. — «геморрагическим нефрозо-нефритом» (ГНН)

чаев заболевания людей в Калининской области [8]. Тем самым впервые был установлен эпидемиологически важный факт того, что эндемические очаги ГНН находятся не только на Азиатском континенте, но могут встречаться и в Европе. Однако название «геморрагический нефрозо-нефрит», по мнению М.П. Чумакова и клиницистов Е.В. Лещинской и А.И. Резникова, не совсем правильно отражало сущность описываемого заболевания, поскольку «учитывая общетоксические симптомы и поражение сосудистой системы всего организма, которые и определяют течение заболевания, нельзя фиксировать внимание только на поражении почек. Кроме того, клиническая картина и анатомические изменения при почечном страдании не укладываются в рамки нефрозо-нефрита». Исходя из этого, авторы считали более правильным название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», которое впервые было публично предложено М.П. Чумаковым на заседании научной сессии АМН СССР в сентябре 1954 г. в Ташкенте [9]. Тем не менее новое название ГЛПС не сразу было принято специалистами, особенно на Дальнем Востоке, и даже спустя более 20

лет в отечественной литературе нередко встречалось первоначальное название болезни «геморрагический нефрозо-нефрит».

Впервые по-настоящему серьезное внимание мировой общественности к заболеванию типа ГНН было обращено во время войны в Корее, где с 1951 г. по 1954 г. болезнь под названием «корейская геморрагическая лихорадка» поразила около 2,5 тыс. американских, канадских и других военнослужащих из состава экспедиционного корпуса ООН, размещенного в демилитаризованной зоне Корейского полуострова [10, 11]. Клинические и эпидемиологические характеристики заболевания в Корее были идентичными тем, что ранее наблюдали советские специалисты при ГНН.

В 50-е годы значительно увеличился научный интерес к проблеме заболевания типа ГНН, включая вопросы ее нозоареала. В результате анализа литературных источников удалось получить данные, свидетельствующие о том, что первые случаи заболевания в Западной Европе, сходного по клинике с нефрозо-нефритом на Дальнем Востоке, были отмечены в Швеции в 1933 г. под названием «скандинавская эпидемическая нефропатия» [12, 13]. Несколько позже, в 1942 г., вспышки заболевания скандинавской эпидемической нефропатией были выявлены среди немецких и финских войск в Финляндии [14], а в 1948 г. — в Норвегии [15].

В 50-х годах, когда стало проводиться широкое ознакомление врачей с диагностикой ГНН, сходные по клинике заболевания начали идентифицировать, помимо уже упомянутой выше Ярославской области, и на других административных территориях европейской части СССР, используя при этом для обозначения болезни терминологию, обусловленную, как правило, территориальной приуроченностью случаев заболевания: с 1950 г. — на Урале и Приуралье (Свердловская, Пермская, Челябинская области, Башкирская и Удмуртская АССР); с 1953 г. — в Среднем Поволжье (Ульяновская, Куйбышевская области, Марийская и Татарская АССР); с 1953 г. — в Калининской и Рязанской областях; Мурманской — с 1954 г., Владимирской — с 1958 г., в Костромской и Московской — с 1959 г., Калужской и Новгородской — с 1960 г. В Минской и Могилевской областях Белоруссии случаи заболевания отмечены в 1952 г., в Молдавии — с 1946 г., на юго-западе Украины и в Закарпатье — с 1948 г. [16, 17].

С 1951 г. случаи заболевания типа ГНН начали регистрировать в странах Восточной Европы: под названием «эпидемическая нефропатия» в Румынии и Югославии [18, 19], «острый нефрит» — в Дании [20], ГНН — в Венгрии и Чехословакии [21, 22] и ГЛПС — в Болгарии [23]. В 1958 г. появилась информация о выявлении случаев заболевания типа ГНН под названием «эпидемическая геморрагическая лихорадка» в Японии [24].

Следует отметить тот факт, что данные ретроспективного анализа случаев заболевания в 1930 г. в Тульской области свидетельствуют о том, что наиболее давней инфекцией типа ГЛПС, обнаруженной как в России, так и других странах, является «тульская лихо-

радка». За период с 1930 по 1934 г. в Тульской области было зарегистрировано 915 случаев «тульской лихорадки», из них 5 с летальным исходом. Подробное описание этой вспышки, включая особенности клинического течения болезни, было представлено В.И. Терских в 1936 г. [25]. Долгое время это заболевание рассматривали либо как своеобразное заболевание, близкое к лептоспирозу, либо как риккетсиоз, и только в 1958—1959 гг. при изучении крупной вспышки (850 случаев) в Тульской области Е.В. Лещинской, М.П. Чумаковым, И.И. Гец, Ю.А. Мясниковым, В.П. Лейкеманом, А.К. Янковским и др. были получены бесспорные данные, свидетельствующие о том, что в клинико-патологическом отношении тульская лихорадка вполне соответствует дальневосточному геморрагическому нефрозо-нефриту [26].

Несмотря на некоторые клинические особенности геморрагического нефрозо-нефрита, эпидемического гломерулонефрита, эпидемической и корейской, тульской, ярославской, калининской, уральской и закарпатской геморрагических лихорадок, а также скандинавской эпидемической нефропатии была очевидна их несомненная близость. Для того чтобы устранить употребление многочисленных названий-синонимов, использовавшихся разными авторами, в 1982 г. на рабочем совещании ВОЗ в Токио предложенное М.П. Чумаковым название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» было рекомендовано для использования во всех странах [27].

Одной из главных задач, поставленных перед экспедициями Наркомздрава в 1938—1939 гг., была расшифровка этиологии ГЛПС на Дальнем Востоке СССР. Однако работы в этом направлении не привели к каким-либо положительным результатам.

Специалисты-лептоспирологи С.И. Тарасов (1938 г.) и В.И. Терских (1939 г.), основываясь на известном сходстве клинических проявлений ГЛПС с безжелтушными формами лептоспирозов человека, проделали весьма большую работу по бактериологическому и серологическому обследованию крови и мочи больных в разных стадиях заболевания. Эта работа привела их к выводу, что ГЛПС не вызвана лептоспирами известных к тому времени типов.

Руководимая А.А. Смородинцевым группа микробиологов отдела вирусов ВИЭМ совместно с местными специалистами (К.А. Кохреидзе, А.К. Шубладзе, В.Д. Соловьёв), не смогла обнаружить каких-либо специфичных для ГЛПС аэробных или анаэробных микроорганизмов в крови и моче больных, а также во внутренних органах погибших на 4—12 дни болезни в период вспышек этого заболевания в 1939—1940 гг. [5, 28, 29]. Эти работы опровергли предположение А.И. Резникова о диплококковой природе возбудителя изучаемого заболевания. Отрицательные результаты были получены при исследовании материалов от больных и погибших людей на присутствие возбудителей из группы риккетсиозов. Морские свинки оказались, по наблюдениям С.И. Тарасова, В.И. Терских, В.Д. Соловьёва и А.К. Шубладзе, невосприимчивыми к инокуляциям крови и мочи лихорадящих больных, а также суспен-

зией органов погибших от ГЛПС больных. Отрицательными оказались и все попытки установить возможную инфекционную природу ГЛПС при заражении белых мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов аналогичными материалами. В.Д. Соловьёв и А.К. Шубладзе в 1939 г. провели наблюдения над 5 обезьянами (макака-резус), полученными из питомника Сухумского филиала ВИЭМ. Внутривенное, внутривентральное и подкожное введения крови и мочи больных ГЛПС не вызвали у обезьян никакой реакции. Пассажи крови зараженных обезьян на лабораторных животных (морские свинки, крысы, мыши) также оказались отрицательными. В 1940 г. А.А. Смородинцев и А.Г. Гуламов провели дополнительные наблюдения на 9 обезьянах (гамадрилах и макаках), зараженных внутривенно кровью и мочой, взятых у больных ГЛПС в первые дни болезни. Все обезьяны оставались здоровыми в течение 30 дней наблюдения, сопровождающегося ежедневной термометрией, а также исследованием крови и мочи. Отрицательные результаты были получены также при попытках адаптировать в серийных пассажах возбудителя ГЛПС в экспериментах на белых африканских хорьках.

Таким образом, в опытах, проведенных в 1938—1940 гг. на большом количестве лабораторных животных разных видов, включая обезьян, не было доказано присутствие в крови и моче больных и в органах погибших от возбудителя ГЛПС людей. В связи с этим возникло предположение, отрицающее инфекционную природу этого заболевания и предполагающее роль других факторов, в частности авитаминозного. Некоторые исследователи стали трактовать ГЛПС как острый скорбут, вызванный длительной недостаточностью витамина С. Однако подобное объяснение этиологии ГЛПС находилось в явном противоречии с рядом клинических и эпидемиологических данных. Столь же мало обоснованной оказалась теория, рассматривающая это заболевание как неспецифическую аллергию.

