

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное издание

ФЕРОНА



№ 2
2019

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

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам – с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула препарата, содержащая высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С), позволяет усилить противовирусную активность и иммуномодулирующее действие интерферона α -2b



ВИФЕРОН® помогает:



Защищать здоровые клетки от заражения



Восстанавливать баланс иммунной системы

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

+7(495)646 12 19

viferon.su



Цитомегаловирусная инфекция: скрытая угроза для матери и ребенка

ВИФЕРОН®: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦМВИ

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Лечение гриппа и других ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ*
- Лечение герпетической и других герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и др.)
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Лечение вирусных гепатитов В, С и D



реклама

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

P N001142/02

P N000017/01

P N001142/01**

для медицинских работников и фармацевтов

* ВИФЕРОН® Гель.

** ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.



САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ОРВИ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



ООО «ФЕРОН», российская фармацевтическая компания полного цикла:

разработка, производство, продвижение противовирусных иммуномодулирующих препаратов ВИФЕРОН®.



Производственные площадки, расположенные в г. Москве и г. Лобне,

оснащенные новейшим оборудованием, выпускают продукцию в соответствии с международными стандартами качества GMP.



Лабораторный комплекс контроля качества

проводит контроль всех поступающих партий сырья, материалов и выпускаемой готовой продукции более чем по 250 показателям.

Для медицинских работников и фармацевтов.

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01



ферон

+7 (495) 646-12-19

viferon.su

РЕКЛАМА



Уважаемые коллеги!

Новый номер журнала «Вестник Ферона» мы решили посвятить проблеме лечения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), заболеванию, которое Европейское региональное бюро ВОЗ относит к группе болезней, определяющих будущее инфекционной патологии.

Цитомегаловирусная инфекция – широко распространенное в мире заболевание, главная опасность которого заключается в смазанной клинической картине. Часто ЦМВИ протекает в латентной форме, и человек даже не подозревает о ней. Однако при ос-

лабленном иммунитете цитомегаловирус может стать причиной серьезных осложнений, в том числе ретинита, гепатита, энцефалита, колита, пневмонии. Особенно вирус опасен для беременных женщин, так как может привести к выкидышу, мертворождению или патологиям малыша. На сегодняшний день не существует вакцины, которая могла бы уберечь будущих мам и маленьких пациентов от этой болезни. При этом цитомегаловирусные инфекции у новорожденных занимают первое место среди всех инфекций TORCH-комплекса.

Принимая во внимание, что ЦМВИ – это пожизненно персистирующее заболевание, главной целью терапии является удержание вируса в пассивном состоянии и лечение, направленное на устранение симптомов острой фазы болезни, если развился патологический процесс. В связи с этим особый интерес специалистов вызывает лечение интерферонами, которые оказывают прямое противовирусное действие, а также помогают восстановить показатели иммунитета до должных величин. Учитывая, что к группе риска относятся новорожденные, недоношенные дети и беременные, особенно важно, что ВИФЕРОН® разрешен для применения этим группам пациентов.

На страницах журнала вы найдете актуальные материалы, которые помогут вам в выборе результативных схем лечения, позволяющих заботиться о здоровье будущих мам и детей, в том числе исследование клинико-экономической эффективности препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекций, подтверждающее, что иммуномодулирующая терапия позволяет сократить время пребывания новорожденных в стационаре. Также вас ждет интервью с Натальей Викторовной Скрипченко, профессором, доктором медицинских наук, одним из ведущих специалистов России в области детских инфекций, в котором она подробно рассказывает об опасностях ЦМВИ и способах минимизации рисков развития заболевания.

Мы надеемся, что материалы этого номера будут интересными и полезными для вас!

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
В.В. Малиновская



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

В.В. Малиновская, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией «Онтогенеза и коррекции системы интерферона» ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ

И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ

М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ

Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия». Журнал им. Г.Н. Сперанского»

Н.А. Мальшев, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории ОРВИ с апробацией лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Х.С. Ибшиев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.ru
сайт: http://www.viferon.ru

Издатель: ГК «ЛЮДИРЕОРЛЕ» 111116, Москва, ул. Энергетическая, дом 16, корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1. Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com E-mail: ask@vashagazeta.com
Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г.
Тираж 5000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2
Аудитория: 16+

ACTUALIZATIO / АКТУАЛЬНО

«Болезнь цивилизации»: цитомегаловирус / Анна Вайцеховская

«Civilization disease»: Cytomegalovirus / Anna Vaytsehovskaya

STUDIUM PROBATUR / ДОКАЗАНО ИССЛЕДОВАНИЯМИ

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования: эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® при цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, в том числе недоношенных, детей / И.В. Полеско

Double-blind placebo-controlled study: VIFERON® efficacy and safety in treatment of cytomegalovirus infection in neonates, including prematurely born / I.V. Polesko

CONSIILIUM / КОНСИЛИУМ

Вирусные инфекции и поражения почек у детей / А.И. Сафина

Virus infections and renal irritation in children / A.I. Safina

Современные подходы к лечению генерализованной цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова

Modern approach in generalized cytomegalovirus infection treatment in infants / S.S. Kochkina, E.P. Sitnikova

Оценка клинико-экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона-α-2b человека – ВИФЕРОН® в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекций / И.Г. Солдатова, Е.Г. Гетия, Л.Л. Панкратьева, В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, А.А. Куш, Е.Н. Выжлова, Т.С. Гусева, О.В. Паршина, М.В. Дегтярева

VIFERON® (recombinant interferon-α-2b) cost-effectiveness analysis in complex treatment of severe neonatal infections / I.G. Soldatova, E.G. Getiya, L.L. Pankratieva, V.V. Omelianovskiy, M.V. Avksentieva, A.A. Kusch, E.N. Vyzhlova, T.S. Guseva, O.V. Parshina, M.V. Degtyareva

MANUAL / ИНСТРУКЦИЯ

Особенные пациенты с «интернет-диагнозом» / Евгения Кузнецова

Special «internet-diagnosed» patients / Evgeniya Kuznetsova

INTER COLLEGAS / МЕЖДУ КОЛЛЕГАМИ

«Цитомегаловирусные инфекционные заболевания у новорожденных занимают первое место среди всех инфекций TORCH-комплекса» / Интервью с Натальей Викторовной Скрипченко

Cytomegalovirus infection is a TOP 1 TORCH infection disease in neonates / Interview with N.V. Skripchenko

AD NOTAM / КТО ЧТО ГДЕ ПИШЕТ О НАС

Дайджест публикаций об исследованиях применения препарата ВИФЕРОН®

Digest of research publications about the use of VIFERON® medication

PERSONA / ПЕРСОНА

Владимир Павлович Эфроимсон: жизнь – борьба за правду и науку для людей / Варвара Фуфаева

Vladimir Pavlovich Efromson: life is a fight for truth and science for people / Varvara Fufaeva

IPSISSIMA VERBA / СЛОВО В СЛОВО

Кроссворд

Crossword

«Болезнь цивилизации»: цитомегаловирус

АННА ВАЙЦЕХОВСКАЯ

Заболевание, которое Европейское региональное бюро ВОЗ относит к группе болезней, определяющих будущее инфекционной патологии, стремительно набирает «вес». Цитомегаловирус диагностируется у пациентов любого возраста по всему миру, 40–50% людей старше 35 лет являются носителями вируса. Но, несмотря на усилия ученых, вакцины от него все еще не существует.

Возбудитель цитомегаловируса (ЦМВ) – вирус рода *Cytomegalovirus* подсемейства *Betaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*. Известно три штамма, наиболее распространенный из них – *Davis*, вызывающий длительную латентную инфекцию.

Широкому распространению вируса способствует большой спектр вариантов его передачи. Вирус может передаваться при поцелуях, переливании крови, пересадке органов, половом контакте, трансплацентарно от беременной женщины к плоду, при грудном вскармливании, тесных бытовых контактах.

Преобладают субклинические формы и латентное вирусноительство, клинически выраженные признаки проявляются в условиях иммунодефицита. При сниженном иммунитете цитомегаловирус может вызвать серьезные осложнения, в том числе ретинит, гепатит, энцефалит, колит, пневмонию. Но особенно вирус опасен во время беременности. Первичное инфицирование ЦМВ может привести к выкидышу, мертворождению или тяжелым врожденным уродствам. Также у ребенка может развиваться врожденная цитомегаловирусная инфекция. Наиболее опасно для плода инфицирование матери в I триместр беременности. В большинстве случаев



Jarun Onakrai/Shutterstock/FOTODOM

врожденная цитомегаловирусная инфекция клинически не проявляется в первые месяцы жизни ребенка, но впоследствии может приводить к серьезным патологиям: нарушениям слуха и зрения, хориоретиниту с атрофией зрительных нервов, умственной отсталости, нарушениям речи и другим.

При сниженном
иммунитете
цитомегаловирус
может вызвать
серьезные осложнения



СВОЙСТВА ЦИТОМЕГА- ЛОВИРУСА

- Возбудитель ЦМВ – ДНК-генный вирус рода **Cytomegalovirus** подсемейства *Betaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*.
- Известно 3 штамма: **AD-169, Kerr** и наиболее распространенный **Davis**, вызывающий длительную латентную инфекцию.
- **3–12 недель** – инкубационный период ЦМВИ.
- ЦМВ инактивируется при нагревании и замораживании, хорошо сохраняется при комнатной температуре. Сравнительно стабилен при **pH 5,0–9,0** и быстро разрушается при **pH 3,0**.

• ЦМВ при беременности может привести к выкидышу, мертворождению или тяжелым врожденным уродствам ребенка.

• Врожденная субклиническая ЦМВИ в большинстве случаев не проявляется клинически в первые месяцы жизни ребенка, но на более поздних стадиях может приводить к патологиям: нарушениям слуха и зрения, хориоретиниту с атрофией зрительных нервов, умственной отсталости, нарушениям речи и другим.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

• Врожденная манифестная форма ЦМВИ у новорожденных проявляется сразу после рождения: низкая масса при рождении, желтуха (гемолитическая и печеночная), гепатит, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром (петехии, мелена и другие), как следствие тромбоцитопении, пневмония, судороги, менингоэнцефалит, ВЖК, ПВЛ, интерстициальный нефрит, хориоретинит, кератоконъюнктивит. В ликворе обнаруживается повышение белка и умеренный плеоцитоз, в моче – ЦМВ-клетки.

• ЦМВ при ослабленном иммунитете может вызвать серьезные осложнения, в том числе ретинит, гепатит, энцефалит, колит, пневмонию.

• ЦМВИ впервые упоминается в конце XIX века как «поцелуйная болезнь». Уже тогда медики сделали вывод, что заражение может происходить через слюну при поцелуе.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- **Меньший уровень инфицированности зарегистрирован в Европе, Австралии и Северной Америке, более высокий – в странах Африки и Юго-Восточной Азии.**
- **у 10–15% подростков и 40–50% людей старше 35 лет** выявлены антитела к цитомегаловирусу¹.
- **80% может достигать инфицированность женщин детородного возраста².**
- По данным ВОЗ, в странах Европы ЦМВ заражены **до 2,5% новорожденных, в России – до 4%.** Большинство зараженных детей рождаются без симптомов и являются пассивными носителями вируса.

¹Offermanns S., Rosenthal W. // Encyclopedia of Molecular Pharmacology. – 2nd. – Springer, 2008. – P. 437–438.

²Fowler K.B., Stango S., Pass R.F. et al. // The Outcome of Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Maternal Antibody Status. // New Eng J Med.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию новорожденных детей с ВУИ, в том числе ЦМВ, способствует:

- **100%-ной элиминации вируса из крови:** через 3 месяца – в 32%; через 4 месяца – в 40%; через 5 месяцев – в 20%; через 6 месяцев – в 8%³;
- **переходу вируса в неактивное состояние** в течение 3–6 месяцев³;
- **модулирующему влиянию на величину индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ лейкоцитами новорожденных детей⁴;**
- **статистически значимому снижению показателя летальности** (4,2% против 17,5% в группе сравнения)⁴;
- **снижению частоты возникновения бронхолегочной дисплазии** (17% против 31,5% в группе сравнения) и **тяжелых форм ретинопатии** (2,8% против 21% в группе сравнения)⁴;
- **снижению затрат на госпитализацию новорожденного ребенка с ВУИ в целом на более чем 25%⁴.**

³Кочкина С.С., Ситникова Е.П. // Способ лечения генерализованной цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста. // Детские инфекции. – 2018.

⁴Солдатова И.Г., Дегтярева М.В. // Оценка клинико-экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона человека – ВИФЕРОН® в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекций. // Педиатрия. – 2011. – №5.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ⁵

• **В 1882 году** немецкий патологоанатом **Х. Рибберт обнаружил гигантские клетки с включениями в ядре** в почечных канальцах мертворожденного младенца. Позднее клетки были названы цитомегалическими – «клетками-гигантами».

• Цитомегаловирус был выведен из клеточной культуры и открыт **в 1956 году** американским профессором патологии Маргарет Глэдис Смит. Заболевание получило название цитомегаловирусной инфекции.

В настоящее время интерферон-альфа-2b, действующее вещество препарата **ВИФЕРОН®**, входит в следующие стандарты оказания медицинской помощи и национальные клинические рекомендации:

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией, утверждены 09.10.2015 года. **Код протокола 91500.11.P35.1B25.0B25.1B25.8B25.9B27.1 01-2015.**

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1416н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при цитомегаловирусной болезни тяжелой степени тяжести», обновлен 27.04.2015 года.

⁵Ho M. // The history of cytomegalovirus and its diseases. // Med Microbiol Immunol. – 2008.



Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования: эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® при цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, в том числе недоношенных, детей

Краткий обзор подготовлен: **И.В. ПОЛЕСКО**, д. м. н, проф.
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Эффективность и безопасность применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные при комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных, в том числе недоношенных, детей (включая цитомегаловирусную инфекцию) были доказаны в рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании «Клинические испытания II фаза (переносимость и эффективность) рекомбинантного человеческого интерферона-альфа-2b (ВИФЕРОН®) у новорожденных детей с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний (в том числе внутриутробными инфекциями)». Исследование было проведено в 1996 году на базе МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и МП РФ и 13-й городской клинической больницы г. Москвы.

В исследование было включено 332 новорожденных, в том числе недоношенных, детей различного гестационного возраста: 166 детей распределены в основную группу, 166 детей – в контрольную. Из общего количества пациентов диагноз «цитомегаловирусная инфекция» был поставлен 78 детям, что составило 23,49% от общего числа включенных в испытание пациентов. Из общего количества пациентов с цитомегаловирусной инфекцией 39 детей распределены в основную группу и 39 детей – в контрольную.

В основной группе больные получали стандартную (общепринятую) терапию и препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные по утвержденной схеме. Пациенты контрольной группы получали стандартную (общепринятую) терапию и препарат плацебо.

Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы и однородны ($p > 0,05$) по полу, возрасту, весу, тяжести заболевания. Средний возраст новорожденных детей в основной группе ($n = 35$) составил $33,69 \pm 3,85$ недели (от 28 до 41 недели), средний вес – $2244,87 \pm 744,01$ г (от 1200 до 3980 г). Мальчиков – 18 (46,15%), девочек – 21 (53,85%). Недоношенных детей и с задержкой развития – 32 ребенка (82%), из них глубоко недоношенных (<34 недель) – 21 ребенок, доношенных новорожденных детей – 7. Средний возраст новорожденных детей в контрольной группе ($n = 39$) составил $33,13 \pm 3,07$ недели (от 28 до 41 недели), средний вес – $2067,56 \pm 548,28$ г (от 1210 до 3430 г). Мальчиков – 20 (51,28%), девочек – 19 (48,72%). Недоношенных детей и с задержкой развития – 35 человек (89,7%), из них глубоко недоношенных (<34 не-

дель) – 20 детей, доношенных новорожденных детей – 4.