В 1940 г. А.А. Смородинцев, К.А. Кохреидзе и В.Д. Неустроев провели эксперименты по заражению кровью и мочой больных ГЛПС некоторых видов диких грызунов, обитающих на Дальнем Востоке. Эти опыты показали невосприимчивость к возбудителю ГЛПС крыс карак, полевых и домашних мышей. Развитие признаков заболевания было отмечено лишь у восточной полевки Михно (по современной классификации млекопитающих «большая полевка», *Microtus fortis*). Опираясь на эпидемиологические соображения, допускающие участие грызунов в переносе заболевания человеку, и учитывая широкое распространение полевок Михно в очагах ГЛПС, авторы проводили систематические опыты по адаптации гипотетического возбудителя ГЛПС на этих животных. На 5-й и 10-й дни после внутривентрального заражения полевок кровью и мочой больных ГЛПС проводили патологоанатомические и гистологические исследования органов животных (Л.С. Лейбин). У зараженных животных отмечали значительное увеличение селезенки с геморрагическими поражениями, напоминавшими по своему харак-

теру картину изменений при ГЛПС у человека в почках. Авторам удалось воспроизвести аналогичные изменения при заражении полевок Михно суспензией патологически измененных органов зверьков, предварительно профильтрованной через специальные фильтры Беркефельда (задерживающие обычные микроорганизмы, но не вирусы), что позволило впервые сделать предположение о возможно вирусной этиологии ГЛПС. Вместе с тем полевка Михно оказалась мало восприимчивой биологической моделью и отвечала на введение патологических материалов доброкачественным заболеванием, значительно ослабевающим по мере продолжения последовательных пассажей от одной группы животных к другой.

Более выраженное экспериментальное заболевание было воспроизведено в 1940 г. А.А. Смородинцевым и А.Г. Гуламовым в опытах на кошках, зараженных путем внутрибрюшинного или внутрисердечного введения крови, взятой у больных ГЛПС в ранний период болезни. У зараженных кошек развивалось тяжелое заболевание, которое протекало с 6—9-дневной инкубацией, переходящей в лихорадочный период длительностью до 6—9 дней, причем за 2—3 дня до гибели температура тела животных падала. У больных кошек быстро нарастала общая депрессия, похудание, потеря аппетита, наблюдалась сильная рвота, нередко с примесью крови. Через 3—7 дней после появления первых симптомов заболевания животные погибали. При вскрытии у них находили явления общего геморрагического диатеза, обширные кровоизлияния в желудок и тонкий кишечник. Кровь и органы заболевших кошек были «высокозаразны» для здоровых животных. В процессе последовательных пассажей к экспериментально вызванному заболеванию регулярно присоединялась посторонняя вирусная инфекция, что весьма осложняло возможность планомерного изучения ГЛПС на кошках. Если продолжить о кошках, можно упомянуть данные [30] о том, что кормление кошки дикими мышевидными грызунами из очага ГЛПС вызвало у нее заболевание, напоминающее геморрагическую лихорадку. Такая же клиническая и патологоанатомическая картины были получены у кошек, которых кормили мышами, инфицированными кровью больных ГЛПС.

Несмотря на некоторые успехи, представлялось необходимым параллельно с продолжением экспериментальной работы на животных организовать прямые опыты на людях, для того чтобы доказать или отвергнуть инфекционную природу ГЛПС. По ходатайству экспедиции ВИЭМ Наркомздрав СССР разрешил А.А. Смородинцеву провести под тщательным контролем опытных клиницистов эксперименты на пациентах психиатрической клиники.

С целью воспроизведения клиники ГЛПС у людей А.А. Смородинцевым, К.А. Кохреидзе и В.Д. Неустроевым при участии клиницистов Ю.С. Сергеевой, А.В. Чурилова, М.И. Дунаевского и И.С. Альтшуллера были организованы и проведены за период с августа по октябрь 1940 г. опыты на 55 психически больных мужского пола в возрасте 19—35 лет [5]. В результате

экспериментов на людях была установлена инфекционная природа ГЛПС, а также факт выявления возбудителя инфекции в крови и моче больных. Удавалось с достаточным постоянством воспроизводить классически выраженный синдром ГЛПС у «здоровых» людей внутривенного или внутримышечного введения им крови или мочи больных ГЛПС. Инфекционная природа ГЛПС подтверждалась при последовательных пассажах возбудителя от экспериментально заболевших людей здоровым. В течение 2 месяцев удалось осуществить четырехкратный перенос заразной крови и мочи от человека к человеку с воспроизведением специ-

Несмотря на некоторые успехи, представлялось необходимым параллельно с продолжением экспериментальной работы на животных организовать прямые опыты на людях, для того чтобы доказать или отвергнуть инфекционную природу ГЛПС. По ходатайству экспедиции ВИЭМ Наркомздрав СССР разрешил А.А. Смородинцеву провести под тщательным контролем опытных клиницистов эксперименты на пациентах психиатрической клиники

фических клинических проявлений заболевания ГЛПС. Было показано, что кровь и моча, взятые от больных ГЛПС позже 4—5-го дня от начала болезни, не воспроизводили экспериментального заболевания ГЛПС.

Воспроизведение экспериментальной инфекции после введения крови от больных ГЛПС, предварительно профильтрованной через стандартный бактериальный фильтр Беркефельда, подтвердил ранее высказанное предположение о вирусной природе возбудителя ГЛПС. Специфичность или принадлежность выявленного вируса к возбудителю ГЛПС была доказана в опытах по заражению 3 человек смесью, состоящей из сыворотки крови реконвалесцентов после ГЛПС и крови больных в остром периоде болезни. Специфического заболевания ГЛПС ни в одном случае воспроизведено не было.

Опыты на людях были продолжены А.А. Смородинцевым с сотрудниками во время работы экспедиции АМН СССР в 1946—1947 гг. в Приморском крае. В этих опытах использовали кровь от диких грызунов 5 видов, а также эмульсии эктопаразитов, собранных с грызунов. В результате только на введение крови от восточных полевок *M. fortis* удалось выявить клинику легко протекавшего заболевания ГЛПС. Кормление на людях эктопаразитов, собранных со зверьков, или введение эмульсии из гамазовых клещиков не вызвали у людей признаков заболевания ГЛПС.

Подобные эксперименты на людях японских авторов в 1941—1943 гг. в Северном Китае [31, 32] показали, что возбудителем эндемической геморрагической лихорадки, так же как и в опытах советских авторов с ГНН, является фильтрующийся вирус, присутству-

ющий в крови и в моче в остром периоде заболевания. Кроме того, вирус был обнаружен также в гамазовых клещиках *Lae1aps jettmary*, собранных с полевых мышей. Авторы высказали предположение о возможном размножении возбудителя ГЛПС у полевых мышей, зараженных взвесью растертых клещиков *Lae1aps jettmary*. Основанием для такого предположения явились положительные результаты воспроизведения клинической картины ГЛПС у человека после введения взвеси из органов зараженных полевых мышей.

Японские исследователи [33] опубликовали данные о сохранении и возможном размножении вируса-возбудителя ГЛПС в результате экспериментального заражения лошадей.

После открытия европейских очагов ГЛПС (1948—1950) и в связи с возникшим мнением о своеобразии т. н. «ярославской геморрагической лихорадки» М.П. Чумаков счел важным проведение исследований вирусной активности материалов от больных ГЛПС из Ярославской и Калининской областей в экспериментах на людях. Опыты по воспроизведению экспериментальной клиники ГЛПС у людей были проведены в Ярославле в 1949 г. (Чумаков М.П., Резников В.И.) и в 1955 г. в Московской клинической психиатрической больнице им. Кащенко (Чумаков М.П., Беляева А.П., Лещинская Е.В., Повалишина Т.П.).

Полученные авторами положительные результаты с профильтрованными через стерилизующую асбестовую пластину фильтра Зейтца материалами вновь подтвердили вирусную этиологию заболеваний типа ГЛПС в европейских очагах (в данном случае в Ярославской и Калининской областях), показав принципиальное сходство с результатами, ранее полученными советскими и японскими исследователями при аналогичных условиях на Дальнем Востоке. Клиническая картина ГЛПС была воспроизведена при введении людям стерильных фильтратов сыворотки крови больных ГЛПС и фильтрата взвеси растертых гамазовых клещиков трех видов, собранных с мышевидных грызунов или из их гнезд в очагах ГЛПС в Ярославской и Калининской областях [34].

Следует отметить, что американские вирусологи во время эпидемии корейской геморрагической лихорадки в Корее в 1951—1954 гг., применив все имеющиеся в их распоряжении методы этиологического исследования полевых материалов, так и не достигли положительных результатов. В итоге они пришли к единодушному мнению в том, что данные, полученные ранее советскими и японскими исследователями в изучении вирусной этиологии ГЛПС, являются единственными, доказывающими вирусную этиологию этой болезни.

В процессе изучения патогенных свойств возбудителя ГЛПС в Ярославской, Калининской, Тульской областях для заражения полевыми материалами использовали кошек, морских свинок, кроликов, обезьян, взрослых и новорожденных белых мышей, хлопковых крыс, ондатр, полевок и многие другие виды животных (включая единичные экземпляры лошадей, енотовидных собак, ежей, поросят), но, к сожалению, с отрица-

тельными или в отдельных случаях сомнительными, малодостоверными результатами. Также безрезультатно окончились попытки вызвать патологические изменения в куриных эмбрионах, а также в культурах клеток: куриных эмбрионов, белых мышей, полевок, пеструшек, морских свинок [35]. Следовательно, несмотря на широкие и активные поиски, очень долго не удавалось найти чувствительную лабораторную модель для выделения и изучения вируса-возбудителя ГЛПС, хотя и была уже доказана на людях его роль в этиологии этого заболевания. Само собой разумеется, без решения вопроса о лабораторных методах выделения и

В результате изучения физико-химических, биохимических и морфологических характеристик возбудителя ГЛПС была установлена его таксономическая принадлежность к семейству *Bunyaviridae* в соответствии с современной классификацией вирусов [40]. Новый род этого семейства, названный «*Hantavirus*», был образован специально для размещения последующих хантавирусов. С этого времени вместо прежнего названия «вирус ГЛПС» принято употреблять название «хантавирус»

размножения возбудителя ГЛПС невозможно было достигнуть успеха в разработке специфической диагностики инфекции.

Правда, следует отметить, что еще во время экспедиции в 1946—1947 гг. на Дальний Восток А.А. Смородинцев показал возможность размножения возбудителя ГЛПС на развивающихся куриных эмбрионах и в организме восточной полевки, зараженных кровью больных. Выявление специфического антигена в аллантоисной и амниотической жидкостях зараженных куриных эмбрионов, а также в крови восточных полевок, зараженных кровью больных ГЛПС, авторы проводили с помощью реакции связывания комплемента (РСК) с использованием сывороток крови реконвалесцентов после ГЛПС. Однако низкие титры реакции и плохая воспроизводимость результатов, а также сложность поддержания вируса в слепых пассажах на куриных эмбрионах делали малопригодной эту методику РСК. Более удачными были серологические исследования, проведенные с помощью РСК в 50-е годы С.Г. Дроздовым и С.Г. Дзагуровым по выявлению специфических антител к возбудителю ГЛПС в сыворотках крови реконвалесцентов после ГЛПС из Ярославской и Калининской областей. В качестве специфического антигена для РСК авторы использовали кровь больных ГЛПС в остром периоде болезни [36]. Вместе с тем и эта методика РСК для специфической диагностики ГЛПС была ограничена возможностями приготовления и хранения достаточно активного антигена из крови больных. Приблизительно в то же время для лабораторной диагностики ГЛПС А.А. Авакяном, А.Д. Сергиенко и Л.А. Фадеевой была разработана реакция лизиса эритроцитов, однако из-за высокого процента

неспецифических результатов этот метод не нашел широкого практического применения.

Попытки культивирования возбудителя ГЛПС *in vitro* оставались долгое время безуспешными, несмотря на использование первичных и перевиваемых культур клеток разного происхождения. Из-за отсутствия регулярных цитопатических изменений в клетках не удавалось судить об эффективности культивирования вируса — возбудителя ГЛПС.

Надежды на успех выделения и поддержания *in vitro* возбудителя ГЛПС появились, когда для индикации специфического антигена в клетках авторам (Беляева А.П., Кармышева В.Я., Чумаков М.П.) [37, 38] удалось применить метод флуоресцирующих антител (МФА). Под контролем МФА проводились регулярные пассажи крови и мочи больных ГЛПС в клетках перевиваемых клеточных линий (ПЭС, ДКЧ). С помощью МФА авторам впервые удалось показать четкую иммунологическую связь пассируемых штаммов возбудителя ГЛПС и наличие иммунологического перекреста между дальневосточными, башкирскими и подмосковными штаммами. При культивировании одного из исследованных штаммов в перевиваемой линии мышинных клеток наблюдали, хотя и нерегулярно, цитопатические изменения и более чем в 60% клеток выявляли антиген возбудителя ГЛПС в МФА. Кроме того, этим же авторам удалось выявить вирус ГЛПС с помощью метода бляшкообразования в 4 видах культур клеток (ПЭС, почки кролика, почки зеленой мартышки и диплоидные клетки человека). Однако отсутствует какая-либо информация о проведении авторами иммунологической идентификации цитопатического и бляшкообразующего феноменов в культурах клеток для подтверждения их специфической связи с возбудителем ГЛПС.

Попытки применить для тех же целей реакцию интерференции в культурах клеток (против вирусов ветряночного стоматита или западного лошадиного энцефалита) не привели к положительным результатам.

Выделению и последующему поддержанию в пассажах возбудителя ГЛПС предшествовал более чем 40-летний период поисков, успешно завершившийся в середине 70-х годов. Неожиданным для исследователей было обнаружение вируса у грызунов в легких, а не в почках, которые рассматривались главной мишенью для поражения при ГЛПС у людей и были основным объектом подавляющего большинства предыдущих экспериментов, как оказалось впоследствии ошибочным.

Таким образом, история «хантавирусологии» ведет свое начало с 1976 г., когда H.W. Lee, P.W. Lee, K. Johnson удалось обнаружить с помощью непрямого МФА специфический антиген вируса — возбудителя ГЛПС в криостатных срезах легочной ткани полевых мышей (*Apodemus agrarius coreae*) [39]. Первый штамм вируса был выделен от полевой мыши, отловленной в эндемичном по ГЛПС районе Южной Кореи, на территории которого протекает река Хантаан. Вирусный штамм был закреплен в последовательных пассажах на полевых мышах и затем зарегистрирован под названием

Hantaan 76-118 в Международном Каталоге Арбовирусов как прототипный штамм вируса — возбудителя ГЛПС.

В результате изучения физико-химических, биохимических и морфологических характеристик возбудителя ГЛПС была установлена его таксономическая принадлежность к семейству *Bunyaviridae* в соответствии с современной классификацией вирусов [40]. Новый род этого семейства, названный «*Hantavirus*», был образован специально для размещения последующих хантавирусов. С этого времени вместо прежнего названия «вирус ГЛПС» принято употреблять название «хантавирус».

Род *Hantavirus* включает к настоящему времени уже около 30 серологических и/или генетически различающихся друг от друга хантавирусов. К ним относятся не только патогенные для человека хантавирусы, но и вирусы с неустановленной к настоящему времени эпидемиологической значимостью. Их можно подразделить на вирусы Старого Света (Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrad, Tula, Khabarovsk, Topografov, Thailand, Tottapalayam, Amur) и Нового Света (Prospect Hill, Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Andes, Laguna Negra, Bloodland Lake, Isla Vista, Juguitiba, Araraguara, Castelo dos Sonhos, Choclo, E1 Moro Canyon и др.).

На сегодняшний день известны две клинические формы хантавирусной инфекции: ГЛПС, возбудителем которой являются вирусы Hantaan, Seoul, Amur, Puumala, Dobrava/Belgrad и хантавирусный пульмональный синдром (ХПС) — регистрируемое с 1993 г. в странах Северной и Южной Америки заболевание, вызываемое хантавирусами Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Andes, Laguna Negra. В отличие от ГЛПС в клинической картине ХПС ведущим является поражение легких (интерстициальная пневмония), сопровождающееся, как правило, очень тяжелым течением болезни (отек легких, кардишоки), заканчивающееся в 40—50% случаев летальным исходом.

Распространение хантавирусов носит повсеместный характер, факт их обнаружения отмечен практически во всем мире, кроме Антарктического континента. В то же время клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей зарегистрированы только в странах Евразии.

На первом месте по заболеваемости ГЛПС стоит Китай, где ежегодно регистрируется приблизительно 50 000 случаев (90% от общей заболеваемости ГЛПС в мире). Второе место занимает Россия, где в среднем ежегодно регистрируются 8—10 тыс. случаев. В 1997 г. в России было зарегистрировано рекордное за все предыдущие годы количество случаев ГЛПС — около 21 тыс. Далее идут Корея (1—2 тыс.), Финляндия и Швеция (500—1000 случаев). Более 3 тыс. случаев ХПС зарегистрировано с 1993 г. в странах Северной и Южной Америки.

В Российской Федерации ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека. Начиная с 1978 г., когда была введена официальная регистрация заболеваемости ГЛПС МЗ РФ, по

2015 г. включительно зарегистрировано более 245 тыс. клинически диагностированных случаев ГЛПС. Более 98% от общего числа случаев ГЛПС выявлено в европейской части и около 2% — в азиатской части, главным образом на Дальнем Востоке.

По данным Роспотребнадзора, только за последние 16 лет, начиная с 2000 г., было зарегистрировано 117 433 случая ГЛПС в 58 субъектах РФ, относящихся к 7 федеральным округам, включая 2 880 детей (2,5%)

в возрасте до 14 лет. 516 случаев (0,5%) заболевания ГЛПС закончились летальным исходом [41].