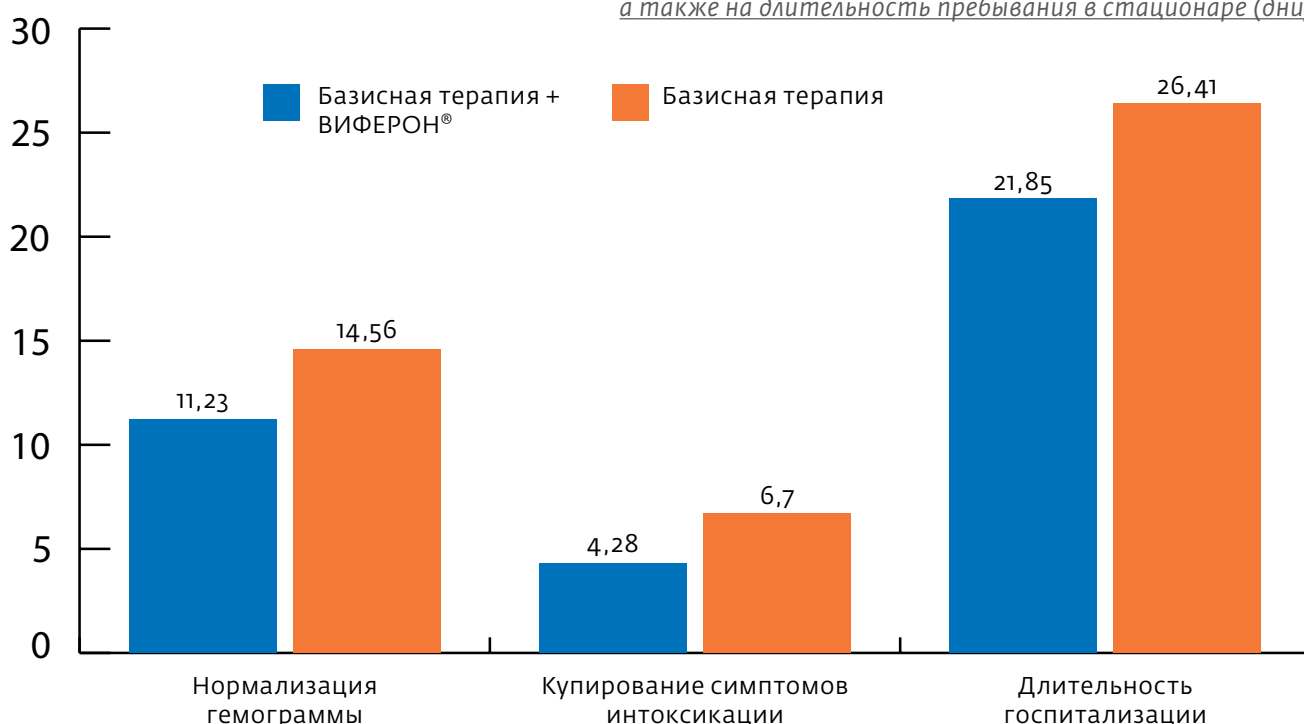
Инфекционно-воспалительный процесс характеризовался выраженными признаками токсикоза, низкой прибавкой веса, отсутствием аппетита, срыгиваниями, дисфункцией желудочно-кишечного тракта, беспокойным поведением или вялостью. При осмотре кожные покровы были сухие, бледные с цианотичным, серым или желтушным оттенком. У большинства детей была выражена желтуха, отмечалось истончение подкожно-жирового слоя, увеличение лимфоузлов, увеличение печени и селезенки, геморрагический синдром. У 32 новорожденных (41%) цитомегаловирусная инфекция протекала в форме пневмонии.

При лабораторном обследовании в большинстве случаев выявлялась анемия, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения. При проведении иммунологического (серологического) исследования в сыворотке крови у детей определялись специфические антитела (IgM и/или IgG к цитомегаловирусу) и другие маркеры ЦМВИ.

Эффективность и безопасность применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные у новорожденных, в том числе недоношенных,

У детей, получавших стандартную терапию в комплексе с препаратом ВИФЕРОН®, быстрее купировались основные клинические симптомы заболевания, нормализовались размеры печени и селезенки, лимфатических узлов

Влияние препарата ВИФЕРОН® на длительность лабораторных и клинических показателей, а также на длительность пребывания в стационаре (дни)





Evgeny Azamanenko/Shutterstock/FOTODOM

детей в составе комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний оценивались путем сравнения продолжительности основных симптомов заболевания, сроков госпитализации, динамики лабораторных показателей в основной группе по сравнению с контрольной группой. Оценку переносимости применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные проводили путем сравнения частоты появления побочных (нежелательных) явлений в основной группе по сравнению с контрольной группой.

У детей основной группы, получавших стандартную (общепринятую) терапию в комплексе с препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные, быстрее купировались основные клинические симптомы заболевания, быстрее нормализовались размеры печени и селезенки, лимфатических узлов. **Отмечено положительное влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные на показатели интерференового статуса у новорожденных, в том числе недоношенных, детей: после курса терапии нормализовался уровень сывороточного спонтанного интерферона, повышалась способность к продукции интерферонов альфа- и**

гамма-иммунокомпетентными клетками, что свидетельствует о восстановлении функционирования системы интерферона.

Применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные у новорожденных, в том числе недоношенных, детей с цитомегаловирусной инфекцией в составе комплексной терапии значительно сокращает сроки нормализации показателей гемограммы, в среднем на 3,3 дня (статистически + достоверно $p < 0,001$). В основной группе срок нормализации показателей гемограммы составил $11,23 \pm 1,98$ дня, в контрольной группе – $14,56 \pm 1,62$ дня. У детей основной группы отмечено более быстрое (в среднем на 2,4 дня быстрее, статистически достоверно $p < 0,001$) купирование симптомов интоксикации, чем у детей контрольной группы: у детей основной группы продолжительность токсикоза составила $4,28 \pm 1,34$ дня, в группе сравнения – $6,70 \pm 2,83$ дня.

При оценке сроков госпитализации детей основной и контрольной групп показано, что включение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в состав комплексной терапии новорожденных, в том числе недоношенных, детей с цитомегаловирусной инфекцией позволяет значительно сократить время пребывания ребенка в стационаре и затраты на его лечение. Так, срок госпитализации

**Применение
препарата ВИФЕРОН®
у новорожденных с
цитомегаловирусной
инфекцией в составе
комплексной терапии
значимо сокращает
сроки нормализации
показателей
гемограммы**

детей основной группы составил $21,85 \pm 5,17$ дня и был в среднем на 4,5 дня меньше (статистически достоверно $p < 0,001$), чем срок госпитализации детей контрольной группы – $26,41 \pm 5,70$ дня. Кроме того, отмечено, что включение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в состав комплексной терапии цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, в том числе недоношенных, детей позволяет сократить необходимость в проведении гемотрансфузии, переливания плазмы и внутривенного введения иммуноглобулина, что существенно снижает затраты на лечение ребенка.

При анализе безопасности установлено, что частота нежелательных явлений в основной и контрольной группах была сопоставима, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные.

При анализе уровня специфических нейтрализующих антител к интерферону-альфа-2b не было отмечено значимых различий между группами: при применении препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные у новорожденных, в том числе недоношенных, детей не образовались нейтрализующие антитела к интерферону-альфа.



anastasiya adamovich/Shutterstock/FOTODOM

Включение препарата ВИФЕРОН® в состав комплексной терапии позволяет значительно сократить время пребывания ребенка в стационаре

Таким образом, препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные показал высокую клинико-иммунологическую эффективность при лечении тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмонии (бактериальной, вирусной, хламидийной), сепсиса, менингита, внутриутробных инфекций (герпетической, **цитомегаловирусной**, энтеровирусной, микоплазменной, кандидоза, в том числе висцерального) у новорожденных, в том числе недоношенных, детей по сравнению с общепринятой (стандартной) терапией. Сравнительный анализ с препаратами других производителей не проводился, так как это первый опыт применения рекомбинантных интерферонов у новорожденных детей.

Полученные результаты дали основание рекомендовать применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в клинической неонатологии при лечении тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей.

По результатам проведенных исследований Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало разрешение на медицинское применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные у новорожденных детей в качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства при инфекционно-воспалительных заболеваниях (регистрационное удостоверение «96/432/5 от 31.12.1996 года на лекарственное средство ВИФЕРОН® (интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 в свечах)»).



Вирусные инфекции и поражения почек у детей

А.И. САФИНА, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ», Казань

В статье дается представление о вирус-ассоциированных поражениях почек у детей. Рассматриваются основные клинические и морфологические варианты поражения почек при цитомегаловирусной инфекции, парвовирусной и Эпштейна – Барр-вирусной инфекции. Обсуждаются вопросы лечения с позиции современных международных исследований и российских клинических рекомендаций.

Ключевые слова: дети, вирусные инфекции, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19, поражение почек, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит.

Вирусные инфекции могут вызывать различные поражения почек – от минимальных изменений до развития острого повреждения. Поражение почек, вызванные вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита В (HBV) и С (HCV), хорошо известны. Клинические проявления поражений почек, вызванных вирусными инфекциями, могут варьировать от небольших изменений, таких как микрогематурия, натрийурия, небольшая протеинурия, до тяжелой гломерулонефрита, острого повреждения почек (ОПП) и тромботической микроангиопатии (ТМА). Диагностика вирусных инфекций значительно улучшилась в последнее десятилетие, появилась возможность количественного определения многих вирусов как в моче, так и в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Практически любая острая вирусная инфекция может привести к повреждению почки. Поражение почек при вирусных инфекциях нельзя называть «постинфекционный гломерулонефрит», поскольку для него характерна определенная последовательность событий: полное разрешение инфекции и скрытое время для формирования иммунных комплексов (ИК) с последующим развитием поражения почек. При вирусных инфекциях поражение почек происходит на фоне активной репликации вируса и в большинстве случаев завершается с прекращением виремии. Для вирусных поражений почек правильно использовать термин «...связанные с вирусной инфекцией», обозна-

чая связь поражения почек с активной репликацией вируса [1].

Патогенез. Существует несколько механизмов, с помощью которых вирусные инфекции могут привести к повреждению почек [2]:

- инфицирование клеток клубочка или канальцев с развитием прямого цитотоксического повреждения;
- как любое фильтруемое вещество, вирусные частицы (диаметром 5–300 нм) могут с кровью попасть в клубочек, что может привести к образованию ИК *in situ*;
- вирусы могут быть антигенным стимулом для иммунной системы, что приводит к выработке аутоантител против перекрестно реагирующих эпителиальных клеток клубочка;

Практически любая острая вирусная инфекция может привести к повреждению почки



– вирусные инфекции могут привести к хронической нефропатии с помощью различных механизмов, в т.ч. реактивации латентного вируса в клетках клубочков, что приводит к рецидивам повреждения почечных клеток.

Диагностика вирус-ассоциированной нефропатии требует диагностических доказательств активной вирусной инфекции наряду с клинико-лабораторными признаками повреждения почек. Подтверждается наличие инфекции гистологическим исследованием почек, выделением вируса на культуре клеток или с помощью ПЦР. Это непростая задача, и она не всегда выполнима, поэтому диагноз «вирус-ассоциированная гломерулопатия» или «вирус-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит» и др. ставится довольно редко. Если тот или иной вирус действительно вызывает повреждение почек, выделение вирусов с мочой может появиться в продромальном периоде, во время болезни, в периоде выздоровления или в неопределенные сроки. При исследовании биоптатов вирусная инфекция может быть определена путем выявления вирусных включений, обнаружения вирусной репликации с помощью ПЦР (для ДНК-вирусов) или ПЦР с обратной транскрипцией – RT-PCR (для РНК-вирусов), культивирования вируса. Вирусные включения в клетках неспецифичны, они могут появляться в моче при невирусных инфекциях и у здоровых людей. При проведении иммуногистохимического окрашивания для выявления противовирусных антител (АТ) следует быть особо внимательными при проведении исследования, поскольку тесты мо-



ESB Professional/Shutterstock/FOTODOM

гут быть ложноотрицательными, если эпитопы вируса скрыты связыванием эндогенных АТ. Анализ на противовирусные АТ также может ввести в заблуждение, поскольку при системных аутоиммунных заболеваниях неспецифическая иммунная активация может привести к повышению титров противовирусных АТ. В этом отношении может быть полезен скрининг общих титров иммуноглобулинов. С другой стороны, поглощение противовирусных АТ в клубочках может при-

Таблица 1. Вирусные инфекции и варианты поражения почек [3, 4]

Варианты поражения почек	Вирусы	Поражение почек
Острые	Парвовирус В19	Иммунокомплексный ГН, узелковый полиартериит, ТМА, пурпура Шенлейна – Геноха
	Цитомегаловирус	ФСГС коллапсирующий, мембранозная гломерулопатия, IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна – Геноха, иммунокомплексная гломерулопатия, мембранопротролиферативный ГН, ТМА
	Эпштейна – Барр-вирус	Иммунокомплексная гломерулопатия, мембранозная гломерулопатия, мезангиопротролиферативный ГН
Подострые	Парвовирус В19	ФСГС коллапсирующий
	Эпштейна – Барр-вирус	ФСГС коллапсирующий, мембранозная гломерулопатия



У 80% детей врожденная ЦМВИ остается бессимптомной, у 5–18% развивается манифестная форма заболевания с тяжелым течением

вести к снижению уровня АТ в крови, что даст ложноотрицательный результат. Следовательно, измерение титров АТ в отдельности не следует рассматривать как доказательство наличия или отсутствия вирусного повреждения почек.

Многие из вирусных инфекций, такие как парвовирус, вирус Эпштейна – Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV), связаны с очень тяжелым повреждением почек в виде коллапсирующего фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) (табл. 1).

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ЦМВИ)

ЦМВИ – инфекционное заболевание, вызванное герпес-вирусом 5-го типа, характеризующееся полиморфной клинической симптоматикой и специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток (ЦМК) на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. **ЦМВ – наиболее частый возбудитель врожденной инфекции.** Инфицированность ЦМВ распространена повсеместно. От 20 до 60% детей и от 40 до 95% взрослых в мире инфицированы ЦМВ. **Среди беременных женщин частота выявления АТ к ЦМВ, по разным исследованиям, колеблется от 40 до 90%.** Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1%. **Внутриутробное инфицирование плодов ЦМВ у женщин с первичной ЦМВИ во время беременности достигает 30–50%,** при этом только у 5–18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ. У 80% детей врожденная ЦМВИ остается бессимптомной и клинически проявляется позже, у 5–18% развивается манифестная форма заболевания с тяжелым течением.

Поражение почек при ЦМВИ. ЦМВ чаще вызывает острое поражение клубочков с развитием гломерулонефрита [5–8]:

- мембранопролиферативный гломерулонефрит (ГН);
- мембранозная нефропатия;
- мезангиопролиферативный ГН;
- ТМА;
- IgA-нефропатия.

Клинически поражение почек при ЦМВИ может проявляться нефротическим синдромом (в т.ч. врожденным):

- массивная протеинурия (>40 мг/м²/ч.; белок/креатинин >2; >3,5 г/1,73 м²/24 ч.);
- гипоальбуминемия с уровнем альбумина в сыворотке <2,5 г/дл;
- отеки или нефритический синдром с гематурией, умеренной протеинурией и др. и нарушением функции почек и др.

Лабораторная диагностика ЦМВИ:

- определение ЦМВ в моче (слюне) методом ПЦР – окончательный для диагностики ЦМВИ – высоконадежный метод: чувствительность – 100%, специфичность – 99%;
- определение ЦМВ в крови методом ПЦР (отрицательная ПЦР в крови не исключает инфекции).

Диагностика ассоциированного с ЦМВИ поражения почек основана на специальных методах исследования. У пациентов обнаруживаются цитоплазматические включения вируса в клубочках [9], вирусный антиген также обнаруживается в мезангии с помощью иммуногистохимического исследования [10].

Для лечения врожденной ЦМВИ в соответствии с протоколом лечения МЗ РФ [10] рекомендуются следующие препараты:

- «Валганцикловир» внутрь в дозе 16 мг/кг 2 раза в сутки, длительность лечения – до 6 месяцев;
- при невозможности назначения препарата внутрь внутривенно применяют «Ганцикловир»

5–7,5 мг/кг массы тела в сутки путем двукратных внутривенных инфузий в течение 14–21 дней;

– также иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный – 1 мл/кг капельно каждые 48 ч. – всего 10 введений;

– интерферон-альфа-2b рекомендован в комплексной терапии врожденной ЦМВИ в качестве иммуномодулирующего противовирусного средства. Преимуществом обладают препараты с высокой степенью безопасности, разрешенные с периода новорожденности и содержащие высокоактивные антиоксиданты – витамины С и Е (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные).

Режим назначения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные:

– **детям >34 недель гестационного возраста по 150 000 МЕ 2 раза/сут. курсом 5 суток;**

– **детям <34 недель гестационного возраста по 150 000 МЕ 3 раза/сут. курсом 5 суток.**

Рекомендованы 2–5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток.

Лечение ассоциированных с ЦМВИ гломерулопатий Ганцикловиром дает хороший эффект, вплоть до наступления полной ремиссии [7]. Лече-

Таблица 2. Поражение почек при парвовирусной инфекции

Клиническая презентация	<ul style="list-style-type: none">• Острое повреждение почек• Гипокомплементемия• Протеинурия
Начало	<ul style="list-style-type: none">• 2 недели (3–45 дней) после заражения
Биопсия почек	<ul style="list-style-type: none">• Мезангиопролиферативная гломерулопатия (инфильтрация лейкоцитов, частичный мезангиолиз, преобладание IgG)• Мезангиопролиферативная гломерулопатия с преобладанием IgA (Шенлейна – Геноха-подобный)• ТМА• Коллапсирующая гломерулопатия

ние длительное, до исчезновения мочевого синдрома и маркеров активной вирусной инфекции.

В случае коллапсирующей гломерулопатии помимо «Ганцикловира», использовались стероиды, что привело к наступлению ремиссии заболевания [8], в долгосрочной перспективе ремиссия сохранялась [11].

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПАРВОВИРУСОМ В19

Человеческий парвовирус В19 – одноцепочечный ДНК-вирус, обнаруженный австралийским вирусологом Ивонном Коссартом в 1975 году. Он является единственным парвовирусом, ассоциированным с болезнью человека. Парвовирус обладает высоким сродством к клеткам – предшественникам эритроцитов, которое обусловлено присутствием на их поверхности антигена Gb4, благодаря которому вирус способен проникать внутрь клетки. Gb4-антиген также экспрессируется в других типах клеток: в легких, сердце, печени, почках, синовии, эндотелии сосудов и гладкомышечных клетках. PVB19 является причиной острой инфекционной экзантемы – высококонтагиозного заболевания у детей. PVB19 также является причиной большого числа заболеваний: полиартропатии, острой апластической анемии, водянки плода и др.

Кроме того, PVB19 – единственный парвовирус, ассоциированный с различными заболеваниями почек (табл. 2). Наиболее частое поражение



Joy_Studio/Shutterstock/FOTODOM



почек при PVB19-инфекции – это острый постинфекционный ГН, который развивается в течение 2 недель (диапазон от 3 до 45 дней) от начала вирусной инфекции. Клиническая презентация – острый нефритический синдром и гипокомплементемия.

Биопсия выявляет эндокапиллярный мезангио-пролиферативный ГН, иммунофлуоресценция – зернистое осаждение С3, IgG, IgM или их комбинации на стенках сосудов и в мезангии. Электронная микроскопия может демонстрировать субэндотелиальные электронно-плотные депозиты; субэпителиальные отложения обычно отсутствуют. Иммуногистохимический анализ с использованием моноклональных АТ против антигена PVB19 показывает положительное окрашивание вдоль капиллярных стенок и в мезангиуме. PVB19 может также вызывать повреждение эндотелия сосудов, опосредованное ИК и прямым цитотоксическим повреждением эндотелиальных клеток [12]. Сосудистые эндотелиальные клетки экспрессируют рецептор для PVB19, и поэтому вирус может непосредственно инфицировать и повреждать эндотелиальные клетки. Исследование ДНК PVB19 в образцах, полученных при биопсии почки, установило, что распространенность вирусной ДНК была выше при ФСГС и коллапсирующей гломерулопатии (85%), чем при других морфологических вариантах (54%) [13].

Диагноз «острая PVB19-ассоциированная гломерулопатия» выставляется на основании выявления специфических IgM-АТ иммуногистохимическим методом и/или вирусного генома методом ПЦР в ткани почек.

Лечение. У большинства пациентов с PVB19-ассоциированным ГН ремиссия наступает спонтанно, без какого-либо конкретного лечения. Исчезновение PVB19 и падение титров IgM обычно происходит в течение 8 недель после первичной инфекции. Низкие титры, однако, могут сохраняться до 6 месяцев, поэтому некоторые пациенты могут не давать полной ремиссии в течение этого времени.

Для иммунокомпromетированных пациентов со стойкими симптомами или отсутствием положительной динамики в лечении можно использовать внутривенный иммуноглобулин. Успешное лечение PVB19-инфекции внутривенным иммуноглобулином было продемонстрировано у пациентов с коллапсирующей гломерулопатией после трансплантации почек [14]. Описаны также случаи развития ФСГС у пациентов с PVB19-ин-

фекцией. Markenson и соавт. [15] впервые описали случай развития нефротического синдрома у двух братьев и сестер с серповидноклеточной анемией после PVB19-индуцированных апластических кризов. Wierenga и др. [16] также описали подобную ситуацию у 7 пациентов, у которых развитие серповидноклеточной анемии и нефротического синдрома диагностировано после перенесенной PVB19-инфекции. Биопсия почек, проведенная в острой фазе у 4 пациентов, выявила мезангио-пролиферативный ГН без значительного осаждения ИК. У пятого пациента, биопсия у которого была выполнена через 4 месяца после дебюта симптомов, был установлен диагноз «ФСГС». A. Tolaymat и соавт. [17] сообщили об аналогичном случае ФСГС на фоне PVB19-инфекции путем выявления вирусной ДНК методом ПЦР в ткани почек. Tanawattanacharoen et al. [18] исследовали ДНК PVB19 в образцах ткани почек, полученных при биопсии, и обнаружили, что распространенность вирусной ДНК была выше среди пациентов с идиопатическим ФСГС и коллапсирующей ФСГС (85%), чем при других морфологических вариантах гломерулопатий (54%).

Прогноз у пациентов с ФСГС не совсем благоприятный. По данным Wierenga et al., из 7 пациентов только один выздоровел, один умер на фоне



Just dance/Shutterstock/ФОТОДОМ

прогрессирующей гломерулопатии и терминальной хронической болезни почек (ХБП) в течение 3 месяцев, у остальных отмечалось постоянное снижение скорости клубочковой фильтрации и сохранялась протеинурия. Польза иммунодепрессивной терапии у этих пациентов остается неясной, ведение пациентов должно быть индивидуализировано, с частым мониторингом функции почек и контролем факторов риска развития ХБП, таких как артериальная гипертензия и лекарственная нефротоксичность.

Диагностика парвовирусной инфекции:

- определение PVB19 в крови методом ПЦР;
- повышение анти-PVB19 IgM;
- для постановки диагноза PVB19-ассоциированного ГН необходимо выполнить иммуногистохимическое окрашивание ткани почек с использованием моноклональных АТ к PVB19.

Лечение [19]:

- должно быть индивидуальным, с частым мониторингом и контролем факторов риска;
- большинству пациентов с острым постинфекционным ГН, вызванным PVB19, лечение не требуется – заболевание проходит самостоятельно;
- эффективный противовирусный препарат отсутствует, однако внутривенный иммуноглобулин может потребоваться в случае аплазии костного мозга и прогрессирующего течения заболевания;
- польза от иммунодепрессантов в терапии этих пациентов остается неясной;
- сроки исчезновения PVB19 и снижения титров IgM обычно составляют 8 недель.

Прогноз в отношении парвовирусной гломерулопатии варьирует от спонтанной ремиссии после разрешения инфекции до прогрессирования ФСГС и формирования ХБП.

ЭПШТЕЙНА – БАРР-ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Вирус Эпштейна – Барр (EBV) – ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, герпес-вирус 4-го типа. Хотя наиболее распространенная клиническая картина EBV-инфекции – это инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, у младенцев и детей в большинстве

Таблица 3. Поражение почек при EBV-инфекции

Клиническая презентация	<ul style="list-style-type: none"> • Двусторонняя боль в пояснице • Микрогематурия • Умеренная протеинурия • Тубулярные дисфункции: синдром Фанкони, учащенные мочеиспускания вследствие недостаточной концентрации мочи
Начало	<ul style="list-style-type: none"> • 3–17 дней после заражения
Биопсия почек	<ul style="list-style-type: none"> • Тубулоинтерстициальная нефропатия

случаев она является бессимптомной или неспецифической [20]. Диагноз «EBV-инфекция» у детей является сложной задачей не только в силу атипичной клиники, но также и потому, что диагностика отличается от взрослых:

- диагностическая ценность гетерофильных АТ невелика, так как они редко встречаются у маленьких детей;
- хотя IgM-АТ к EBV-капсидному антигену считаются надежным маркером инфекции, их обнаружение обычной непрямой иммунофлюоресценцией ограничено у большего числа детей;
- АТ к ядерному антигену EBV класса G (EBNA IgG), как правило, появляются у детей раньше, чем в взрослых, – их обнаружение не исключает возможность острой EBV-инфекции у детей.

Клинические проявления поражения почек при EBV-инфекции (табл. 3). Легкое поражение почек при EBV-инфекции может развиваться у 16% пациентов с инфекционным мононуклеозом. Острое повреждение почек (ОПП) развивается редко – в 1,6% случаев, хотя этот показатель может быть и выше. В ретроспективном исследовании Tsai et al. у 165 детей [21], госпитализированных с серологически доказанной первичной EBV-инфекцией, у 8 развилось ОПП (4,8%). Основным симптомом у этих детей была лихорадка; поражение почек клинически манифестировало двусторонней болью в пояснице, микрогематурией, небольшой протеинурией, глюкозурией и снижением концентрационной способности почек. Уровень креатинина достигает максимума в течение 3 недель после клинического дебюта. За исключением одного пациента, который умер от желудочно-кишечного кровотечения, осталь-



Таблица 4. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, используемых при лечении EBV-инфекций [25]

Интерферон-альфа-2b (ВИФЕРОН®)	<ul style="list-style-type: none">• Клинические признаки инфекции в любом возрасте• Уровень доказательности 2+
«Ацикловир»	<ul style="list-style-type: none">• При тяжелых формах заболевания• Уровень доказательности 2+

ные 7 детей полностью восстановили функцию почек в интервале от 1 недели до 1 месяца.

Наиболее распространенная **патология почек при EBV-инфекции – острый тубулоинтерстициальный нефрит**. Другие формы EBV-ассоциированной почечной патологии встречаются редко и включают мезангиопролиферативный ГН, ГН с «полулуниями», мембранозную нефропатию, С3-гломерулопатию [22–24].



michaelljung/Shutterstock/FOTODOM

Интерферон-альфа-2b рекомендован в комплексной терапии врожденной ЦМВИ в качестве иммуномодулирующего противовирусного средства

Патогенез EBV-ассоциированной почечной патологии. J.L. Becker и соавт. [25] доказали, что EBV поражает эпителий проксимальных канальцев, вызывает Т-клеточный ответ на инфекцию и, как следствие, развитие тубулоинтерстициального воспаления. Используя гибридизацию *in situ* и ПЦР, они обнаружили ДНК EBV исключительно в почечной ткани пациентов с идиопатическим хроническим интерстициальным нефритом. Геном EBV был обнаружен в основном в клетках проксимальных канальцев. Кроме того, авторы обнаружили антиген CD21 (рецептор EBV на В-лимфоцитах) также в проксимальных канальцах. Авторы предполагают, что индукция развития EBV-интерстициального нефрита может быть следствием реакции клеточного иммунитета на инфицированные клетки проксимальных канальцев.

Лечение (табл. 4). Роль глюкокортикоидной терапии остается неясной при лечении пациентов с поражением почек на фоне EBV-инфекции. Терапия глюкокортикоидами привела к переменным результатам. В отсутствие данных контролируемых исследований конкретные рекомендации относительно показаний к применению глюкокортикоидов для лечения EBV-интерстициального нефрита трудно сформулировать. Аналогичным образом нет убедительных доказательств относительно эффективности ацикловира для улучшения результата или предотвращения осложнений EBV-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема вирусного поражения почек остается весьма актуальной в связи с малосимптомным течением и сложностями диагностики. Клинические проявления вирусных поражений почек могут быть



минимальными, а могут протекать с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита, острого постинфекционного ГН, ТМА, мезангиопролиферативного ГН и др. Для диагностики вирус-ассоциированных поражений почек необходимо анализировать связь между инфекцией, реакцией специфических АТ, течением заболевания, а также выполнять биопсию почки с оценкой вирусной ин-

фекции в почечной ткани. Поскольку специфического лечения поражений почек, ассоциированных с парвовирусной, цитомегаловирусной и Эпштейна – Барр-вирусной инфекцией, не разработано, основные усилия должны быть направлены на лечение самой инфекции, быстрейшую ликвидацию виремии и остановку репликации вируса в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warren L. Kupin. */// Viral-Associated GN Hepatitis B and Other Viral Infections.* // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2017; 12: 1529–1533. doi:https://doi.org/10.2215/ CJN.09180816.
2. Prasad N., Patel M. */// Infection-Induced Kidney Diseases: review.* *Frontiers in Medicine.* – 2018; 5: Article 327. doi: 10.3389/fmed.2018.00327.
3. Lin C.Y., Hsu H.C. */// Measles and acute glomerulonephritis.* // Pediatrics. – 1983; 71: 398–401. [PubMed: 6219335].
4. Scott E. Wenderfer. */// Viral-associated glomerulopathies in children.* // Pediatr. Nephrol. – 2015; 30 (11): 1929–1938. doi: 10.1007/s00467-015-3057-y.
5. Andresdottir M.B., Assmann K.J., Hilbrands L.B., Wetzels J.F. */// Type I membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft: A recurrence induced by a cytomegalovirus infection?* // Am. J. Kidney Dis. – 2000; 35: 36.
6. Georgaki-Angelaki H., Lycopoulou L., Stergiou N., Lazopoulou D., Paraskevaku H., Giannaki-Psinaki M., Mentis A. */// Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19-month-old baby.* // Pediatr. Nephrol. – 2009; 24: 203–206.
7. Shiraishi N., Kitamura K., Hayata M., Ogata T., Adachi M., Kajiwara K., Ikeda H., Miyoshi T., Tomita K. */// Case of anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy.* // Intern. Med. J. – 2012; 42: e7–11.
8. Chandra P., Kopp J.B. */// Viruses and collapsing glomerulopathy: A brief critical review.* // Clin. Kidney J. – 2013; 6: 1–5.
9. Rodriguez-Hitirbe B., Burdman E.A., Ophascharensuk, Barsoum R. */// Glomerular diseases associated with infections.* In: Johnson R., Feehally J., eds. *Comprehensive clinical nephrology.* 2nd ed. Edinburgh: Mosby. – 2000: 373–386.
10. Цитомегаловирусная инфекция врожденная: клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ. – 2016.
11. Besbas N., Bayrakci U.S., Kale G., Cengiz A.B., Akcoren Z., Akinci D., Kilic I., Bakkaloglu A. */// Cytomegalovirus-related congenital nephritic syndrome with diffuse mesangial sclerosis.* // Pediatr. Nephrol. – 2006; 21: 740–742. [PubMed: 16523262].
12. Young N.S., Brown K.E. */// Parvovirus B19.* // N. Eng. J. Med. – 2004; 350: 586–597. doi: 10.1056/NEJMra030840.
13. Moudgil A., Nast CC, Bagga A., Wei L., Nurmamet A., Cohen A.H., Jordan S.C., Toyoda M. */// Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy.* // Kidney Int. – 2001; 59: 2126–2133.
14. Barsoum N.R., Bunnapradist S., Moudgil A., Toyoda M., Vo A., Jordan S. */// Treatment of parvovirus B-19 (PV B-19) infection allows for successful kidney transplantation without disease recurrence.* // Am. J. Transplant. – 2002; 2: 425–428.
15. Markenson A.L., Chandra M., Lewy J.G., Miller D.R. */// Sick cell anemia: The nephrotic syndrome and hypoplastic crises in a sibship.* // Am. J. Med. – 1978; 64: 719–723.
16. Wierenga KJ, Pattison JR, Brink N. */// Glomerulonephritis after human parvovirus infection in homozygous sickle-cell disease.* // Lancet. – 1995; 346: 475–476.
17. Tolaymat A., Al Mousily F., MacWilliam K., Lammert N., Freeman B. */// Parvovirus glomerulonephritis in a patient with sickle cell disease.* *Pediatr. // Nephrol.* – 1999; 13: 3.
18. Tanawattanacharoen S., Falk R.J., Jennette J.C., Kopp J.B. */// Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis.* // Am. J. Kidney Dis. – 2000; 35: 1166–1174.
19. Парвовирусная инфекция B19V врожденная: клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ. – 2016.
20. Cohen J. */// Epstein-Barr virus infection.* // N. Engl. J. Med. – 2000; 343: 481–492.
21. Tsai J.D., Lee H.C., Lin C.C., Liang D.C., Chen S.H., Huang F.Y. */// Epstein-Barr virus-associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow-up.* // Pediatr. Nephrol. – 2003; 18: 667–674.
22. Wallace M., Leet G., Rothwell P. */// Immune complex mediated glomerulonephritis with infectious mononucleosis.* // Aust. N Z J. Med. – 1974; 4: 192–195.
23. Greenspan G. */// The nephrotic syndrome complicating infectious mononucleosis: Report of a case.* // Calif Med. – 1963; 98: 162.
24. Shashaty G.G., Atamer M.A. */// Hemolytic uremic syndrome associated with infectious mononucleosis.* // Am. J. Dis. Child. – 1974; 127: 720–722.
25. Becker J.L., Miller F., Nuovo G.J., Josepovitz Ch., Schubach W.H., Nord E.P. */// Epstein-Barr virus infection of renal proximal tubule cells: Possible role in chronic interstitial nephritis.* // J. Clin. Invest. – 1999; 104: 1673–1681.
26. Клинические рекомендации оказания помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом. – М.: МЗ РФ. – 2014.



Современные подходы к лечению генерализованной цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста

С.С. КОЧКИНА, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций,
Е.П. СИТНИКОВА, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ярославль

Статья посвящена актуальной проблеме детского возраста – цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в связи с ее широким распространением и ростом заболеваемости.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, лечение, дети.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) впервые описана более 100 лет назад [1], но интерес к ее изучению, в том числе к терапии заболевания, не ослабевает.