Вопрос о реальном количестве существующих в природе хантавирусов остается открытым, как и вопрос об эпидемиологической опасности еще не выявленных к настоящему времени хантавирусных серотипов, их природных резервуаров и носителей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Тарганская В.А. К клинике острого нефрита. *Труды Дальневосточного мединститута*, 1935, 2(1): 156-161.
2. Чурилов А.В. Клиника так называемого нефрозо-нефрита. *Клин. медиц.*, 1941, 8: 78-82.
3. Казбинцев Л.И. Клиника так называемого острого инфекционного нефрита. *Терап. архив*, 1941, 3: 341-346.
4. Дунаевский М.И. Проблема геморрагического нефрозо-нефрита. Сообщение 2. Изменение крови и мочи при геморрагическом нефрозо-нефрите и значение их для диагностики и патогенеза. *Архив биологических наук*, 1941, 62(5): 53.
5. Смородинцев А.А., Альтшуллер И.С., Дунаевский М.И., Кохреидзе К.А., Неустроев В.Д., Чурилов А.В. Этиология и клиника геморрагического нефрозо-нефрита. ВИЭМ. Медгиз. Москва. 1944.
6. Kitano M. Purpura haemorrhagica epidemica. *J. Orient. Med.*, 1940, Febr., 192-209.
7. Авакян А.А., Лебедев А.Д. Природная очаговость геморрагических лихорадок. *ЖМЭИ*, 1955, 4: 20-27.
8. Чумаков М.П., Резников А.И., Дзагуров С.Г., Лещинская Е.В., Глазунов С.П., Дубнякова А.М., Повалишина Т.П. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Верхне-Волжском бассейне. *Вопр. Вирусол.*, 1956, 4: 26-30.
9. Чумаков М.П. Геморрагические вирусные лихорадки. В кн.: Научн. сес. АМН СССР совместно с Мин. здравоохр. Узбекской ССР по вопр. краев. патол., сентябрь 1954 г. Тезисы докл. Ташкент, 1954: 28-31.
10. Mayer CF. Epidemic hemorrhagic fever of the Far East, or endemic hemorrhagic nephroso-nephritis. *Mil. Surgeon*, 1952, 110: 276-284.
11. Gajdusec DC. Haemorrhagic fever in Asia: a problem of medical ecology. *Geogr. Rev.*, 1956, XLVI(1): 20-42.
12. Myhrman G. En njursjukdom med egenartad symtombild (Renal disease with peculiar symptomatology). *Nord Med Tidsskr*, 1934, 7: 793-794.
13. Zetterholm SG. Akuta nefriter simulerande akuta bukfall (Acute nephritis simulating acute abdomen). *Svenska Lakartidningen*, 1934, 31(16): 425-429.
14. Stuhlfauth K. Bericht uber ein neues schlammfieberahnliches Krankheitsbild bei Deutschen truppen in Lappland (Report of a new swamp fever-like clinical picture in German troops in Lapland). *Dtsch Mwd Wochenschr*, 1943, 69(23-24): 439-443.
15. Knutrud O. Nephropathia epidemica. *Tidskrift for den Norske Laegeforening (Oslo)*, 1949, 11(May 15): 259-261.
16. Васюта Ю.С. К эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом в РСФСР. *ЖМЭИ*, 1961, 12: 49-56.
17. Повалишина Т.П., Янковский А.К. Географическое распространение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *ЖМЭИ*, 1963, 5: 27-30.
18. Bruckner I, Lazarescu R. Endemias nephropathia Romaniaban (Endemic nephropathy in Rumania). *Orvosi Hetilap (Budapest)*, 1964, 105(35): 1634-1637.
19. Gaon J, Griggs R, Vasiljevic M, Alibegovic S. Investigation of chronic endemic nephropathy in Yugoslavia. *Acta Medica Yugoslavica*, 1962, 16(3-4): 346-351.
20. Hansen E. Atipisk akut nephritis. *Ugeskrift for Laeger (Copenhagen)*, 1958, 120(28): 908-913.
21. Borda I, Barla-Szabo L, Zsombor O. Ujabb adatok a nephroso-nephritis haemorrhagica infectiosa magyarorszagi elofordulasarol (Recent data on the occurrence of infectious hemorrhagic nephroso-nephritis in Hungary). *Orvosi Hetilap (Budapest)*, 1956, 97(26): 720-724.
22. Bardos V, Rosicky B. Natural foci of some virus infections of man in Slovakia. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology (Praha)*, 1959, 3(3): 237-248.
23. Bratovanov D, Iankov K, Targov Z, Karacholev I. V'rkhu epidemiologiiata na hemoragichnata treska s bobrechen sindrom v Rodopite (Epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Rhodope Mountains). *Higiiena, Epidemiologiia i Mikrobiologiia (Sofia)*, 1958, 2: 3-16.
24. Tamura M. Occurrence of epidemic hemorrhagic fever in Osaka City. First cases found in Japan with characteristic feature of marked proteinuria. *Bikin J.*, 1964, 7: 79-94.
25. Терских В.И. Дмитровский лептоспироз. Докторская диссертация, 1936.
26. Лещинская Е.В. К вопросу о клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Тувльской области. *ЖМЭИ*, 1960, 9: 134-138.
27. World Health Organization: Hemorrhagic fever with renal syndrome. Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO*, 1983, 61: 269-279.
28. Смородинцев А.А., Чудаков В.Г., Чурилов А.В. Геморрагический нефрозо-нефрит. Медгиз, М., 1953.
29. Смородинцев А.А., Казбинцев Л.И., Чудаков В.Г. Вирусные геморрагические лихорадки. Л., 1963.
30. Авакян А.А., Сергиенко А.Д., Фадеева Л.А. Материалы по этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Вопр. Вирусол.*, 1956, 4: 19-25.
31. Kitano M, Shiro K. Nippon byorigakki Kaisi. 1943, 33: 476-477.
32. Kasahara H, Kitano M. Determination of the causative agent of epidemic hemorrhagic fever. *Trans. Soc. Path. Japan.*, 1944, 34: 3-5.
33. Ono K. Iwate Idaku Senmon Gakko Zassi. 1962, 60(6): 841-857.
34. Чумаков М.П., Лещинская Е.В., Беляева А.П., Повалишина Т.П. Воспроизведение экспериментальной лихорадки у психических больных с целью пирогенной терапии после инокуляции сыворотки крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом или взвеси растертых гамма-глобулинов, собранных в очагах ГЛПС в Верхне-Волжском бассейне. В кн.: Эндемичные вирусные инфекции. Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР. Москва. 1965, 7: 12-22.
35. Чумаков М.П. Новое в учении о вирусных геморрагических лихорадках. В кн.: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Матер. X расширенной научной сессии окружного военного госпиталя 4 июня 1959 г., М., 1960: 7-20.
36. Дзагуров С.Г., Дроздов С.Г., Чумаков М.П. Применение реакции связывания комплемента при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. В кн.: Эндемичные вирусные инфекции. Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР. М., 1965, 7: 33-35.
37. Беляева А.П., Кармышева В.Я., Чумаков М.П. Выделение вируса ГЛПС в культуре ткани с применением МФА. Матер. XI научн. сессии Ин-та полиом. и вир. энцеф. АМН СССР, 1964: 289-290.
38. Чумаков М.П. К вопросу об этиологии и эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В кн.: Эпидемические вирусные инфекции: Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР, 1965, 9(7): 5-11.
39. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.*, 1978, 137: 298-308.
40. Schmaljohn C and Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3(2): 95-104.
41. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2016, 3: 23-34.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бранованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS нодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

10.21518/2079-701X-2017-4-94-98

И.В. ФЕЛЬДБЛЮМ¹, д.м.н., профессор, **К.А. СУББОТИНА**¹, к.м.н.,
Н.И. МАРКОВИЧ², д.м.н., **Н.В. ИСАЕВА**¹, д.м.н., **В.В. СЕМЕРИКОВ**², д.м.н.

¹ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России

² Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН БУБО-М И БУБО-КОК

В НАЦИОНАЛЬНОМ КАЛЕНДАРЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

В работе представлены обобщенные результаты рандомизированных клинических и эпидемиологических полевых исследований по оценке реактогенности и иммуногенности отечественных комбинированных вакцин против дифтерии, коклюша, столбняка и гепатита В — Бубо-М Бубо-Кок, а также опыт использования их в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

Ключевые слова: комбинированные вакцины, дифтерия, коклюш, столбняк, гепатит В, Бубо-М, Бубо-Кок, реактогенность, иммуногенность, рекомендации к использованию.

I.V. FELDBLUM¹, MD, Prof., **K.A. SUBBOTINA**¹, MD, **N.I. MARKOVICH**², MD,
N.V. ISAEVA¹, MD, **V.V. SEMERIKOV**², MD

¹ Perm State Medical University named after acad. E.A. Vagner, Russia's Ministry of Health

² Federal Scientific Center of Medical and Preventive Technology for Risk Management of Public Health, Perm

COMBINED VACCINES BUBO-M AND BUBO-COC IN THE NATIONAL VACCINATION SCHEDULE

The article summarizes the results of randomized clinical and epidemiological field studies to assess the reactogenicity and immunogenicity of the national combined vaccines against diphtheria, pertussis, tetanus and hepatitis B - Bubo-M and Bubo-Coc, and the experience of their use within the National Vaccination Schedule.

Keywords: combined vaccines, diphtheria, pertussis, tetanus, hepatitis B, Bubo-M, Bubo-Coc, reactogenicity, immunogenicity, recommendations for use.

В последние годы Национальный календарь профилактических прививок претерпел существенные изменения: увеличен спектр инфекций, включенных в календарь прививок (введены прививки против гемофильной и пневмококковой инфекций), расширены показания к использованию БЦЖ-М вакцины, отменена II ревакцинация против туберкулеза детям в 14 лет, для профилактики вакцин-ассоциированного полиомиелита первые 2 прививки проводят инактивированными полиомиелитными вакцинами, осуществлен переход с 3-валентной живой полиомиелитной вакцины на бивалентную, расширен список контингентов, подлежащих вакцинации против гриппа за счет включения детей с 6 месяцев, беременных и лиц, подлежащих призыву на военную службу.

В настоящее время Национальный календарь профилактических прививок России (редакция 2014 г.) включает прививки против 12 инфекций. При этом наибольшее число прививок приходится на детей раннего возраста. Дети до года, в соответствии с декретированными схемами иммунизации, должны получить 18 инъекций. При этом за

один визит в поликлинику ребенок порой должен получить до 4 инъекций одновременно.

Если учесть, что в Российской Федерации в установленном порядке зарегистрирован еще ряд зарубежных вакцин для иммунизации детей первого года жизни (против ветряной оспы, менингококковой инфекции), равная доступность к которым должна быть обеспечена каждому жителю нашей страны в рамках альтернативной иммунизации, а также иммунизации по эпидемическим показаниям против клещевого энцефалита детям 12 мес., в соответствии с приложением №2 к приказу 125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», число инъекций, которые должен получить ребенок до года может увеличиться до 21. С учетом вышеизложенного одним из направлений совершенствования Национального календаря профилактических прививок является постепенный переход на современные комбинированные вакцины.

Применение комбинированных вакцин позволит существенно сократить число инъекций, уменьшить стрес-

совую нагрузку для детей и их родителей, снизить число визитов в медицинские организации, сократить финансовую нагрузку на бюджет субъектов РФ (закупка материалов — шприцы, спирт, вата, контейнеры для сбора шприцов и др.) и увеличить охват детей профилактическими прививками.

В свете ряда постановлений Правительства РФ о приоритетной роли отечественной промышленности в обеспечении нужд населения лекарственными средствами отразительно заметить, что значение отечественных иммунобиологических препаратов в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия России достаточно велико: Национальный календарь профилактических прививок России обеспечен отечественными вакцинами на 90%.

Вакцины сегодня входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых регулируется законодательством Российской Федерации. Мероприятия по созданию комбинированных вакцин нового поколения предусмотрены в ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу». В соответствии с индикаторами программы к 2020 г. должно быть обеспечено 100%-ное импортозамещение по вакцинам, диагностическим наборам и лечебным препаратам.

Это положение закреплено и в новой редакции Национального календаря профилактических прививок (редакция 2014 г.), где даны рекомендации по преимущественному использованию комбинированных вакцин, содержащих актуальные для РФ антигены и не содержащих консерванты (при иммунизации детей для года и беременных).

Первыми комбинированными отечественными вакцинами, содержащими в своем составе, наряду с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, рекомбинантный HBsAg, явились вакцины Бубо-М и Бубо-Кок, разработанные НПК «Комбиотех» совместно с филиалом ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, Пермским НПО «Биомед».

Целью настоящего исследования явилось обобщение результатов рандомизированных клинических и эпидемиологических полевых исследований, проведенных нами ранее, по оценке реактогенности и иммуногенности первых отечественных комбинированных вакцин, содержащих рекомбинантный HBsAg — Бубо-М и Бубо-Кок, а также опыта использования данных вакцин в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок в современных условиях.

Вакцина Бубо-М содержит 10 мкг HBsAg, 5 флокулирующих единиц дифтерийного (Lf) и 5 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного (ЕС) анатоксинов, адсорбированных на геле гидроксила алюминия. Содержание в препарате алюминия гидроксида остается таким же, как и в АДС-М-анатоксине, а мертиолята — значительно снижено и соответствует количеству в монопрепарате вакцины гепатита В (30—70 мкг/л), что улучшает качество вакцины по показателю токсичности. Гепатитный компонент вакцины представлен субтипом HBsAg «ауw», циркулирующим на территории России. До недавнего времени преобладало мнение, что наличие общей детер-

минанты «а» во всех вакцинах вызывает универсальный иммунный ответ против всех известных подтипов вируса гепатита В, и поэтому необходимость использования в вакцине «ауw» поверхностного антигена, который превалирует на нашей территории, необязательна. Однако в последнее время в литературе появились работы, опровергающие это мнение. Было показано, что при введении препаратов разных подтипов HBsAg вырабатываются антитела, соответствующие введенному подтипу, и Т- и В-лимфоцитарный ответ специфичен подтипу и генотипу вируса [1, 2]. Различия, связанные с подтипами, несут ответственность за появление в одной и той же пробе крови вакцинированных положительной реакции на HBsAg и на анти-HBsAg, что свидетельствует о неполном иммунитете к вирусу гепатита В. Приведенные данные указывают на то, что при иммунизации вакциной против подтипа вируса, не являющегося эндемичным для данной территории, из-за неполного иммунитета снижается порог инфицирования и увеличивается количество случаев заболевания гепатитом В среди уже вакцинированного населения [2].

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины Бубо-М в условиях рандомизированных клинических контролируемых исследований с участием детей 6 лет выявила высокий профиль безопасности и иммуногенности препарата [3].

Присоединение гепатитного компонента к АДС-анатоксину в составе комбинированной вакцины Бубо-М не увеличило ее реактогенность. Число поствакцинальных реакций в группе детей 6 лет, привитых Бубо-М, составило $24,4 \pm 6,1\%$ против $22,2 \pm 6,2\%$ в группе привитых АДС-М анатоксинами и вакциной гепатита В при их одновременном введении ($p > 0,05$). Поствакцинальных осложнений, необычных и сильных реакций на введение вакцины Бубо-М зарегистрировано не было. Вакцина Бубо-М не обладает иммуносупрессивными и алергизирующими свойствами. Процент фагоцитоза после прививки как в группе привитых Бубо-М, так и в группе сравнения достоверно не отличался от фоновых значений и составил соответственно $55,7 \pm 24,3$ и $55,5 \pm 21,8$ против фоновых показателей $69,4 \pm 20,5$ и $59,8 \pm 23,4$ соответственно ($p > 0,05$). Фагоцитарный индекс и процент активности фагоцитоза, уровень IgE и циркулирующих иммунных комплексов не имели статистически значимых различий с фоновыми показателями. Не имел статистически значимых различий в группах наблюдения и сравнения и уровень интеркуррентных заболеваний.

Установлена высокая иммунологическая активность вакцины Бубо-М. Показатель сероконверсии ко всем трем компонентам, входящим в состав вакцины, составил 100%. Установлено потенцирование иммунного ответа на столбнячный анатоксин и HBsAg. Уровень столбнячного антитоксина и анти-HBs через месяц после иммунизации вакциной Бубо-М составил соответственно $38,7 \text{МЕ/мл}$ и 12356мМЕ/мл против $23,04 \text{МЕ/мл}$ и 2729мМЕ/мл в группе сравнения ($p < 0,05$).

Одновременное введение живой полиомиелитной вакцины с вакциной Бубо-М и последующее введение 2 доз гепатитной вакцины (в целях завершения курса иммунизации от гепатита В) не оказало негативного вли-

яния на формирование поствакцинального иммунитета к полиовирусам всех трех типов.

Сплошной серологический скрининг привитых на маркеры гепатита В через 3 года после иммунизации не выявил манифестных форм гепатита В, что свидетельствует о профилактической эффективности вакцины Бубо-М. Использование вакцины Бубо-М в рамках Национального календаря профилактических прививок для ревакцинации детей 6—7 и 14 лет, не привитых ранее от гепатита В, позволит сократить число посещений в поликлинику и инвазивных процедур и обеспечит экономический эффект в размере 115 тыс. руб. ежегодно на 1 000 привитых детей [4].

Как известно, одной из групп риска по заболеваемости дифтерией и гепатитом В являются медицинские работники, иммунизация которых против этих инфекций является обязательной.

Оценка иммуногенности и иммуномодулирующих свойств вакцины Бубо-М при иммунизации медицинских работников многопрофильной медицинской организации выявила факт стимуляции клеточного звена иммунной системы при введении вакцины Бубо-М, а также потенцирующий эффект в отношении дифтерийного, столбнячного и гепатитного компонентов. Так, фоновый уровень дифтерийного антитоксина в сыворотке крови медицинских работников, привитых в последующем вакциной Бубо-М, составил 0,4 МЕ/мл (0,31—0,52). Фоновый уровень дифтерийного антитоксина в группе сравнения (привитых вакциной гепатита В и АДС-М-анатоксином) статистически не отличался от группы наблюдения и составлял 0,37 МЕ/мл ($p > 0,05$). После завершения курса вакцинации иммунный ответ на дифтерийный компонент вакцины был более выражен в группе привитых вакциной Бубо-М и составил 7,03 МЕ/мл против 4,02 МЕ/мл в группе сравнения ($p < 0,05$).

Фоновый уровень столбнячного антитоксина в обеих группах также статистически не отличался и составлял в группе наблюдения 0,62 МЕ/мл, а в группе сравнения — 0,59 МЕ/мл ($p > 0,05$). После завершения курса вакцинации уровень столбнячного антитоксина у привитых вакциной Бубо-М был в 3,5 раза выше и составил 15,87 МЕ/мл против 4,14 МЕ/мл в группе сравнения. Уровень сероконверсии к дифтерийному и столбнячному компонентам в группе иммунизированных вакциной Бубо-М составил 100,0%, в то время как при сочетанном введении АДС-М анатоксина и вакцины против гепатита В — 95,0%.

Не выявлено статистической разницы в иммунном ответе на разные дозы HBsAg (50 и 60 мкг). У лиц, получивших 50 мкг HBsAg (привитые Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg по схеме 0-1-6), уровень анти-HBs в 13,0% случаев колебался в интервале 10—100 МЕ/л, по 36,0% — в интервалах 100—1000 МЕ/л и 1000—10000 МЕ/л. В группе сравнения, получившей 60 мкг HBsAg (привитые вакцинами адс-м и гепатита В одновременно с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg по схеме 0-1-6), уровень анти-HBs в каждом из интервалов: 10—100 МЕ/л, 100—1000 МЕ/л, 1000—10000 МЕ/л — составил 33,0% ($p > 0,05$).