В настоящее время известно, что цитомегаловирус (ЦМВ) обладает преимущественно нейротропным, эпителиотропным, гепатотропным и кардиотропным действием [2], что объясняет чувствительность к инфекции плода, полиморфизм клинической картины у ребенка после рождения, а также генерализованный характер заболевания [2–4]. При этом до сих пор отсутствуют единые подходы к лечению генерализованных форм ЦМВИ у детей первого года жизни. Лечение в острый период заболевания состоит из этиотропной и посиндромальной терапии [5–7]. Ни один из современных методов не позволяет полностью избавиться от вируса, который при попадании в организм человека остается в нем навсегда. Поэтому целью лечения ЦМВИ является устранение симптомов острой формы заболевания и удержание вируса в неактивном состоянии [2, 6]. Специфическая терапия ЦМВИ проводится только после верификации

диагноза и должна подтверждаться данными клинических, иммунологических, вирусологических исследований. При тяжелой генерализованной форме ЦМВИ используют виростатические препараты: ганцикловир (цимевен), фоскарнет [5, 6]. Применение ганцикловира имеет возрастные ограничения, назначать препарат детям рекомендуется только в том случае, если польза от лечения превышает существенный риск. Известен способ лечения ЦМВИ фоскарнетом, цитотектом/неоцитотектом, пентаглобином [2, 5, 6]. Применяют также

До сих пор
отсутствуют единые
подходы к лечению
генерализованных
форм ЦМВИ у детей
первого года жизни

комплексные иммуноглобулины, ацикловир внутривенно капельно в дозе 5–10 мг на 1 кг массы тела каждые 8 часов, продолжительность курса составляет 5–10 дней [8].

Особый интерес вызывает лечение интерферонами (ИФН), поскольку противовирусный эффект – одно из основных их свойств [9]. ИФН являются важными модуляторами иммунитета при применении невысоких терапевтических доз, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов [9]. **Введение экзогенного ИФН позволяет обеспечить элиминацию инфекционного агента задолго до того, как собственные клетки начинают синтезировать эндогенный ИФН в достаточном количестве.** Кроме того, поступление ИФН помогает разгрузить пораженные клетки и компенсировать их неспособность к продукции собственного ИФН в необходимых количествах. **Ускоренная элиминация инфекционного агента при введении экзогенного ИФН сокращает сроки течения инфекционного процесса** [9, 10]. Применение препаратов этиотропного действия, к которым в первую очередь относятся природные и рекомбинантные ИФН, является альтернативным методом лечения [10]. В педиатрии предложено использовать ИФН- α -2b, полученный методом генной инженерии (патент РФ №2602953 от 27 октября 2016 года), в комплексе с высокоактивными антиоксидантами – витаминами С и Е (ВИФЕРОН® производства ООО «Ферон», Россия). Он обладает антивирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью, не имеет возрастных ограничений. **Ректальный путь введения препарата не перегружает желудочно-кишечный тракт, позволяет обеспечить быструю доставку активных компонентов в кровь и, соответственно, быстрое наступление терапевтического эффекта. Для производства препарата применяется гипоаллергенная основа – масло какао, не используются красители и подсластители, что позволяет минимизировать риски развития аллергии.**

Целью исследования было совершенствование лечения генерализованной ЦМВИ у детей раннего возраста при сочетанном введении ганцикловира и ИФН- α -2b в комплексе с витаминами С и Е.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе инфекционной клинической больницы №1 г. Ярославля и в Областном перинатальном центре с 2008 по 2016 год. Критериями включения пациентов в



Monkey Business Images/Shutterstock/FOTODOM

исследование были возраст до 2 мес., постоянное проживание в Ярославле и Ярославской области, установленный диагноз «генерализованная ЦМВИ». В исследование были включены 24 ребенка. Получено информированное согласие родителей на проведение специфической терапии. Диагноз «ЦМВИ» устанавливали на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных: обнаружения ДНК ЦМВ в сыворотке крови, ликворе, слюне, моче; количественного определения ЦМВ в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); наличия анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), результатов биохимического анализа крови (уровень билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы). Проводили УЗИ паренхиматозных органов и слюнных желез. Все дети осмотрены специалистами: оториноларингологом, неврологом, при необходимости – гематологом; наблюдались инфекционистом, неонатологом и иммунологом. Все пациенты были в возрасте до 2 мес., преобладали мальчики – 15 (62,5%), девочек было 9 (37,5%). У 24 детей выявлены симптомы гепатита, у 4 – энцефалита, у 3 – менингоэнцефалита, у 2 – пневмонии, у 8 –



Таблица 1. Изменение вирусной нагрузки в крови у детей 2-й группы (n = 5, смешанная выборка), установленное методом ПЦР

№ пациента	До лечения, копий/мл	После начала лечения, копий/мл	
		через 14 дней	через 21 день
1.	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁶
2.	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
3.	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
4.	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
5.	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵

нефрита, у 6 – энтерита, у 3 – олангита. Были сформированы 3 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 13 детей, получавших ганцикловир в течение 14–21 дня, затем ИФН- α -2b в комплексе с витаминами С и Е ректально; в 2-ю группу – 5 детей, у которых применяли только симптоматическое лечение ЦМВИ: гепатопротекторы, антибиотики широкого спектра действия (цефтриаксон, ампициллины) в возрастных дозировках (табл. 1). 3-ю группу составили 6 пациентов, получавших только ганцикловир (табл. 2).

Все пациенты находились в лечебном учреждении с высоким уровнем диагностических и лечебных возможностей [11], а ежемесячное динамическое наблюдение инфекционист и педиатр осуществляли в амбулаторных условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентам 1-й и 3-й групп при обнаружении положительной ДНК ЦМВ из крови в количестве 105 копий/мл и при любом количестве вируса в ликворе, наличии анти-ЦМВ IgM или низкоавидных анти-ЦМВ IgG по жизненным показаниям на основании врачебного консилиума, заключения медицинской комиссии и информированного согласия родителей начинали лечение ганцикловиром из расчета 5–7,5 мг на 1 кг массы тела внутривенно 2 раза в сутки в течение 14–21 дня под контролем ПЦР крови и ликвора на ДНК ЦМВ. Препарат назначали на фоне таких проявлений ЦМВИ, как тромбоцитопения, анемия, нейтропения, что является противопоказанием для его применения. Но на фоне лечения ганцикловиром происходила нормализация гематологических показателей, что может служить подтверждением вирусного герпетического характера данных изменений.

У всех детей 1-й группы использование ганцикловира (табл. 3) в течение 14 дней способствовало снижению количества вируса в крови на 10–102 копий/мл, а через 21 день – на 102–103 копий/мл, но элиминации вируса ни у одного из

Таблица 2. Изменение вирусной нагрузки в крови у детей 3-й группы (n = 6, смешанная выборка), установленное методом ПЦР

№ пациента	До лечения, копий/мл	После лечения, копий/мл	Количество ДНК ЦМВ, копий/мл					
			через 1 мес.	через 2 мес.	через 3 мес.	через 4 мес.	через 5 мес.	через 6 мес.
1.	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴
2.	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴
3.	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ³	10 ⁴
4.	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴
5.	10 ⁵	10 ³	10 ⁴	10 ⁴	10 ³	10 ³	10 ⁴	10 ³
6.	10 ⁵	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³

Комбинированная терапия ганцикловиром, а в дальнейшем – ВИФЕРОН® является определяющей при лечении генерализованной ЦМВИ у детей раннего возраста



Elnur/Shutterstock/FOTODOM

Таблица 3. Снижение вирусной нагрузки в крови у детей 1-й группы (n = 13, смешанная выборка), установленное методом ПЦР

№ пациента	До лечения, копий/мл	После начала лечения, копий/мл	
		через 14 дней	через 21 день
1.	10 ⁵	10 ⁴	10 ³
2.	10 ⁵	10 ⁴	10 ³
3.	10 ⁵	10 ⁴	10 ³
4.	10 ⁵	10 ⁴	10 ³
5.	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁴
6.	10 ⁵	10 ³	10 ³
7.	10 ⁵	10 ³	10 ³
8.	10 ⁶	10 ⁴	10 ³
9.	10 ⁵	10 ³	10 ³
10.	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴
11.	10 ⁴	10 ³	10 ³
12.	10 ⁵	10 ⁴	10 ³
13.	10 ⁵	10 ³	10 ³

пациентов достигнуто не было. После окончания курса терапии наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика: исчезновение менингеальных, очаговых симптомов, уменьшение размеров печени, селезенки; снижение вирусной нагрузки в крови до 10⁴–10³ копий/мл. **Всех пациентов 1-й группы с 14–21-го дня переводили на лечение ИФН-α-2b в комплексе с витаминами С и Е (150 000 МЕ) ректально по оригинальной схеме: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем – 1 суппозиторий 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) до достижения отрицательного результата ПЦР крови на ДНК ЦМВ.** Контроль вирусной нагрузки методом ПЦР осуществляли 1 раз в месяц.

При положительной клинической динамике, стабильной прибавке веса, уменьшении вирусной нагрузки в клетках крови до 10³–10² копий/мл детей выписывали на постоянное амбулаторное наблюдение специалистов при непрерывном применении ИФН-α-2b в комплексе с витаминами С и Е под контролем вирусной нагрузки ЦМВ в плазме крови.

При последующем применении препарата по оригинальной схеме в течение 3–6 мес. (табл. 4) у всех детей происходила элиминация вируса из крови: через 3 мес. – у 3 (23%), че-



Таблица 4. Снижение вирусной нагрузки в крови у детей 1-й группы (n = 13, смешанная выборка), установленное методом ПЦР

№ пациента	Количество ДНК ЦМВ, копий/мл					
	через 1 мес.	через 2 мес.	через 3 мес.	через 4 мес.	через 5 мес.	через 6 мес.
1.	+	+	+	+	+	отр.
2.	+	+	+	+	+	отр.
3.	+	+	+	+	+	отр.
4.	+	+	отр.	-	-	-
5.	+	+	+	+	+	отр.
6.	+	+	+	отр.	-	-
7.	+	+	+	+	+	отр.
8.	+	+	+	+	отр.	-
9.	+	+	отр.	-	-	-
10.	+	+	+	отр.	-	-
11.	+	+	+	+	отр.	-
12.	+	+	+	отр.	-	-
13.	+	+	отр.	-	-	-

рез 4 мес. – у 3 (23%), через 5 мес. – у 2 (15,5%), через 6 мес. – у 5 (38,5%). При достижении элиминации вируса из крови (отрицательный результат ПЦР) лечение ИФН- α 2-b в комплексе с витаминами С и Е прекращали. **Рецидива ЦМВИ в 1-й группе не было ни у одного ребенка.** От-

В результате комбинированного лечения была достигнута элиминация вируса из крови и ликвора и зарегистрирован переход вируса в пассивное состояние

мечены хорошая переносимость препаратов, отсутствие побочных реакций при контроле показателей клинического анализа крови.

У детей 3-й группы выделяли ЦМВ на протяжении всего периода наблюдения, то есть элиминации вируса из крови не наблюдалось, не происходило и перевода вируса в неактивное состояние. У этих пациентов сохранялись проявления гепатоспленомегалии, цитолиза в биохимическом анализе крови и сегментопении в общем анализе крови (у 8–12%).

Вирусная нагрузка у больных 2-й группы при применении симптоматической терапии (см. табл. 3) не только не уменьшилась, но у 1 пациента увеличилась на 10–102 копий/мл, что свидетельствует о репликации вируса и продолжении инфекционного процесса. У 3 пациентов этой группы в возрасте 1 года был диагностирован детский церебральный паралич, у 1 ребенка в 5 мес. выявлена микроцефалия, еще у 1 – снижение слуха.

Таким образом, комбинированная терапия ганцикловиром, а в дальнейшем – ИФН- α 2b в комплексе с витаминами С и Е является определяющей при лечении генерализованной ЦМВИ у детей раннего



возраста, так как позволяет достичь элиминации вируса из крови, ликвора и осуществить перевод вируса в пассивное состояние. Все пациенты находятся под катamnестическим наблюдением специалистов, им проводят динамическое количественное исследование ДНК ЦМВ в плазме крови.

Представленный способ лечения генерализованной ЦМВИ успешно используется в стационарах и поликлиниках Ярославля и Ярославской области.

ВЫВОДЫ

Новизна предлагаемого способа заключается в том, что для лечения генерализованной ЦМВИ у детей грудного возраста использована комбинированная схема: сочетание ганцикловира и введение ректально ИФН- α -2b (ВИФЕРОН®).

В течение 3–6 мес. была достигнута элиминация вируса из крови и ликвора и зарегистрирован переход вируса в пассивное состояние.

Данный подход к лечению генерализованной ЦМВИ у детей раннего возраста является эффективным и надежным, предупреждает развитие осложнений.



LightField Studios/Shutterstock/FOTODOM

ЛИТЕРАТУРА

1. Ribbert H. // *Über protozoenartige Zellen in der Niere eines Neugeborenen und in der Parotis von Kindern* // Zbl. Path. – 1904. – Bd 15. – 945–49.
2. Кистенева Л.Б. // *Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика* // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2003. – №4. – 55–60.
3. Тютюнник В.Л. // *Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции: Автореф. дис. д-ра мед. наук.* – М. – 2002.
4. Нисевич Л.Л. // *Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смерти* // Педиатрия. – 1999. – №1. – 4–10.
5. Язык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. // *Цитомегаловирусная инфекция* // Практика педиатра. – 2009. – №10. – 5–11.
6. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.Н., Шамшева О.В. // *Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей* // Учебник для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 31–225.
7. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. // *Цитомегаловирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, лечение* // Учебно-методическое пособие для студентов. – Ярославль. – 2012.
8. Волчкова Е.В., Алленов М.Н. // *Цитомегаловирусная инфекция* // В помощь практическому врачу. – М. – 2013.
9. Володин Н.Н., Дегтярева М.В. // *Новорожденные дети и особенности системы интерферонов* // Вестник Ферона. – 2013. – №2. – 8–15.
10. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариенко Р.Ю. // *Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых* // Руководство для врачей. – М. – 2006.
11. Петрова Г.В., Шахгильдян В.И., Чистозвонова Е.А., Пугачева Т.А., Туркот Н.В., Егорова М.В., Саутенко О.Ю., Асташева И.Б., Романова О.В., Костычева Н.В., Григорьева Т.Э., Кулагина М.Г. // *Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции* // Детские инфекции. – 2016. – №2(15). – 61–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/20728107-2016-15-2-61-68>.



Оценка клинико-экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона- α -2b человека – ВИФЕРОН® в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекций

И.Г. СОЛДАТОВА¹, к. м. н., доцент кафедры неонатологии, Е.Г. ГЕТИЯ¹, Л.Л. ПАНКРАТЬЕВА¹, В.В. ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ¹, М.В. АВКСЕНТЬЕВА¹, А.А. КУЩ², Е.Н. ВЫЖЛОВА³, Т.С. ГУСЕВА³, О.В. ПАРШИНА³, М.В. ДЕГТЯРЕВА¹

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ²ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России, ³ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России, Москва

Изучены особенности интерферонового статуса у новорожденных детей различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода и проанализирована клинико-экономическая эффективность применения иммуномодулирующего препарата рекомбинантного интерферона- α -2b человека (ВИФЕРОН®) в комплексной терапии внутриутробных инфекций (ВУИ). В проспективное наблюдение был включен 151 ребенок с осложненным течением неонатального периода. Были выделены 2 группы детей с ВУИ: основная группа (дети, получившие в составе стандартной базисной терапии препарат ВИФЕРОН®, n=94) и группа сравнения (дети, получившие базисную стандартную комплексную терапию без дополнительной иммунокоррекции; n=57). Было показано, что включение препарата ВИФЕРОН® в состав комплексной терапии ВУИ способствует модулирующему влиянию на величину индуцированной продукции ИФНа и ИФН γ лейкоцитами новорожденных детей, статистически значимо снижает показатель летальности, частоту возникновения бронхолегочной дисплазии и тяжелых форм ретинопатии недоношенных детей. Иммуномодулирующая терапия препаратом рекомбинантного интерферона- α -2b человека может являться затратно-сберегающей технологией, позволяющей снизить показатель летальности и число инвалидизирующих осложнений неонатального периода.

Ключевые слова: новорожденные дети, гестационный возраст, внутриутробные инфекции, интерфероновый статус, эффективность применения препарата ВИФЕРОН®.

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) остается одной из наиболее актуальных в современной неонатологии, что обусловлено высокой частотой выявления данной патологии у новорожденных, склонностью к генерализации

инфекционного процесса и высокими показателями летальности и тяжелой инвалидности у выживших [1]. Совершенствование способов терапии ИВЗ у новорожденных требует прежде всего углубленного изучения механизмов противoinфекционной защиты у данной категории пациентов.

Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона (ИФН), которая играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при бактериальных и грибковых заболеваниях [2–6].

Биологическое действие ИФН характеризуется универсальностью (ИФН обладают высоким уровнем активности против целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов, синтетических двухцепочечных олигонуклеотидов и бактериальных эндотоксинов), длительным последствием (после удаления ИФН в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов), дискретностью (ИФН нечувствительны к антителам против микробных агентов, индуцирующих их выработку) [7].

Разработка эффективной технологии производства фармацевтических препаратов генно-инженерных ИФН открыла возможность применения данной категории лекарственных средств в широкой клинической практике, в том числе в неонатологии и педиатрии.