Более выраженный иммунный ответ имел место в первой группе (привитые Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg по схеме 0-1-6: СГТ составила 658,6 МЕ/л против 222,38 МЕ/л во второй группе (привитые вакциной Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 10 мкг HBsAg по схеме 0-1-6) и 273,26 МЕ/л в группе сравнения (привитые АДС-М анатоксином и вакциной гепатита В одновременно с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg) ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в показателях СГТ в группе получивших Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 10 мкг HBsAg, и группе сравнения не выявлено (суммарная доза HBsAg в этих группах составила 30 и 60 мкг соответственно).

Отсутствие статистически значимых различий в иммунном ответе на различные дозы HBsAg (30 и 60 мкг) свидетельствует о наличии потенцирующего эффекта при введении вакцины Бубо-М и возможности применения для иммунизации медицинских работников вакцины Бубо-М по схеме: 0 (вакцина Бубо-М 0,5 мл), 1 мес. (вакцина гепатита В 10 мкг), 6 мес. (вакцина гепатита В 10 мкг) [5—7].

Установленные характеристики вакцины Бубо-М позволили рекомендовать ее для иммунизации каждые 10 лет медицинских работников, профессиональная деятельность которых связана с риском инфицирования HBsAg с учетом снижения анти-HBsAg через 7—10 лет после иммунизации [8, 9].

Вакцина Бубо-Кок содержит в прививочной дозе (0,5 мл) 5 мкг рекомбинантного HBsAg, 15 Lf дифтерийного анатоксина, 5 ЕС столбнячного анатоксина и 10 млрд коклюшных бактерий. Консервант — мертиолят в концентрации 0,01%. Препарат вводят внутримышечно в передненаружную область бедра в дозе 0,5 мл трехкратно по схеме вакцинации АКДС. Введение препарата, в соответствии с утвержденной схемой, вызывает формирование специфического иммунитета против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В. Как показали доклинические испытания, вакцина Бубо-Кок обладает высокими иммуногенными свойствами без какого-либо увеличения токсичности.

Оценка реактогенности вакцины Бубо-Кок была проведена нами при иммунизации детей второго (подлежащих первой ревакцинации АКДС-вакциной) и первого (подлежащих иммунизации АКДС-вакциной в 3, 4, 5 и 6 месяцев) года жизни [10—13]. Процент поствакцинальных реакций среди детей второго года жизни, получивших первую ревакцинацию вакциной Бубо-Кок, составил $41,2 \pm 6,9\%$ и достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе привитых АКДС-вакциной — $50,0 \pm 7,1\%$ ($p > 0,05$).

Результаты оценки реактогенности вакцины Бубо-Кок в наблюдениях на детях первого года жизни показали, что частота возникновения всех учитываемых симптомов после ее введения была в пределах диапазона событий поствакцинального периода, зарегистрированных при иммунизации детей АКДС-вакциной и при одновременном введении АКДС-вакцины и вакцины гепатита В в раз-

ные участки тела. При этом была установлена выраженная зависимость частоты и силы поствакцинальных реакций от кратности прививки ($p < 0,05$).

Во всех группах наблюдения наибольшее число поствакцинальных реакций отмечалось при первом введении вакцины (25,0—31,9 %), поствакцинальные реакции на третью дозу колебались от 6,7 до 11,4%. Различия в частоте поствакцинальных реакций между группами наблюдения на каждую из вводимых доз были недостоверны ($p > 0,05$); внутри групп наблюдения различия в числе поствакцинальных реакций на каждую из доз оказались достоверными ($p < 0,05$).

Оценка иммунного ответа на вакцину Бубо-Кок при вакцинации детей первого года жизни выявила ее высокую иммунологическую активность. Иммуногенность вакцины Бубо-Кок в отношении всех компонентов не ус-

Результаты проведенных нами рандомизированных клинических исследований показали, что новые отечественные комбинированные вакцины характеризуются низкой реактогенностью и более высокой иммунологической активностью в отношении гепатитного компонента по сравнению с моновакциной гепатита В. Это свидетельствует о возможности использования их для иммунизации как детей, так и взрослых

тупала иммуногенности АКДС-вакцины и вакцины гепатита В при одновременном введении их в разные участки тела ($p > 0,05$). После завершения первичного курса вакцинации все дети имели защитные титры антител против дифтерии, столбняка и гепатита В. Отсутствие статистически значимых различий в иммунном ответе детей на гепатитный компонент, получавших его в разных дозах (15 мкг при введении Бубо-Кок и 30 мкг при введении комбинации АКДС + вакцина гепатита В), также свидетельствует о наличии потенцирующего эффекта. Кроме того, содержание мертиолята и геля алюминия гидроксида в вакцине Бубо-Кок в той же дозе, что и в АКДС-вакцине и в ряде гепатитных вакцин, позволяет вдвое сократить вводимую дозу консерванта и сорбента по сравнению с разделным применением двух вакцин, как это рекомендовано Национальным календарем профилактических прививок.

Вакцина Бубо-Кок может быть рекомендована и для иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья, которые являются в современных условиях приоритетной группой при осуществлении специфической профилактики при любой инфекционной патологии. Вакцина Бубо-Кок при иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья (функциональные отклонения со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, начальные проявления атопического дерматита) характеризуется низкой реактогенностью. Число и структура поствакцинальных реакций у детей с отклонениями в состоянии здоровья, привитых вакциной

Бубо-Кок, не имели статистически значимых различий по сравнению с аналогичными показателями у детей, привитых вакциной АКДС. Во всех группах детей преобладали общие легкие реакции на введение вакцин — у детей со второй группой здоровья, привитых вакциной Бубо-Кок, они составили $62,5 \pm 7,2\%$ от всех общих реакций, у привитых вакциной АКДС $62,9 \pm 6,1\%$; у детей первой группы здоровья — $77,8 \pm 13,8\%$ и $73,3 \pm 11,4\%$ соответственно. Иммунизация вакциной Бубо-Кок детей с отклонениями в состоянии здоровья приводит к формированию высокого уровня антител против дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В. У детей с изменениями центральной нервной системы эти показатели составили соответственно $1,08 \pm 0,30\text{МЕ/мл}$; $2,33 \pm 0,44\text{МЕ/мл}$; $464,8 \pm 6,2$ и $2407,8 \pm 14,1$ мМЕ/мл, у детей с начальными проявлениями атопического дерматита — $1,34 \pm 0,32\text{МЕ/мл}$; $2,46 \pm 0,43\text{МЕ/мл}$; $464,8 \pm 5,9$ и $2505,8 \pm 13,8\text{МЕ/мл}$, у детей с патологией желудочно-кишечного тракта — $0,91 \pm 0,31\text{МЕ/мл}$; $2,24 \pm 0,49\text{МЕ/мл}$; $452,6 \pm 7,0$ и $3001,1 \pm 18,2\text{МЕ/мл}$ и не имели статистически значимых отличий от показателей здоровых детей, привитых этой же вакциной, и аналогичных групп детей, привитых вакциной АКДС [14—16].

Таким образом, результаты проведенных нами рандомизированных клинических исследований показали, что новые отечественные комбинированные вакцины характеризуются низкой реактогенностью и более высокой иммунологической активностью в отношении гепатитного компонента по сравнению с моновакциной гепатита В. Это свидетельствует о возможности использования их для иммунизации как детей, так и взрослых.

В настоящее время обе вакцины широко используются в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок в большинстве субъектов РФ.

В Пермском крае ежегодно реализуется 60—70 тыс доз вакцины Бубо-Кок и 9 тыс доз вакцины Бубо-М.

Постмаркетинговые эпидемиологические полевые исследования, проведенные на 17 территориях Пермского края по оценке реактогенности вакцины Бубо-Кок ($n = 6426$) в сравнении с вакциной АКДС ($n = 67456$), по результа-



там специально организованного мониторинга поствакцинальных реакций подтвердили низкую реактогенность данного иммунобиологического лекарственного препарата в условиях массового применения. Статистически значимой разницы в числе поствакцинальных реакций выявлено не было. В группе привитых Бубо-Кок местные и системные реакции были зарегистрированы у 8,6% детей, в группе привитых АКДС одновременно с вакциной гепатита В — у 7,9% ($p > 0,05$).

Сравнительная оценка популяционного иммунитета против гепатита В по результатам серологического мониторинга, проводимого в соответствии с нормативной документацией [17] (обследовано 498 лиц в возрасте 12 до 81 года), показала высокий уровень содержания анти-HBs в сыворотке крови привитых.