В последние годы в неонатологическую практику был внедрен препарат рекомбинантного интерферона- α -2b человека – ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», г. Москва), в состав которого входит полипептид с молекулярной массой 18 кДа, полученный методом генной инженерии. В настоящее время ВИФЕРОН® является единственным препаратом ИФН, разрешенным к применению у новорожденных детей в Российской Федерации, а производство данного препарата соответствует требованиям GMP (сертификат соответствия требованиям Good Manufacturing Practice (GMP) №000063 выдан национальным контрольным органом – Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля за медикобиологическими препаратами им. Л.А. Тарасевича 15 июля 2009 г.). Рекомбинантный интерферон- α -2b идентичен природному лейкоцитарному ИФН, а антиоксиданты (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), входящие в состав препарата, пролонгируют эффект вводимого ИФН и нивелируют возможное негативное влияние на состояние паренхиматозных органов новорожденного ребенка. Препарат ВИФЕРОН® представлен в форме ректального суппозитория с основой в виде масла какао. Введение ИФН ректально через геморроидальные вены в обход системы воротной вены позволяет достичь более высокой концентрации цитокина в сыворотке крови по сравнению с парентеральным способом



Syda Productions/Shutterstock/FOTODOM

введения и предотвратить быструю инактивацию препарата в ретикулоэндотелиальной системе печени. Доза препарата для новорожденных детей (100 000–150 000 МЕ/кг массы тела) была установлена на основании определения наилучшего иммунокорректирующего и интерферонкорректирующего эффекта *in vitro* в крови новорожденных детей с тяжелыми формами ИВЗ.

Цель исследования: провести анализ клинико-экономической эффективности применения иммуномодулирующего препарата рекомбинантного интерферона- α -2b человека (ВИФЕРОН®) в комплексной терапии внутриутробных инфекций (ВУИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре неонатологии ФУВ (зав. – д. м. н., проф. М.В. Дегтярева) ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ) Росздрава в рамках приоритетного направления развития №3 «Профилактика, диагностика и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» за период с декабря 2006 по июнь 2010 года. Наблюдение за новорожденными детьми проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей (ОРИТН) и отделений патологии новорожденных (ОПН) ГБ №8 департамента здравоохранения г. Москвы.

*Таблица 1. Характеристика групп детей с ВУИ, получивших и не получивших препарат ВИФЕРОН®*

Клинические параметры	Дети, получившие терапию препаратом ВИФЕРОН® (основная группа) (n=94)	Дети, не получившие терапию препаратом ВИФЕРОН® (группа сравнения) (n=57)	p, U-test
	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	
Гестационный возраст, нед.	31 [28; 35] (25–41)	30 [28; 32] (26–41)	0,078
Масса тела, г	1390 [1110; 2080] (650–4400)	1305 [997,5; 1900] (450–3940)	0,181
Длина тела, см	40 [35; 45] (29–54)	38 [35; 42] (25–53)	0,124
Окружность головы, см	29 [27; 31] (23–26)	28 [26; 32] (20–37)	0,301
Окружность груди, см	25 [23; 27] (20–35)	24 [22; 28] (15–35)	0,532
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	6 [4; 7] (2–9)	6 [4; 7] (0–8)	0,764
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	7 [6; 7] (5–9)	7 [6; 7] (0–9)	0,539

В проспективное наблюдение был включен 151 ребенок с осложненным течением неонатального периода. Критерием включения новорожденного ребенка в исследование явилась постановка диагноза «ВУИ» по совокупности клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных независимо от исходного уровня продукции эндогенных ИФНа и ИФН γ и от наличия или отсутствия прямых маркеров вируса простого герпеса (ВПГ) и/или цитомегаловируса (ЦМВ) в биологических средах больных детей. Критериями исключения были врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью, и синдромальные формы патологии. Были сформированы 2 группы детей с ВУИ: основная группа (94 ребенка, получившие в составе стандартной базисной терапии препарат ВИФЕРОН®) и группа сравнения (57 детей, получивших базисную стандартную комплексную терапию без дополнительной иммунокоррекции). В рамках данного проспективного наблюдения рандомизации не проводилось. В данном исследовании показанием к назначению препарата ВИФЕРОН® детям являлось наличие ВУИ у пациентов ОРИТН. Препарат ВИФЕРОН® вводили ректально по 1 свече, содержащей 150 000 МЕ рекомбинантного интерферона- α -2b человека, каждые 12 ч. в течение 7 дней в сочетании со стандартной базисной комплексной терапией. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Дети включались в исследование в возрасте первых 2 недель жизни. До включения в состав комплексной терапии препарата ВИФЕРОН® статистически значимых различий по массе и длине тела при рождении, гестационному возрасту, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (табл. 1), а также по основным клиническим параметрам (количеству очагов инфекции и их локализации) между основной группой и группой сравнения выявлено не было (табл. 2).

Было показано, что в обеих группах не различалась базисная этиотропная и посиндромная терапия, было одинаковым количество детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), нуждавшихся в проведении полного парентерального питания, получивших дополнительную иммунозаместительную терапию препаратом «Пентаглобин» (Biotest Pharma GmbH, Германия) (табл. 2).

В основной группе было 5 доношенных и 89 недоношенных новорожденных детей. Данные о массе и длине тела, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни детей, локализации очагов инфекции и видах респираторной и иммунозаместительной терапии представлены в табл. 1 и 2. По клиничко-лабораторным признакам пневмония была диагностирована у 84 (85,1%), некротизирующий энтероколит (НЭК) – у 50 (53,2%), менингоэнцефалит – у 4 (4,3%), инфекция моче-

Таблица 2. Частота патологических состояний и применяемых методов респираторной и иммуномодулирующей терапии в первые 14 суток жизни детей с ВУИ, получавших и не получавших препарат ВИФЕРОН®

Патологические состояния	Дети, получившие терапию препаратом ВИФЕРОН® (основная группа) (n=94)	Дети, не получившие терапию препаратом ВИФЕРОН® (группа сравнения) (n=57)	p, ТКФ
	абс. (%)	абс. (%)	
Пневмония	84 (89,4)	55 (96,4)	0,372
Некротизирующий энтероколит	50 (53,2)	25 (43,9)	0,314
Менингоэнцефалит	4 (4,3)	1 (1,7)	0,65
Инфекция мочевыводящих путей	9 (9,6)	5 (8,7)	1
Гнойный конъюнктивит	10 (10,6)	5 (8,7)	0,785
Омфалит или флебит пупочной вены	6 (6,4)	6 (10,5)	0,37
Кандидоз кожи и слизистых оболочек	10 (10,6)	6 (10,5)	1
Выявление положительных маркеров ВПГ и/или ЦМВ в любом локусе	41/94 (43,6)	27/57 (47,4)	0,736
ИВЛ	59 (62,8)	34 (60)	0,732
СРАР	27 (28,7)	15 (27)	0,852
На кислородной палатке	8 (8,5)	8 (13)	0,29
Получали «Пентаглобин»	40 (42,6)	31 (54,4)	0,18

выводящих путей – у 9 (9,6%), гнойный конъюнктивит – у 10 (10,6%), омфалит и флебит пупочной вены – у 6 детей (6,4%). Кандидоз кожи и слизистых оболочек был выявлен у 10 детей (10,6%).

Положительный результат обнаружения ВПГ и/или ЦМВ в различных клинических материалах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и быстрым культуральным методом (БКМ) был получен у 41 пациента из 94 детей основной группы (43,6%).

Из 94 детей основной группы 59 детей (62,8%) находились на ИВЛ, 27 детей (28,7%) получали респираторную поддержку при помощи назального

СРАР, 8 детей (8,5%) оксигенировались дополнительно при помощи кислородной палатки.

Группу сравнения составили 4 доношенных и 53 недоношенных ребенка, группы по частоте доношенных детей не различались (p=0,730, ТКФ). Данные о массе и длине тела, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни детей, локализации очагов инфекции, частоте выявления прямых маркеров герпес-вирусных инфекций и видах респираторной и иммунозаместительной терапии представлены в табл. 1 и 2.

Положительный результат обнаружения ВПГ и/или ЦМВ в различных клинических материалах



методом ПЦР и БКМ был получен у 27 пациентов из 57 детей группы сравнения (47,3%).

Нами был проведен тщательный сбор данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей наблюдаемых детей. Осуществляли динамическое общеклиническое наблюдение за новорожденными детьми, базисное лабораторное обследование, в том числе общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, микроскопическое исследование спинно-мозговой жидкости, микробиологическое исследование посевов крови, ликвора, аспирата из трахеи, мочи. Для определения наличия инфекционно активного ЦМВ и ВПГ в моче, крови, слюне (или аспирате из трахеи в случае ИВЛ) в возрасте детей от 2 до 14 суток жизни и в ликворе в возрасте детей от 3 до 28 суток жизни проводили БКМ в лаборатории клеточной инженерии ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России (зав. – д. б. н., проф. А.А. Куш). Выделение ДНК ВПГ и ЦМВ проводили методом ПЦР (качественный вариант). При постановке клинического диагноза учитывали также данные инструментальных методов исследования (рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и головного мозга).

Для достижения поставленной цели всем детям исследовали ИФН-статус. Забор крови проводили в динамике в двух точках: в первые 14 суток жизни до начала терапии препаратом ВИФЕРОН® (1-я точка) и через 1 месяц после окончания иммунотерапии (2-я точка). Исследование ИФН-статуса проводили совместно с лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России (зав. – д. б. н., проф. В.В. Малиновская). Концентрации цитокинов ИФНа и ИФНγ в плазме крови, величину спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов в культурах клеток крови новорожденных определяли методом твердофазного ИФА в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Для определения концентраций ИФНа использовали тест-систему Human IFNa (Bender Medsystems, Австрия), для тестирования концентраций ИФНγ применяли наборы реагентов Human IFNγ (Biosource, Бельгия), использовали микропланшетный ридер Anthos 2020 (Anthos Labtec, Австрия). В качестве индукторов использовали: для ИФНа – вирус болезни Ньюкасла, для ИФНγ – ФГА. Индекс стимуляции продукции эндогенных ИФН рассчитывали как отношение показате-

ля индуцированной продукции ИФН к показателю спонтанной продукции ИФН.

Для оценки экономической эффективности применения препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии ВУИ были рассчитаны прямые и косвенные затраты, ассоциированные с ведением пациентов в стационаре. Прямые затраты включали затраты на медикаментозную терапию, использование мягкого инвентаря, расходные материалы, затраты на кислород, гостиничные услуги и заработную плату медицинского персонала. Для оценки косвенных затрат был использован метод моделирования потерь, связанных с недопроизведенным вкладом во внутренний валовой продукт (ВВП) по причине преждевременной смерти пациентов и инвалидизации вследствие заболевания, затратами государства на выплаты пенсий по инвалидности [8].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 9.1 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывали медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]), качественные признаки – абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение в несвязанных группах проводили с использованием непараметрического теста Манна – Уитни (U-test), сравнение в связанных группах – непараметрического теста Вилкоксона (W-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применяли двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Для оценки эффективности вмешательства рассчитывали показатели относительного риска (relative risk, RR), отношения шансов (odds ratio, OR) и индекс NNT (Number Needed to Treat – число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного летального исхода) с помощью пакета прикладных программ MedCalc Pro. v. 2.2.2 (M. Tschopp, P. Pfiffner, США). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

**Включение препарата
ВИФЕРОН® в терапию
ВУИ сокращает затраты
на лечение новорож-
денных в стационаре**

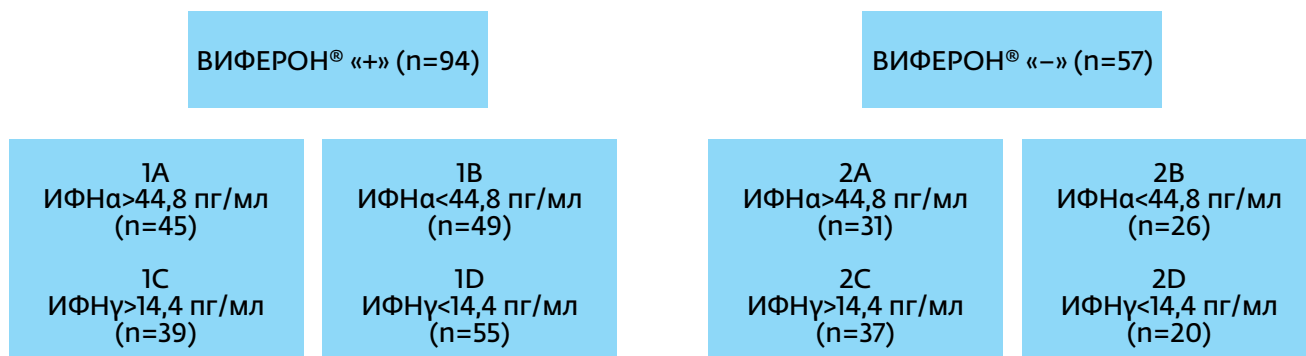


Рис 1. Распределение детей в возрасте до 14 суток жизни исследуемых групп с учетом вариабельности исходных значений индуцированной продукции ИФН

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели спонтанной продукции ИФН и их концентрации в сыворотке крови приближались к порогу чувствительности тест-систем и статистически значимо не различались у детей основной группы и группы сравнения. В связи с высокой вариабельностью значений индуцированной продукции эндогенных ИФН α и ИФН γ у детей на момент включения в исследование до начала терапии препаратом ВИФЕРОН® нами были рассчитаны медианы значений индуцированной продукции ИФН α (44,8 пг/мл) и ИФН γ (14,4 пг/мл) среди всех обследованных детей обеих групп (n=151). В каждой из двух исследуемых групп были выделены 4 подгруппы в зависимости от соответствия определяемого значения ИФН α и ИФН γ в интервал выше или ниже медианы значений индуцированной продукции ИФН до лечения:

- дети с исходно высоким показателем индуцированной продукции ИФН α , превышающим значение медианы (>44,8 пг/мл: в подгруппе 1А – 45 детей, в подгруппе 2А – 31 ребенок) и ИФН γ (>14,4 пг/мл: в подгруппе 1С – 39 детей, в подгруппе 2С – 37 детей);
- дети с исходно низким показателем индуцированной продукции ИФН α – ниже значения медианы (<44,8 пг/мл: в подгруппе 1В – 49 детей, в подгруппе 2В – 26 детей) и ИФН γ (<14,4 пг/мл: в подгруппе 1D – 55 детей, в подгруппе 2D – 20 детей) (рис. 1).

Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий исходного показателя индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ между подгруппами в 1-й точке исследования – до начала лечения детей основной группы препаратом ВИФЕРОН®.

В подгруппе 1А в результате базового лечения с дополнительным применением препарата ВИФЕРОН® показатель индуцированной продукции ИФН α снижался со 105,8 [81,4; 115,9] до лечения до 71,4 [49,3; 83,9] пг/мл после лечения (p=0,039; W-test). В подгруппе 1В, напротив, выявлено увеличение индуцированной продукции ИФН α с 19,9 [10; 37] до лечения до 91,1 [71; 119] пг/мл после лечения (p=0,019; W-test) (рис. 2). У детей, не получивших препарат ВИФЕРОН®, в динамике не происходило статистически значимых изменений показателя индуцированной продукции ИФН α (подгруппа 2А: 96,8 [68,9; 112,5] пг/мл – в 1-й точке и 90,1 [70,2; 106,7] пг/мл – в 2-й точке, p=0,812; W-test; подгруппа 2В: 17,8 [10,5; 40] пг/мл – в 1-й точке и 28,3 [7,1; 56] пг/мл – в 2-й точке, p=0,105; W-test).

У детей с исходно низким показателем индуцированной продукции ИФН γ (подгруппа 1D) после лечения препаратом ВИФЕРОН® показатель индуцированной продукции ИФН γ статистически значимо возрастал с 5 [3; 12] перед началом лечения до 42 [31,5; 76,3] пг/мл после лечения (p=0,017, W-test). У детей с исходно высоким показателем индуцированного ИФН γ (подгруппа 1С) после терапии этот показатель значимо не изменялся (41 [29,8; 72,5] перед началом лечения и 39 [27,4; 69,1] пг/мл после лечения; p=0,812; W-test) (рис. 3). У детей, не получавших препарат ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии, в динамике не происходило значимых изменений показателя индуцированной продукции ИФН γ (подгруппа 2С: 39 [28,1; 69,4] пг/мл – в 1-й точке и 39 [24,4; 70,1] пг/мл – в 2-й точке, p=1,000; W-test; подгруппа 2D: 6 [3; 13] пг/мл – в 1-й точке и 9,1 [3,4; 20,9] пг/мл – в 2-й точке, p=0,142; W-test).