Достоверных различий в напряженности поствакцинального иммунитета у лиц, привитых вакцинами ГВ разных производителей (Бубо-М производства НПК «Комбиотех» совместно с филиалом ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, Пермским НПО «Биомед», Энджерикс В производства «СмитКляйнБичем», Бельгия, ООО «СКБ-БИОМЕД», Бельгия — Россия, Эувакс В производства LG Chem, Корея; «Авентис Пастер», Франция, вакциной против гепатита В рекомбинантной дрожжевой жидкой производства «Комбиотех Лтд», Россия), не установлено. Антитела в защитной концентрации и выше определялись у 94,4% привитых вакциной Бубо-М, у 78,8% вакцинированных Энджерикс В, у 82,0% привитых вакциной Эувакс В и у

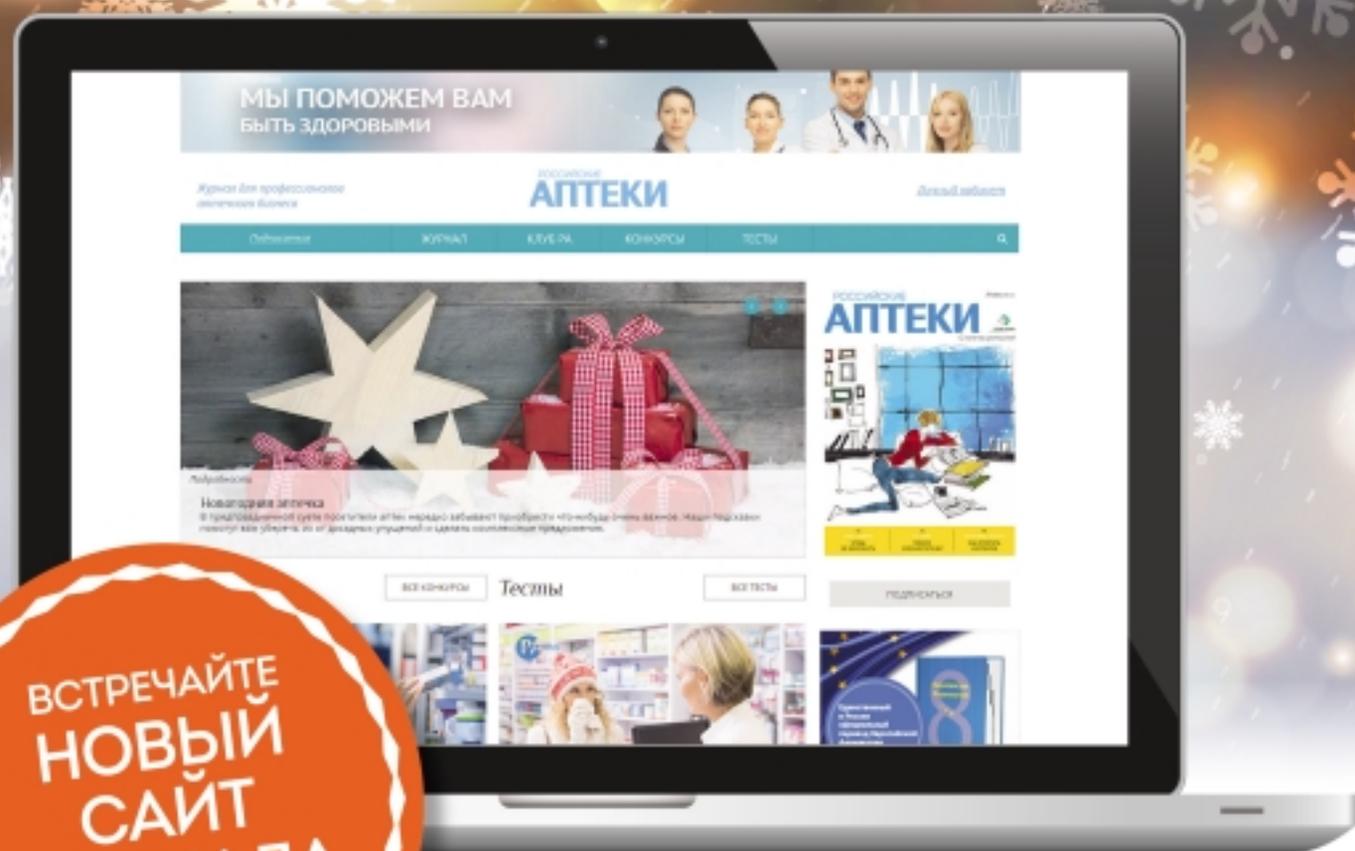
90,1% иммунизированных против гепатита В рекомбинантной дрожжевой жидкой отечественной вакциной «Комбиотех» ($p > 0,05$ во всех случаях). Оценка напряженности поствакцинального иммунитета у лиц, привитых разными вакцинами, через 5—6 лет после иммунизации также не выявила достоверных различий. Защитный уровень антител в сыворотках крови отмечен у 100,0% иммунизированных вакциной Бубо-М, у 70,0% иммунизированных вакциной Эувакс В, у 78,8% привитых вакциной Энджерикс В и у 92,5% привитых отечественной вакциной против гепатита В рекомбинантной дрожжевой жидкой «Комбиотех» ($p > 0,05$ во всех случаях). Высокие титры анти-HBsAg (501—1000 и выше МЕ/л) обнаружены в 21,4, 20,0, 18,5 и в 27,3 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, использование отечественных комбинированных вакцин Бубо-Кок и Бубо-М, характеризующихся высоким профилем безопасности и иммуногенностью, позволяет существенно снизить инъекционную нагрузку как для детей первого года жизни (третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка и гепатита В в 6 месяцев для детей, привитых по схеме, первая и третья вакцинация для детей, не привитых против гепатита В в роддоме), так и для взрослых, не привитых против гепатита В, и медицинских работников при иммунизации их против дифтерии и столбняка каждые 10 лет, как группы риска по заболеваемости гепатитом В.

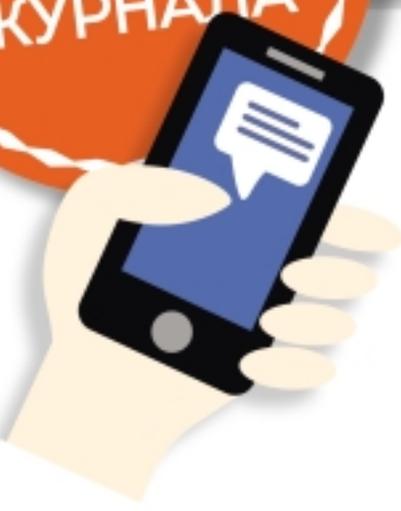


ЛИТЕРАТУРА

- Крымский М.А., Крымский Р.М., Буданов М.В. Серотипирование вакцин против вирусного гепатита В, присутствующих на Российском фармацевтическом рынке. Материалы научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика: итоги, проблемы, перспективы». Пермь, 2010: 35-42.
- Балаян М.С., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. М.: Амипресс, 1994.
- Борисова В.Н. Бестиомерсальная вакцина гепатита В и комбинированные вакцины Бубо-М и Бубо-Кок — настоящая забота о детях. *TerraMedica*, 2007, 2: 12-15.
- Казьянин А.В. Стратегия и тактика использования отечественных медицинских иммунобиологических препаратов в системе эпидемиологического контроля за HBV-инфекцией. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. Пермь, 2005, 49с.
- Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н., Николаева А.М., Борисова В.Н., Мельников В.А., Буданов М.В. и др. Оценка реактогенности и иммуногенности отечественной комбинированной вакцины Бубо-М при иммунизации взрослых против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2001, 5: 27-30.
- Казьянин А.В. О возможности использования комбинированной вакцины Бубо-М, содержащей 10 мкг HBsAg, для иммунизации взрослых против гепатита В. Актуальные вопросы вакцинно-сывороточного дела в XXI веке: Матер. Всерос. Научной конференции, Пермь, 2003: 36-40.
- Казьянин А.В., Фельдблюм И.В., Коноплева О.В. О возможности использования комбинированной вакцины Бубо-Кок в рамках национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2004, 5(18): 11-13.
- Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2005, 384 с.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. М., 1999, 432 с.
- Фельдблюм И.В., Николаева А.М., Казьянин А.В., Борисова В.Н., Мельников В.А. Оценка реактогенности и иммуногенности новой отечественной комбинированной вакцины Бубо-Кок при иммунизации детей против дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2004, 5: 58-62.
- Казьянин А.В., Фельдблюм И.В., Коноплева О.В., Николаева А.М. О возможности использования комбинированной вакцины Бубо-Кок в рамках Национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2004, 5(18): 11-13.
- Казьянин А.В., Фельдблюм И.В., Борисова В.Н., Коноплева О.В., Николаева А.М. Использование вакцины Бубо-Кок в рамках национального календаря профилактических прививок. Вакцинопрофилактика, иммунодиагностика, иммунореабилитация: Матер. республик. науч.-практич. конф, 2004: 34-36.
- Фельдблюм И.В., Коноплева О.В., Борисова В.Н. Вакцина Бубо-Кок — логика использования в педиатрической практике. Материалы четвертого конгресса педиатров-инфекционистов России. М., 2005: 181.
- Коноплева О.В. Клинико-эпидемиологическое обоснование совершенствование тактики иммунизации против гепатита А детей раннего возраста. Автореф. на соискание ученой степени к.м.н. Пермь, 2007, 25 с.
- Кибченко С.Н., Шамшева О.В. Показатели специфического иммунного ответа и безопасность вакцины Бубо-М у детей с отклонениями в состоянии здоровья. *Детские инфекции*, 2005, 4(3): 24-27.
- Кулакова Н.А., Костинов М.П., Магаршак О.О., Борисова В.Н., Полищук В.Б. Иммунизация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с помощью вакцин Бубо-М и против гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2010, 4: 27-30.
- Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Методические указания 3.1.2943-11, М., 2011.



ВСТРЕЧАЙТЕ
НОВЫЙ
САЙТ
ЖУРНАЛА



«Российские аптеки» online

- актуальные новости фармации
- интересные посты о самых обсуждаемых темах на аптечном рынке
- наука и фармакология
- жизнь журнала «Российские аптеки»
- инфографика
- заметки в помощь первостольнику
- фитнес, хобби и многое другое



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/rosapteki

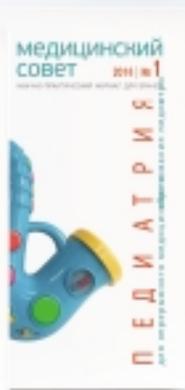


Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/club76663902

Реклама

Присоединяйтесь.
С нами интересно!

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**
 «Пресса России» индекс **27871**
 «Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
 тел. в г. Санкт-Петербурге:
 (812) 971-72-13,

РМВС-Поволжье
 тел. в г. Н. Новгороде:
 (8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
 тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
 тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
 Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
 тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
 (филиалы в 52
 регионах России),
 тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
 тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
 651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
 тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
 ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
 на выставках и семинарах,
 e-mail: podpiska@remedium.ru

| СЧЕТ № МС/900-17 | | | | |
|---|--|---------------|-----------------------|-----------------------------------|
| № | Наименование товара | Ед. измерения | Кол-во | Цена, руб. |
| 1 | Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2017 год | комплект | 1 | 6 534,00 |
| | | | Итого | 6 534,00 |
| | | | Без налога (НДС) | - |
| | | | Сумма к оплате | 6 534,00 |
| К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп. | | | | |
| | | | Руководитель предприя | <i>М.Косарева</i> (Косарева Т.В.) |



| ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ | | |
|---|---------|----------------------|
| Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум» | р/счет | 40702810938290019569 |
| Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва | БИК | 044525225 |
| | К/Сч. № | 30101810400000000225 |

В 2016 году ВОЗ представила обновленные рекомендации: Долутегравир включен в альтернативный режим первой линии АРТ

КЛЮЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ:

- ВОЗ рекомендует начало антиретровирусной терапии после установления диагноза у всех пациентов независимо от уровня CD4-клеток или стадии заболевания¹
- Долутегравир включен в альтернативный режим первой линии для взрослых и подростков, а также в третью линию терапии¹

| Первая линии АРТ | Предпочтительный режим первой линии | Альтернативный режим первой линии** |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Взрослые | Эфавиренз + TDF + 3TC (или FTC) | Долутегравир [†] + TDF + 3TC (или FTC) Эфавиренз (или NVP) + AZT + 3TC Эфавиренз ₄₀₀ ^{†§} + TDF + 3TC (или FTC) Невирапин + TDF + 3TC (или FTC) |
| Беременные/кормящие женщины | Эфавиренз + TDF + 3TC (или FTC) | Эфавиренз (или NVP) + AZT + 3TC Невирапин + TDF + 3TC (или FTC) |
| Подростки | Эфавиренз + TDF + 3TC (или FTC) | Долутегравир [†] + TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) Эфавиренз (или NVP) + AZT + 3TC Эфавиренз ₄₀₀ ^{†§} + TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) Невирапин + TDF (или ABC) + 3TC (или FTC) |
| Дети от 3 до 10 лет | Эфавиренз + ABC + 3TC | Невирапин + ABC + 3TC Эфавиренз (или NVP) + AZT + 3TC Эфавиренз (или NVP) + TDF + 3TC (или FTC) |
| Дети младше 3 лет | Лопинавир/r + ABC (или AZT) + 3TC | Невирапин + ABC (или AZT) + 3TC |

Адаптировано из рекомендаций ВОЗ: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208425/1/9789241549684_eng.pdf, June, 2016.

- Долутегравир имеет **меньше клинически значимых лекарственных взаимодействий, выше эффективность, меньшую частоту прекращения терапии и более высокий барьер для развития резистентности** в сравнении с другими АРВ-препаратами¹
- Рекомендация по долутегравиру в альтернативном режиме первой линии основана на недостатке данных по применению у беременных и пациентов с коинфекцией туберкулеза, получающих рифампицин¹

TDF = тенофовир; 3TC = ламивудин; FTC = эмтрицибин; NVP = невирапин; AZT = зидовудин; ABC = абаквир; r = ритонавир

* У взрослых и подростков применение ddt как препарата первой линии терапии должно быть прекращено

† ABC или бустированный ингибитор протазы (APV)/r, DRV/r, LPV/r) может применяться при особых обстоятельствах

‡ Данные по безопасности и эффективности применения DTG и EFV₄₀₀ у беременных женщин, пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТВ, детей и подростков младше 12 лет в настоящий момент отсутствуют

§ Условная рекомендация, средней уровень доказательности. Обратитесь к полной версии руководства для более детальной информации

¶ EFV в сниженной дозе (400 мг/сутки)

РАССМОТРИТЕ НАЗНАЧЕНИЕ ДОЛУТЕГРАВИРА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ АРТ, УЧИТЫВАЯ ЕГО ПРЕИМУЩЕСТВА

В медицине главным лекарством
является сам врач



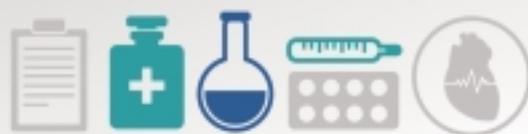
МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ

группа компаний

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remEDIUM.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

НОРМОБАКТ L¹

- Повышает устойчивость организма к респираторным инфекциям
- Уменьшает риск повторного заболевания
- Снижает риск развития антибиотико-ассоциированной диареи
- Ускоряет выздоровление



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ²

Грудные дети от 1 месяца
и дети до 3 лет

1 саше в день

Дети старше 3 лет и взрослые

1-2 саше в день

во время
еды

Продолжительность применения - 10-14 дней

На фоне приема антибиотиков - до 2-3 недель



**СОДЕРЖИМОЕ САШЕ
МОЖНО РАСТВОРЯТЬ:**

Грудное
молоко



Йогурт



Вода



1. За счет действия бактерий *Lactobacillus plantarum* GG, Андреев И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus plantarum* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 в педиатрической практике. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(5): 51-56.
2. Информация на листке-вкладыше к Нормобакту L.

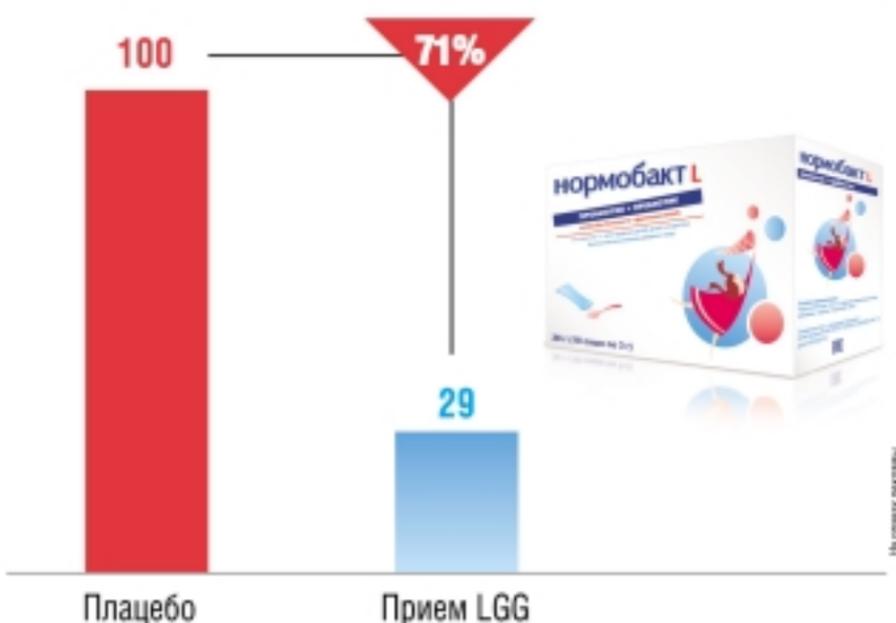
БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Нормобакт L снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД)¹

ААД представляет собой наличие 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 мес после применения антибактериальных препаратов²

| АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ³ | Частота возникновения ААД, % |
|---|------------------------------|
| Амоксициллин/клавуланат | 10-25% |
| Цеффиксим | 15-25% |
| Ампициллин, клиндамицин | 5-10% |
| Цефалоспорины (кроме цеффиксима), макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклин | 2-5% |
| Фторхинолоны | 1-2% |

Назначение штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG, входящего в состав **Нормобакт L**, на 71% снижает риск развития диареи, ассоциированной с антибактериальной терапией¹



1. За счет действия бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG. Оружик А.В. Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GG на иммунный ответ организма. Вопросы современной педиатрии 2009; 8 (2): 54-58

2. «Клинически ассоциированная диарея – новая проблема цивилизации». Колесник Ю.П., Фокина Ю.А., ГБОУ ВПО СЗГМУ им.В.И. Мичурова, Санкт-Петербург. <http://med1.ru/doc/5790004.htm>

3. Антибиотикоассоциированная диарея. Шумилова Ю.О., Русский Медицинский Журнал, 2007, Т. 15, № 6, с. 1-6

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