Результаты сравнения уровней индуцированной продукции ИФН α и ИФН γ в подгруппах детей с исходно низкими и высокими показателями индуци-



Таблица 3. Показатели индуцированной продукции ИФНа и ИФН γ в подгруппах детей в 1-й точке исследования

Индуцированная продукция ИФНа в 1-й точке исследования, пг/мл		р, U-test
Подгруппа 1В. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=49)	Подгруппа 2В. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=26)	
19,9 [10; 37]	17,8 [10,5; 40]	0,920
Подгруппа 1А. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=45)	Подгруппа 2А. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=31)	
105,8 [81,4; 115,9]	96,8 [68,9; 112,5]	0,736
Индуцированная продукция ИФН γ в 1-й точке исследования, пг/мл		
Подгруппа 1D. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФН γ , получившие препарат ВИФЕРОН® (n=55)	Подгруппа 2D. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФН γ , не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=20)	
5 [3; 12]	6 [3; 13]	1
Подгруппа 1С. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФН γ , получившие препарат ВИФЕРОН® (n=39)	Подгруппа 2С. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФН γ , не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=37)	
41 [29,8; 72,5]	39 [28,1; 69,4]	1

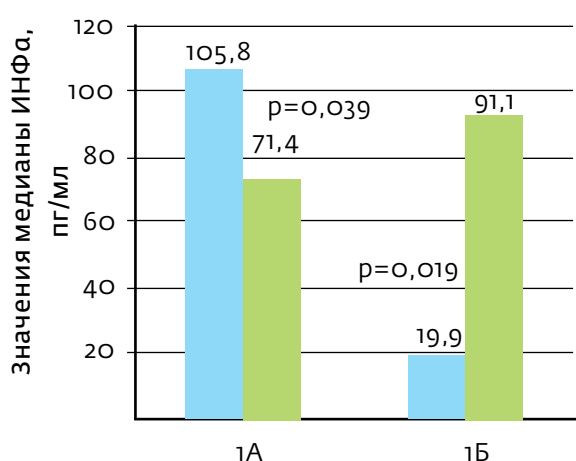


Рис. 2. Изменение показателя индуцированной продукции ИФНа у новорожденных детей с ВУИ, получавших препарат ВИФЕРОН®, в зависимости от исходного уровня индуцированной продукции ИФНа

Здесь и на рис. 3: 1-й столбик – до лечения, 2-й столбик – через 1 мес. после лечения

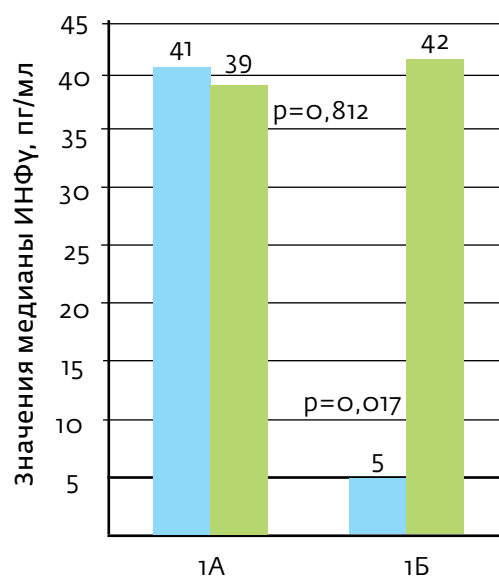


Рис. 3. Изменение показателя индуцированной продукции ИФН γ у новорожденных детей с ВУИ, получавших препарат ВИФЕРОН®, в зависимости от исходного уровня индуцированной продукции ИФН γ

рованной продукции ИФНа и ИФН_у, получивших и не получивших в составе комплексной терапии ВУИ препарат ВИФЕРОН[®], представлены в табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют об иммуномодулирующем действии препарата ВИФЕРОН[®], которое выражается в разнонаправленном изменении уровней индуцированной продукции ИФНа и ИФН_у лейкоцитами новорожденных с ВУИ в зависимости от величины исходного уровня продукции эндогенных ИФН.

У детей с исходно низкими значениями индуцированной продукции ИФНа при расчете индекса стимуляции продукции ИФНа лейкоцитами периферической крови до и после применения в составе комплексной терапии препарата ВИФЕРОН[®] было выявлено статистически значимое увеличение данного параметра по сравнению с подгруппой детей, получивших только стандартную базисную терапию. У новорожденных с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа индекс стимуляции продукции ИФНа в динамике статистически значимо снижался в результате включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН[®] по сравнению с детьми, не получившими иммуномодулирующую терапию (табл. 5).

При сравнении патологической симптоматики и нозологических форм ИВЗ, их тяжести и исходов у детей, получивших и не получивших препарат ВИФЕРОН[®], были получены статистически значимые различия по частоте формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) и тяжелых форм ретинопатии недоношенных (РН) (табл. 6).

В соответствии с международными критериями оценки выживаемости при исследовании эффективности препаратов в клинической практике учитывали летальность в течение 28 суток, следующих за назначением препарата ВИФЕРОН[®] (табл. 7).

Было установлено, что у 13 из 14 умерших детей (4 умерших ребенка основной группы и 9 умерших детей группы сравнения) отмечались низкие уровни индуцированной продукции ИФНа и ИФН_у. Для предотвращения одного случая летального исхода необходимо провести иммунотерапию препаратом ВИФЕРОН[®] 8 пациентам с ВУИ.

Нами был проведен расчет стоимости лечения детей с ВУИ в зависимости от наличия или отсутствия включения в комплексную

Таблица 4. Сравнение уровней индуцированной продукции ИФНа и ИФН_у в подгруппах детей с исходно низкими и высокими показателями индуцированной продукции ИФНа и ИФН_у, получивших и не получивших в составе комплексной терапии ВУИ препарат ВИФЕРОН[®]

Индуцированная продукция ИФНа в 2-й точке исследования, пг/мл		p, U-test
Подгруппа 1В. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=49)	Подгруппа 2В. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=26)	
91,1 [71; 119]	28,3 [7,1; 56,9]	<0,001
Подгруппа 1А. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=45)	Подгруппа 2А. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=31)	
71,4 [49,3; 83,9]	90,1 [70,2; 106,7]	0,048
Индуцированная продукция ИФН _у в 2-й точке исследования, пг/мл		
Подгруппа 1D. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФН _у , получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=55)	Подгруппа 2D. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФН _у , не получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=20)	
42 [31,5; 76,3]	9,1 [3,4; 20,9]	0,018
Подгруппа 1С. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФН _у , получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=39)	Подгруппа 2С. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФН _у , не получившие препарат ВИФЕРОН [®] (n=37)	
39 [27,4; 69,1]	39 [24,4; 70,1]	1



Таблица 5. Сравнение индекса стимуляции продукции ИФНа у детей с исходно низкими и высокими значениями индуцированной продукции ИФНа, получивших и не получивших в составе комплексной терапии препарат ВИФЕРОН®

Сроки исследования	Индекс стимуляции продукции ИФНа, пг/мл		p, U-test
	Подгруппа 1В. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=49)	Подгруппа 2В. Дети с исходно низкими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=26)	
1-я точка	2,9 [1,4; 7,1]	2,6 [1; 6]	0,810
2-я точка	19,3 [3,8; 25]	3,1 [1; 8]	0,009
	Подгруппа 1А. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, получившие препарат ВИФЕРОН® (n=45)	Подгруппа 2А. Дети с исходно высокими уровнями индуцированной продукции ИФНа, не получившие препарат ВИФЕРОН® (n=31)	
1-я точка	29 [23; 41]	31,9 [14; 78]	0,751
2-я точка	10 [7,8; 19]	29,4 [10,1; 71,4]	0,001

Таблица 6. Частота развития БЛД и тяжелых форм РН у детей с ВУИ, получавших и не получавших терапию препаратом ВИФЕРОН®

Диагноз	Основная группа с препаратом ВИФЕРОН®	Группа сравнения без препарата ВИФЕРОН®	p, ТКФ
БЛД	16/94 (17%)	18/57 (31,53%)	0,045 OR 0,444; 95% CI [0,205; 0,965] RR 0,539; 95% CI [0,3; 0,97]
Задняя агрессивная РН среди детей с РН	1/35 (2,8%)	4/19 (21%)	0,046 OR 0,11; 95% CI [0,011; 1,072] RR 0,136; 95% CI [0,016; 1,129]

терапию иммуномодулирующего препарата ВИФЕРОН® (табл. 8). **Длительность пребывания в ОРИТН детей основной группы составила 18 [13; 20] дней, группы сравнения – 32 [18; 37] дня (p=0,028; U-test). Длительность пребывания в ОПН детей основной группы составила 23 [14; 45] дня, группы сравнения – 39 [27; 61] дней (p=0,043; U-test).**

Включение иммуномодулирующего препарата рекомбинантного интерферона-α-2b человека (ВИФЕРОН®) в комплексную терапию ВУИ позволяет сократить затраты на лечение новорожденного ребенка в условиях стационара, а также суммарные затраты на госпитализацию новорожденного ребенка с ВУИ в целом с 341 966 до 272 073 руб. на одного пациента.

Таблица 7. Сравнение летальности детей с ВУИ, получавших и не получавших терапию препаратом ВИФЕРОН®

Диагноз	Летальность в основной группе с препаратом ВИФЕРОН®	Летальность в группе сравнения без препарата ВИФЕРОН®	p, ТКФ
ВУИ (основной клинический диагноз)	4/94 (4,2%)	10/57 (17,5%)	0,009 OR=0,21; 95% CI [0,05–0,67]; NNT=8; 95% CI [4; 29]; RR=0,26; 95% CI [0,07–0,69]
НЭК (наличие заболевания в структуре диагноза)	3/50 (6%)	7/25 (28%)	0,013 OR=0,15; 95% CI [0,017–0,716]; NNT=5; 95% CI [2; 20]; RR=0,21; 95% CI [0,03–0,741]
Пневмония (наличие заболевания в структуре диагноза)	2/84 (2,3%)	10/55 (18%)	0,002 OR=0,12; 95% CI [0,015–0,615]; NNT=7; 95% CI [4; 17]; RR=0,11; 95% CI [0,019 – 0,65]

Таблица 8. Стоимость лечения одного новорожденного ребенка с ВУИ в зависимости от включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН®

Лечение	Стоимость базисной терапии, руб.	Стоимость препарата ВИФЕРОН® на курс, руб.	Общая стоимость терапии, руб.	Стоимость терапии в ОРПН, руб.	Стоимость терапии в ОПН, руб.
ВИФЕРОН® + базисная терапия	81 975,67	363,81	82 339,48	52 904,85	29 070,82
Базисная терапия	100 824,4	0	100 824,4	67 600,64	33 223,8

Таблица 9. Экономический ущерб от ВУИ на одного пациента в зависимости от включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН®

Параметр	ВИФЕРОН®	Базисная терапия
Стоимость стационарного лечения, руб.	272 073	341 966
Затраты на выплату пенсий по инвалидности, руб.	588 829	588 829
Недопроизведенный вклад в ВВП, руб.	1 441 454	4 141 433
Сумма затрат, руб.	2 302 356	5 072 228
Размер предотвращенного ущерба, руб.	2 769 872	0

Кроме того, мы оценили социально-экономический ущерб от ВУИ с учетом прямых и косвенных затрат в зависимости от наличия или отсутствия включения в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® (табл. 9).

Нами было показано, что предотвращенный ущерб от ВУИ с учетом прямых затрат и косвенных потерь при включении в комплексную терапию препарата ВИФЕРОН® составляет 2 769 872 руб. на одного пациента, что позволяет расценивать иммуномодулирующую терапию препаратом рекомбинантного интерферона-α-2b человека как затратно-сберегающую технологию, позволяющую снизить показатель летальности и число инвалидизирующих осложнений неонатального периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение препарата рекомбинантного интерферона-α-2b человека (ВИФЕРОН®) в состав комплексной терапии ВУИ способствует модулирующему влиянию на величину индуцированной продукции ИФНа и ИФНγ лейкоцитами новорожденных детей, статистически значимо снижает показатель летальности, частоту возникновения БЛД и тяжелых форм РН. Высокий уровень предотвращенного экономического ущерба от ВУИ при включении в состав комплексной терапии препарата ВИФЕРОН® позволяет рекомендовать данный вид иммунотерапии для широкого клинического применения в неонатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rajaratnam J., Marcus J., Flaxman A., et al. // Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. // Lancet. – 2010; 375 (9730): 1988–2008.
2. Levy O. // Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. // Nat. Rev. Immunol. – 2007; 7 (5): 379–390.
3. Emodi G., Just M. // Impaired interferon response of children with congenital cytomegalovirus disease. // Acta Paediatrica. – 2008; 63: 183–187.
4. Kelly-Scumpia K., Scumpia P., Delano M., et al. // Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10. J.
5. Kim B., Shenoy A., Kumar P., et al. // A family of IFN-γ-inducible 65-kD GTPases protects against bacterial infection. // Science. – 2011; 332 (6030): 717–721.
6. Van de Veerdonk F., Plantinga T., Hoischen A. // STAT1 Mutations in Autosomal Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis. // N. Engl. J. Med. – 2011; 365: 54–61.
7. Haller O., Weber F. // Review Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2007; 316: 315–334.
8. Авксентьева М.В., Борисенко О.В., Воробьев А.И., Воробьев П.А., Вялков А.И. // Клинико-экономический анализ. 3-е изд. – М.: Ньюдиамед. – 2008.



Особенные пациенты с «интернет-диагнозом»

ЕВГЕНИЯ КУЗНЕЦОВА

В этом номере мы открываем новую рубрику, где будем рассматривать современные проблемы, с которыми врачи сталкиваются в своей ежедневной практике. И первой темой стали пациенты с «интернет-диагнозом». В наше время фраза «Доктор, я поставил себе диагноз!» из шутки превратилась в реальность. Все чаще пациенты предпочитают изучать свои симптомы на сайтах и форумах в Интернете, самостоятельно «определяют» заболевание и даже назначают лечение. В большинстве случаев это приводит к печальным последствиям для их здоровья.

ОТ САМОЛЕЧЕНИЯ ДО КИБЕРХОНДРИИ

Сегодня доступ в Интернет есть практически у каждого. В Сети без труда можно найти многочисленные сайты и форумы на медицинские темы. И все чаще заболевший человек вместо визита к врачу, квалифицированному специалисту по конкретному направлению, идет по обманчиво легкому пути – выбирает чтение «полезных» статей и общение с виртуальными «специалистами».

Согласно данным опроса PewInternetProject, в США 8 из 10 пользователей ищут информацию о здоровье в Интернете, при этом около 75% из них не проверяют данные. Не лучше обстоят дела и в России. По данным Фонда общественного мнения (ФОМ), около 46% жителей нашей страны при болезни предпочитают до последнего откладывать визит к врачу или избежать его. Не слишком оптимистичные данные приводит и Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ): 50% россиян часто выбирают самолечение вместо посещения врача.

Проблема распространения самолечения становится настолько глобальной, что приобретает масштабы эпидемии. Для обозначения патологического желания человека самостоятельно поставить себе диагноз был введен специальный термин. Киберхондрия – психическое расстройство, которое состоит в стремлении самостоятельной постановки диагноза на основе симптомов заболеваний,

описанных на интернет-сайтах, современный вид ипохондрии. По мнению медиков, даже люди, не подверженные ипохондрии ранее, могут испытать психологическое давление, страх, панику, а также найти у себя тревожные симптомы различных заболеваний (часто ложные), под влиянием прочитанных в Интернете статей о здоровье.

НЕ НАВРЕДИ СЕБЕ САМ

По данным исследования, проведенного экспертами «HR Lab. – Лаборатория HR Инноваций» для аналитического центра одной из российских страховых компаний, самолечение при болезни в среднем увеличивает время потери трудоспособности в 1,5 раза. Но долгий больничный и потери в зарплате – не самое страшное, что может ждать человека, который решил вылечить себя самостоятельно. Сегодня для каждого врача одна из важнейших задач – не только поставить диагноз, но и донести до пациента опасность «интернет-диагнозов» и «лекарственных рекомендаций из Сети».

Возможные последствия самолечения:

- Риск несвоевременного обращения к врачу и развития осложнений

За время, потраченное на лечение мнимого диагноза, настоящее заболевание может прогрессировать,

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРИЧИНЫ САМОЛЕЧЕНИЯ

- Нет времени на посещение врача и больничный.
- Сложно попасть к нужному специалисту.
- Недоверие к врачам, негативный опыт предыдущего общения с врачом.
- Нет денег на оплату медицинских услуг и лекарств.
- Уверенность в достаточных для самолечения знаниях или доверие советам родственников, знакомых, «специалистов» из Интернета.

усугубляя состояние пациента вплоть до критического.

- *Опасность развития побочных эффектов из-за неправильного применения лекарств*

Только врач может назначить комплексное сбалансированное лечение с учетом всех особенностей лекарственных препаратов, их взаимодействия между собой, а также состояния пациента, клинической картины заболевания.

- *Нерациональная трата денег*

Попытка сэкономить на визите к врачу может закончиться печально как для здоровья, так и для кошелька пациента. С большой долей вероятности, купленные и принятые лекарства окажутся в лучшем случае бесполезными. Вместо них придется покупать другие, назначенные уже врачом.

- *Риск использования неквалифицированных рекомендаций*

В большинстве случаев пациенты не проверяют достоверность прочитанных в Интернете статей с медицинскими советами. При этом автором таких рекомендаций может оказаться человек, не имеющий необходимой квалификации.

ОТВЕТСТВЕННОЕ САМОЛЕЧЕНИЕ

В 1998 году ВОЗ предложила концепцию ответственного самолечения: «Самолечение есть выбор и использование лекарственных средств пациентами в целях профилактики и лечения заболеваний и симптомов, распознанных (ими) самостоятельно». Позднее это определение звучало так: «Ответственное самолечение – разумное применение пациентом лекарственных средств с высоким профилем безопасности, находящихся в свободной продаже, с целью профилактики или лечения расстройств здоровья и легких недомоганий до оказания профессиональной врачебной помощи». А в 2013 году рабочая группа ВОЗ предложила следующее определение: «Ответственное самолечение является способностью людей, семей и сообществ сохранять здоровье, предотвращать болезнь, поддерживать здоровье и справляться с болезнью и инвалидностью с или без поддержки медицинского работника».

Таким образом, самолечение допустимо исключительно при легких недомоганиях, для облегчения состояния **до визита к врачу**, с целью профилактики заболевания или его обострения, а также только с применением безрецептурных лекарственных средств.

КАК ОБЩАТЬСЯ С ПАЦИЕНТОМ

Распространение самолечения и интернет-диагнозов ставит перед врачом непростую задачу. Все чаще специалистам приходится доказывать свою квалификацию, переубеждать больных и даже сталкиваться с агрессией с их стороны. Врач должен не только донести информацию до пациента, но и убедиться, что больной его услышал и доверяет его мнению. Необходимо сохранить баланс. С одной стороны, важно, чтобы пациент видел во враче своего союзника, который строит с ним конструктивный диалог, а не навязывает свое мнение, с другой стороны, врач должен оставаться в глазах больного высококвалифицированным специалистом, который знает и может объяснить, почему в данном случае необходимо действовать именно так, а не иначе.

Рассмотрим несколько распространенных ситуаций и возможных вариантов благополучного развития диалогов.





Пациент сам поставил себе диагноз

П: Доктор! Я точно знаю, чем болен, просто выпишите мне рецепт!

Д: Ваши симптомы только косвенно указывают на этот диагноз, тогда как общая клиническая картина говорит о большей вероятности другого заболевания. Чтобы исключить ошибочный диагноз, необходимо сдать ряд анализов. 80% успеха лечения зависит от точности диагностики.

П: Но я прочитал на форуме отзыв человека с точно такими же симптомами. Ему поставили этот диагноз и назначили лечение. Вы просто хотите вытянуть из меня деньги на ненужные исследования!

Д: Моя главная задача – вылечить вас. А для этого нам нужно точно знать, что именно будем лечить. Одни и те же симптомы могут говорить о целом ряде заболеваний, требующих разной схемы лечения. Например, головная боль может быть вызвана как остеохондрозом шейного отдела, так и гипертонией. Предположим, я назначу лечение от диагноза, который вы узнали из Интернета, а у вас при этом – другое заболевание. Мы потеряем время, вы потратите деньги на неэффективные в вашем случае и, кстати, дорогостоящие лекарства, состояние может ухудшиться, возникнет риск осложнений. Тогда как всего несколько анализов позволят точно определить причину болезни и устранить ее.



Пациент корректирует лечение, назначенное врачом

П: Доктор, мне стало хуже. Что делать?

Д: Вы точно соблюдали схему лечения, которую я назначил?

П: Все, что вы назначили, я принимал.

Д: А какие-то дополнительные лекарственные препараты?

П: Я прочел статью про свой диагноз на медицинском сайте, там рекомендовали еще один препарат. Его я тоже принимал, чтобы быстрее вылечиться. Но это не могло повлиять на мое состояние. Это же лекарство.

Д: Именно бесконтрольный прием неназначенного препарата и привел к ухудшению вашего состояния. Скажите, как вы определили дозу?

П: По инструкции: средняя дозировка, 3 раза в день.

Д: Схема лечения была составлена с учетом именно вашей клинической картины заболевания и состояния организма. Препараты подобраны таким образом, чтобы дополнять друг друга, усиливать лечебное воздействие и минимизировать риск отрицательного эффекта на такие органы, как печень и ЖКТ, которые часто страдают при приеме сильнодействующих веществ. Принимая дополнительный препарат, вы нарушили баланс этой схемы, повысили нагрузку на организм, практически вызвали отравление лекарствами. Поэтому возникли такие побочные эффекты, как тошнота, боль в животе, жидкий стул. Кроме того, данный препарат плохо сочетается с рядом назначенных вам средств.

П: Разве так бывает?

Д: Конечно. Например, у 6% больных даже всего два одновременно принимаемых препарата могут вызвать негативные последствия. При большем количестве лекарств, как у вас, вероятность развития осложнений возрастает до 50%. Поэтому и важно строго соблюдать схему, назначенную врачом: он знает противопоказания препаратов, влияние лекарств друг на друга и учитывает эти факторы, чтобы лечение проходило не только эффективно, но и безопасно.



Пациент против лекарств и требует лечить его «народными средствами»

П: Доктор, я не буду пить всю эту «химию»! Вылечусь народными средствами.

Д: Натуральные препараты из качественного сырья могут стать хорошим дополнением к вашей схеме лечения. Если хотите, то я впишу в нее несколько травяных отваров. Их прием только укрепит ваш организм. Но только отвары не помогут вылечить ваше заболевание, устранить его причину. Даже если состояние временно улучшится, то очень скоро наступит рецидив и нам придется вести длительное лечение более сильнодействующими препаратами, чем сейчас. Поэтому предлагаю совместить традиционные препараты и натуральные укрепляющие.

П: Но как же побочные эффекты от лекарств!

Д: Мы составили сбалансированную схему лечения. При точном соблюдении срока и дозировки приема побочных эффектов не будет, а прием данных травяных отваров и витаминов укрепит ваш организм и защитит от риска побочных эффектов.

Пациент отказывается принимать препарат из-за отрицательных отзывов, которые прочитал в Интернете

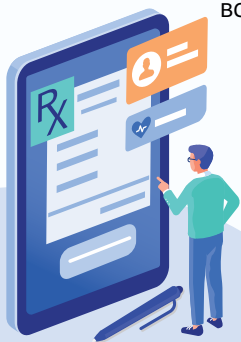
П: Я не буду принимать этот препарат, читал про него плохие отзывы на форуме.

Д: Скажите, те, кто жаловался на препарат, применяли его по назначению врача, в рекомендованных дозировках и соблюдали длительность приема?

П: Не знаю, они просто писали, что не помогло, а некоторым вообще хуже стало!

Д: В таком случае у нас нет достаточно объективной и достоверной клинической картины авторов данных отзывов, чтобы сделать выводы о препарате на их основании. Кроме того, часто в Интернете эмоции преобладают над подтвержденными фактами. Нередко люди пересказывают истории родственников, друзей, коллег, знакомых, могут даже выдавать их за свой личный опыт, при этом не владеют полной картиной происшедшего. Не стоит забывать, что, возможно, препарат был назначен самостоятельно, не соблюдались требования приема и дозировка или он применялся с другими лекарственными средствами, которые пациент добавил к лечению сам, что вызвало конфликт препаратов и побочные явления. В вашем случае препарат назначается с учетом стадии заболевания, общего состояния вашего организма и вписан в схему лечения так, чтобы не «конфликтовать» с другими принимаемыми лекарственными средствами. Поэтому предлагаю вам составить собственное объективное мнение о данном препарате. Он прошел

все необходимые исследования и тестирования и при соблюдении рекомендаций врача является эффективным и безопасным. На следующем приеме мы проанализируем изменения состояния вашего здоровья и только на их основании сделаем выводы об эффективности препарата в вашем случае.



Пациент жалуется на отсутствие улучшений

П: Доктор, уже четыре дня пью лекарства, а состояние пока так себе. Общался с людьми на форуме, все полностью выздоравливали уже через два дня.

Д: Вы изучали анамнез этих пациентов и клиническую картину заболевания в их случаях?

П: Нет, конечно, но диагноз тот же.

Д: Течение одной и той же болезни зависит от целого ряда индивидуальных факторов: возраста пациента, состояния организма, стадии заболевания, чувствительности человека к назначенным лекарствам. В вашем случае, при строгом соблюдении схемы лечения, приема и дозировки препаратов, заметное улучшение прогнозируется еще через сутки-двое. Вы же сейчас чувствуете себя лучше, чем во время первого приема?

П: Да, но еще не совсем хорошо.

Д: Продолжайте принимать лекарства. В случае с другим пациентом, возможно, заболевание протекало в более легкой форме, а состояние организма и иммунитета было более стабильным. Именно поэтому улучшение наступило быстрее, хотя пара дней – это, скорее всего, преувеличение, которое мы, к сожалению, не можем проверить, если не располагаем амбулаторной картой пациента.



В последние несколько лет борьба с самолечением в нашей стране ведется в том числе с помощью совершенствования законодательства об оказании медицинской помощи. Так, были приняты поправки в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и утвержден приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». Эти меры направлены на то, чтобы человек мог получить помощь от квалифицированного медицинского специалиста через Интернет. Однако пока использование дистанционных технологий при консультировании пациента разрешено, только если уже состоялся первый очный прием. Сервисы, предоставляющие исключительно дистанционные медицинские консультации (а такие есть, например, у Сбербанка, «Яндекса» и множества менее известных компаний), носят статус «информационных». Это значит, что ни один врач через эти сервисы не может поставить официальный диагноз, но может ответить на вопросы.





«Цитомегаловирусные инфекционные заболевания у новорожденных **занимают первое место среди всех инфекций TORCH-комплекса»**

БЕСЕДОВАЛА АННА ВАЙЦЕХОВСКАЯ

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СЕРЬЕЗНУЮ ОПАСНОСТЬ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА. О ТОМ, ЧЕМ ГРОЗИТ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И КАК МИНИМИЗИРОВАТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, РАССКАЗАЛА ПРОФЕССОР, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ РОССИИ В ОБЛАСТИ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ **НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА СКРИПЧЕНКО**.



БОЛЬШОЙ ШАГ В ПЕДИАТРИИ: УСПЕХИ ВАКЦИНАЦИИ

Наталья Викторовна, многие годы вопрос инфекционной заболеваемости в педиатрии находится под пристальным вниманием профессионалов. Насколько эта проблема актуальна сейчас и удалось ли медицине в последнее время сделать существенные шаги в сторону ее решения?

Инфекционная заболеваемость в педиатрии чрезвычайно актуальна, поскольку дети и инфекции – понятия неразделимые. Но за последние годы удалось добиться многого, в особенности если говорить о вакциноуправляемых инфекциях. Благодаря вакцинации удалось ликвидировать натуральную оспу, снизить заболеваемость полиомиелитом, эпидемическим паротитом, краснухой, дифтерией, корью и столбняком до единичных случаев. К примеру, по России вместо тысячи случаев зарегистрированных

заболеваний краснухой за предыдущие годы к настоящему времени выявлено всего 5 случаев. После введения вакцинации против гемофильной инфекции, согласно данным по Санкт-Петербургу, в 6 раз снизилась заболеваемость гнойными менингитами среди детей, в том числе и менингитами иной этиологии. Это огромные достижения, и значительная заслуга в этом принадлежит главному специалисту по инфекционным заболеваниям детей в Российской Федерации, директору детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, академику РАН Юрию Владимировичу Лобзину, который определил вакцинопрофилактику как стратегическое направление борьбы с инфекциями.

Какие возбудители являются наиболее значимыми в этиологической структуре детских инфекций?

Примерно 90% всех инфекций у детей составляют острые респираторные вирусные инфекции и острые кишечные инфекции. Возбудители респираторных вирусных инфекций – это риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа, реже вирус гриппа и аденовирус, боксавирус, метапневмовирус и другие. Что касается кишечных инфекций, это норовирусная, ротавирусная и астровирусная инфекции.

Существует ли общепризнанный подход к лечению этих инфекций?

Да, конечно. Как правило, это заболевания вирусной этиологии. В связи с этим в основе лечения лежит применение противовирусных препаратов. Назначение лекарственных средств такого рода зависит от возраста пациента, степени тяжести заболевания и других факторов. К ключевым препаратам противовирусного действия можно отнести в том числе рекомбинантные интерфероны, в частности препарат ВИФЕРОН®. Его несомненными преимуществами являются многофакторное действие и возможность применения для детей с самого раннего возраста, с рождения, а также для недоношенных и для беременных с 14-й недели гестации, что указывает на высокий профиль безопасности этого препарата.

ОТ 90 ДО 100% ДЕТЕЙ ИНФИЦИРОВАННЫ ЦМВ

Какое место среди инфекционных заболеваний детей занимают цитомегаловирусные инфекции?

Схемы лечения с применением препарата ВИФЕРОН® доказали свою эффективность при различных формах врожденной ЦМВИ

На этот вопрос трудно ответить, так как регистрации отдельно цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у нас нет. Но герпес-вирусные инфекции, к которым относится и ЦМВИ, распространены довольно широко и, по нашим данным, составляют не менее 19–25% от общего числа детских инфекционных заболеваний. Герпес-вирусы включают в себя различные вирусы, но среди них ЦМВ по степени распространения стоит практически на одном месте с вирусом простого герпеса, только на них приходится не менее 35–48% инфекционных заболеваний, вызываемых герпес-вирусами у детей.

В целом можно говорить об очень высокой частоте ЦМВИ: заражение происходит легко – во время беременности, трансплацентарно от матери к плоду, в раннем детском возрасте от родителей, в детском саду от других детей. Заболевание еще называют «болезнью поцелуев», что подчеркивает один из основных путей заражения. В результате к трехлетнему возрасту практически 100% детей инфицированы ЦМВ. Напомню, что, однократно попав в организм, герпес-вирусы остаются в нем на всю жизнь, но могут годами находиться в спящем состоянии и не проявляться клинически. В особенности если человек обладает хорошей иммунной системой.

Получается, ребенок может заразиться ЦМВ от матери еще в утробе?

Да, одна из опасностей цитомегаловируса именно в том, что серонегативные женщины, то есть не имеющие специфических антител к ЦМВ, могут переносить острую инфекцию при первичном заражении во время беременности. Однако чаще во



время беременности, которая сама по себе оказывает супрессивное действие на организм женщины, происходит реактивация хронической персистирующей ЦМВИ, степень которой и состояние здоровья беременной определяют угрозу внутриутробного заражения плода ЦМВИ. Клинические симптомы зависят от периода заражения и тяжести заболевания. В настоящее время врожденные цитомегаловирусные инфекционные заболевания у новорожденных занимают первое место среди всех инфекций TORCH-комплекса.

Чем опасен ЦМВ для новорожденных?

Во многом это связано с несформированной иммунной системой, которая не может сдерживать размножение вируса и повреждение им различных органов и систем. Новорожденному ЦМВИ наносит колоссальный вред: вызывает различные пороки развития, приводит к поражениям нервной и гепатобилиарной систем, поражению почек, зрения и так далее.

Можно ли выделить тех, кто входит в группу риска?

ЦМВИ активируется и развивается у пациентов, имеющих дефект в иммунной системе или иммунодефицитное состояние, аутоиммунные и иммунопатологические заболевания. Это люди с лейкозом, лимфогранулематозом, другими онкологическими заболеваниями, получающие супрессивную терапию, дети с перинатальным поражением ЦНС,

часто и длительно болеющие дети, имеющие сочетанную инфекцию, в том числе герпес-вирусную, и прочее.

ПРОФИЛАКТИКА ЦМВИ – УКРЕПЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА

Сейчас готовится новая редакция клинических рекомендаций по врожденной цитомегаловирусной инфекции. Что изменится в подходе к лечению и профилактике ЦМВИ?

Клинические рекомендации актуализируются каждые два года. Изменения вносятся на основании проведенных клинических исследований и публикаций их отчетов и результатов в ведущих отечественных журналах. Уточненный протокол по врожденным цитомегаловирусным инфекциям пишется Российской ассоциацией перинатальной медицины, утверждается неонатологами и акушерами-гинекологами, а рекомендации по ведению инфекционного заболевания дают инфекционисты. Со своей стороны, мы, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», предоставили в ассоциацию профессиональные рекомендации по тактике лечения различных форм врожденной ЦМВИ и препаратам, которые предлагаем включить в схемы лечения и профилактики. В нашем центре, где в 2010 году был открыт новый научный отдел врожденной инфекционной патологии, накоплен огромный опыт по ведению подобных пациентов, в том числе и раннего возраста, и с поражением нервной системы. Кстати, аналогичный опыт имеется и в различных клиниках нашей страны.

Что на сегодняшний день представляют собой лечение и профилактика ЦМВИ? В особенности когда речь идет о детях.

Если говорить именно о специфической профилактике, то в мире вакцина уже создана, но находится на стадии клинической апробации. До ее практического внедрения пройдет не менее 7–10 лет.

На данный момент существует специфический противовирусный препарат для лечения заболеваний, вызванных вирусами простого герпеса, – ацикловир, для лечения иных герпес-вирусов – валацикловир, ганцикловир, фамвир. Но их применение запрещено для беременных, новорожденных и



funnyange/Shutterstock/FOTODOM



детей раннего возраста: они оказывают токсическое действие на печень, не исключается и тератогенное действие.

Проблемой лечения ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста занимаются уже давно. В частности, последние 10–15 лет ведущие профессора неонатологи нашей страны Николай Николаевич Володин, Мария Васильевна Дегтярева, Ирина Петровна Солдатова и другие разработали схемы лечения ЦМВИ у новорожденных с применением препарата ВИФЕРОН® и доказали их эффективность при различных формах врожденной ЦМВИ. ВИФЕРОН® также в течение 20 лет применяется в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней ФМБА России для лечения манифестных форм ЦМВИ. Основываясь на накопленном опыте, сотрудники нашего учреждения от лица главного специалиста по инфекционным заболеваниям детей Минздрава России академика РАН Юрия Владимировича Лобзина внесли предложения в клинические рекомендации по лечению ЦМВИ. Мы рекомендуем оставить препарат ВИФЕРОН® для использования в комплексной терапии ЦМВИ новорожденных. Оправдано применение препарата ВИФЕРОН® также и при субклинической форме заболевания. Кстати, в предыдущую версию клинических рекомендаций от 2016 года препарат ВИФЕРОН® был включен как безопасный и эффективный к применению в детском возрасте.

Наши рекомендации основаны как на большом собственном опыте, так и на опыте ведущих отечественных ученых, что отражено в огромном перечне проведенных и опубликованных работ, подтверждающих эффективность препарата ВИФЕРОН®. Следует отметить, что множество исследований проведено под руководством заслуженного деятеля наук РФ, доктора биологических наук, профессора Валентины Васильевны Малиновской, которая получила премию Правительства РФ за социальное значение результатов внедрения рекомбинантного интерферона в практику.

Как влияет ВИФЕРОН® на течение ЦМВИ и на состояние иммунитета?

ВИФЕРОН® – препарат комплексного действия. Доказано, что он оказывает прямое противовирусное действие, поскольку интерферон-альфа блокирует антивирусные белки. Также исследования

подтверждают, что он изменяет структуру хелперов, супрессоров, влияет на клеточный, гуморальный иммунитет, активно влияет на синтез противовирусных антител и так далее. Препарат комплексного действия – оптимальный вариант для терапии-сопровождения при ЦМВИ, которая характеризуется персистенцией инфекционных возбудителей и иммунологической дисфункцией за счет их иммуносупрессивного действия. ВИФЕРОН® оказывает как иммунокорригирующее, так и прямое противовирусное действие на ДНК-овые, к которым относятся все герпес-вирусы, и на РНК-овые вирусы.

И важнейшими преимуществами препарата ВИФЕРОН® являются как его доступность для лечения ЦМВИ у беременных и новорожденных, в том числе недоношенных, так и высокий профиль безопасности: благоприятное взаимодействие с другими лекарственными средствами и отсутствие тератогенного действия. Кроме того, разрешены, что доказано многочисленными фундаментальными исследованиями, проведенными в том числе академиком РАН Феликсом Ивановичем Ершовым, повторные курсы применения рекомбинантных интерферонов, которые не изменяют, не нарушают и не стимулируют иммунный статус, а восстанавливают и реабилитируют его.

Таким образом, восстановление иммунного ответа организма ребенка позволяет снизить клиническое проявление ЦМВ?

Конечно. Если нарушен иммунитет, то идет размножение вируса, который может принять генерализованную форму с поражением разных органов и систем: почек, печени и других. Сдерживающими факторами для вируса являются восстановление и нормализация иммунного ответа.

Какие базовые рекомендации вы можете дать по ведению детей с инфекционной патологией?

Все очень индивидуально и зависит от конкретной патологии, возраста пациента, этиологии, тяжести заболевания, преморбидного фона и других факторов. Но если пациент – ребенок раннего возраста до 3 лет, то допустимы исключительно лекарственные средства с доказанной эффективностью и высоким уровнем безопасности. В данном случае препаратом выбора помимо еще нескольких препаратов является отечественный препарат ВИФЕРОН®.



*А.Г. Юнусов, П.Г. Зарифова, С.М. Негматуллаева,
Н.Н. Ниязова, Т.Н. Холова*

**Применение интерферонов в комплексной терапии
дыхательных расстройств у недоношенных
новорожденных**

ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ. – 2019. – №6. – С. 27–29.

Недоношенные новорожденные представляют группу высокого риска по развитию внутриутробных инфекций. Частота преждевременных родов составляет в разных странах от 5 до 12%, и их доля продолжает увеличиваться. В раннем неонатальном периоде, особенно у недоношенных детей, эндогенный интерферон характеризуется сниженной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Такие особенности развития системы интерферонов в значительной степени обуславливают высокую восприимчивость детей раннего и младшего возраста к инфекционным заболеваниям, включая герпес-вирусные, цитомегаловирусные инфекции, со склонностью к более тяжелому течению и развитию осложнений.

Целью исследования было изучение клинико-иммунологической эффективности препарата ВИФЕРОН® Суппозитории в составе комплексной терапии дыхательных расстройств инфекционного и другого генеза у недоношенных новорожденных.

В исследуемую группу вошли 100 недоношенных новорожденных с гестационным сроком 31–34 недели с проявлениями дыхательной недостаточности. 50 новорожденных составили основную группу. В ней, кроме стандартной терапии, применяли ВИФЕРОН® Суппозитории в первые 48 часов жизни. В группу сравнения были включены новорожденные с теми же проявлениями и тем же сроком гестации на стандартной терапии, но без препарата ВИФЕРОН®.

Исследование показало: включение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории в комплексную терапию недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью способствовало улучшению течения и сокращению продолжительности заболевания. Перинатальная смертность в основной группе составила 9 (18%), в группе сравнения – 14 (28%) случаев.

Проведенные клинико-лабораторные исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ВИФЕРОН® Суппозитории у новорожденных.

Г.П. Мартынова, Л.А. Иккес, Я.А. Богвилене
Клиническая эффективность комплексного использования двух лекарственных форм рекомбинантного интерферона-α-2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ. – 2019. – Т. 18. – №1. – С. 43–48.

Вирусные инфекции составляют 80–90% в структуре инфекционной и паразитарной патологии у детей различного возраста. В последние десятилетия заметно выросла роль герпес-вирусных инфекций, среди которых большой удельный вес занимает инфекционный мононуклеоз (ИМ). При бактериальной суперинфекции, возникающей на фоне ИМ, выражена супрессия Т-клеточного звена иммунитета, развивается фагоцитарная недостаточность, нарушается интерфероногенез, что является основанием включения в комплексную терапию больных препаратов рекомбинантного интерферона-альфа-2b.

Было проведено клинико-лабораторное обследование 115 детей с ИМ в возрасте от 3 до 11 лет. Пациенты были разделены на три группы. I ос-

новную группу составили 50 детей, получавшие в острый период заболевания ВИФЕРОН® Суппозитории и ВИФЕРОН® Гель. В терапии II основной группы пациентов (35 человек) использовался только ВИФЕРОН® Суппозитории. Группой сравнения (III) явились 30 детей, получавших в острый период заболевания только патогенетическую и симптоматическую терапию. Комбинированная терапия препаратами ВИФЕРОН® Суппозитории и ВИФЕРОН® Гель способствовала более быстрому купированию основных клинико-лабораторных проявлений заболевания и достоверному сокращению сроков пребывания в условиях стационара не только в сравнении с группой III, но и с пациентами, получавшими монотерапию препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории.

С.А. Дракина, Н.К. Перевощикова
Профилактика респираторных заболеваний у детей раннего возраста в период адаптации к дошкольным образовательным учреждениям

ПЕДИАТРИЯ. – 2019. – Т. 98. – №1. – С. 114–199.

С каждым годом в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) увеличивается число детей раннего возраста с высокой заболеваемостью в период адаптации – преимущественно полиэтиологической группой инфекций верхних дыхательных путей (ВДП), вызываемых многочисленными респираторными вирусами, тропными к эпителию респираторного тракта. На фоне ОРВИ могут развиваться бактериальные осложнения в виде пневмонии, отита, синусита.

Практически невозможно создать специфическую профилактику ОРВИ из-за высокой контагиозности вирусов, скорости и массовости поражения, выраженной изменчивости антигенных свойств вирусов, быстро развивающейся устойчивости к препаратам. Поэтому в настоящее время широко обсуждаются средства неспецифической профилактики ОРВИ и иммуномодулирующей терапии.

В ходе исследования под наблюдением на протяжении 12 месяцев находились 50 детей, посещавших ясельную группу ДОУ №239 в Кемерове. Основную группу составили 25 детей, которые в предэпидемический период получали препарат интерферона-альфа-2b человеческого рекомбинантного в виде мази по схеме: 0,5 г 2 раза в день в течение 2 месяцев. Контрольную группу составили 25 детей, не получавшие препарат.

Сравнительный анализ респираторной заболеваемости в течение года до поступления в ДОУ и года после профилактического применения интерферона-альфа-2b интраназально показал статистически значимое уменьшение заболеваемости: ОРВИ – более чем в 2,5 раза, отитом – в 6 раз; пневмонии после профилактических мероприятий зафиксированы не были.



Владимир Павлович Эфроимсон: жизнь – борьба за правду и науку для людей

ВАРВАРА ФУФАЕВА

В ЛИЧНОСТИ СОВЕТСКОГО ГЕНЕТИКА ВЛАДИМИРА ПАВЛОВИЧА ЭФРОИМСОНА СПЛЕЛИСЬ ДВА САМЫХ ГЛАВНЫХ КАЧЕСТВА УЧЕНОГО – СТРАСТЬ К НАУКЕ И ВОЛЯ В ДОСТИЖЕНИИ ПОСТАВЛЕННЫХ ЦЕЛЕЙ. ЕГО БИОГРАФИЯ ПОХОЖА НА СЦЕНАРИЙ К ХУДОЖЕСТВЕННОМУ ФИЛЬМУ: АРЕСТЫ ПО ЛОЖНЫМ ОБВИНЕНИЯМ И ПРИЗНАНИЕ ОТКРЫТИЙ МИРОВОГО ЗНАЧЕНИЯ, РАЗОЧАРОВАНИЯ И ПОБЕДЫ, КРЕПКАЯ ДРУЖБА И ПРЕДАТЕЛЬСТВО. НО, НЕСМОТРЯ НА ВСЕ ПЕРИПЕТИИ СУДЬБЫ, ВЛАДИМИР ПАВЛОВИЧ ВСЮ СВОЮ ЖИЗНЬ ИЗУЧАЛ ГЕНЕТИКУ, РЕЗУЛЬТАТАМИ ЕГО ТРУДОВ СТАЛИ ЭВОЛЮЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ИММУНОГЕНЕЗА, ОБЪЯСНЯЮЩАЯ ВНУТРИВИДОВОЕ АНТИГЕННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АНТИТЕЛ ПО СПЕЦИФИЧНОСТИ, БОЛЕЕ 100 СТАТЕЙ О ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА, ИММУНОЛОГИИ И КИБЕРНЕТИКЕ. ОН ВНЕС НЕОЦЕНИМЫЙ ВКЛАД В НАУЧНОЕ НАСЛЕДИЕ СССР И МИРА.



НЕИССЯКАЕМАЯ ТЯГА К ЗНАНИЯМ

Владимир Павлович Эфроимсон родился 21 ноября 1908 года в Москве, на Лубянке, 2. Этот дом принадлежал страховому обществу «Россия», членом правления которого был отец будущего генетика, Павел Ефремович Эфроимсон. Уже после революции в доме расположились органы государственной безопасности: ЧК и НКВД.

Сам Владимир Павлович впоследствии писал про своих родителей, что его отец был человеком поразительной энергии, огромной пробивной силы и комбинаторного ума, а мать

была полной его противоположностью: добрая, скромная, чуткая. Именно ее слова он часто вспоминал через много десятков лет: «Вот когда ты вырастешь и станешь инженером, доктором, адвокатом... то помни, что бедные вокруг тебя вовсе не потому, что они злые или глупые, а потому, что их родители не смогли одеть их и дать им образование. Ты должен помогать им сколько сможешь». Именно поэтому вся жизнь Владимира Павловича – это решение этических проблем, с которыми сталкивается человечество. Возможно, именно поэтому последними книгами, изданными уже после его кончины, были книги об этике и о воспитании. А одной из самых

известных статей ученого стала «Родословная альтруизма», опубликованная в журнале «Новый мир» в 1971 году.

СУДЬБОНОСНОЕ ЗНАКОМСТВО

В 1925 году В.П. Эфроимсон поступил в Московский университет на биологическое отделение физико-математического факультета. Позже он объяснял свой выбор так: «Я знал, что языки я в любом случае знать буду, историю знать буду (к тому времени я знал на память, наизусть пару сотен страниц из «Истории» Шиллера, сотню страниц из Моммзена и бог знает сколько страниц из других первоисточников). А вот биологию я без университета знать не буду».

Судьбоносным стало знакомство Владимира Павловича с Н.К. Кольцовым и его сотрудниками – классиками генетики М.М. Завадовским, Г.И. Роскиным и другими. Тогда-то В.П. Эфроимсон безоглядно влюбился в эту науку.

В 1929 году в главных университетах страны началась кампания травли наиболее неугодных государственной власти профессоров-генетиков. В Москве в такой список попал С.С. Четвериков, его обвинили в троцкизме. Уже тогда молодой Эфроимсон понимал: будущее российской



генетики заключено в научной статье С.С. Четверикова, описавшей основы генетики, а вот что такое троцкизм, точно не мог сформулировать никто, кроме членов ЦК.

На общем собрании в присутствии ректора А.Я. Вышинского В.П. Эфроимсон выступил в защиту С.С. Четверикова и почти сразу был отчислен. Николай Константинович Кольцов пытался помочь студенту, характеризуя его как талантливого исследователя. Но восстановить В.П. Эфроимсона не удалось.

ПЕРВЫЙ АРЕСТ

Старший товарищ, понимая, как непредсказуема и витиевата судьба генетики в Советском Союзе, не мог оставить своего ученика без поддержки, Н.К. Кольцову все же удалось устроить В.П. Эфроимсона в Рентгеновский институт Наркомздрава в лабораторию М.М. Завадовского. Там Владимир Павлович изучал действие облучения на мутационный процесс. В 1932 году 24-летний ученый впервые предложил способ оценки частоты мутирования генов на основе сформулированного им принципа равновесия между скоростью мутационного процесса и отбора в популяциях человека.

Но уже в декабре этого же года В.П. Эфроимсона арестовали за то, что он входил в антисоветскую террористическую организацию. «Я был обвинен в антисоветской деятельности, в распространении антисоветских убеждений, хотя у меня в то время не было не только антисоветских убеждений, у меня вообще никаких политических убеждений не было. Помню, мне пытались очень настойчиво доказать, что на меня повлиял либо отец, либо Н.К. Кольцов. Впрочем, это одна тысячная доля того, что мне пришлось наблюдать, сидя во внутренней тюрьме своего родного дома на Лубянке, 2», – вспоминал потом Владимир Павлович.

Во время ссылки
В.П. Эфроимсон
не прекращал
исследовательскую
деятельность и просил
в письмах к своей
жене присылать не
деньги и продукты,
а бумагу, перья и
информационные
выдержки из нужных
ему книг



В.П. Эфроимсон считал, что этика разумного человека строится на принципе «я для людей, а не люди для меня»

В мае 1933-го он был осужден на три года лагерей в Горной Шории (Кемеровская область) и отправлен на Чуйский тракт.

Как признавался впоследствии В.П. Эфроимсон, только в те тяжелые годы он не думал о генетике: «Уверю вас, двух месяцев холода, недоедания, копки глины и отвозки ее в тачках вполне достаточно, чтобы превратить крылатого специалиста, знавшего 4000 страниц стихов на немецком, русском и английском, в животное, думающее о жратве».

ВРАГ НАРОДА

Три года лагерей не отбили у молодого ученого страсть к генетике и работе на благо науки. Владимиру Павловичу было запрещено возвращаться в Москву после ссылки, поэтому в 1935 году он уехал в Ташкент, где возглавил группу исследователей по изучению прикладной генетики и селекции тутового шелкопряда в Среднеазиатском институте шелководства.

Здесь он сделал удивительное открытие: нашел явление сцепленных генов. Но судьба и власть снова ополчились на ученого, и того уволили из института как врага народа. Через месяц после «приговора» Владимир Павлович вскрыл себе вены и попал в клинику Ташкентского мединститута. Здесь вмешался в дело отец ученого, он обратился в редакцию газеты «Правда» с мольбой защитить сына от травли. Сотрудники газеты провели расследование и выяснили, что все обвинения в адрес В.П. Эфроимсона – полный вздор. Казалось, началась белая полоса в профессии: ученого восстановили в должности, вернули права члена профсоюза. Но в скором времени Владимира Павловича вновь отстранили. В своих воспоминаниях он говорил, что «за невозможность

использования, но по существу – из мести за мои жалобы».

НАСТУПИЛА ВОЙНА...

Уже 25 июня, спустя три дня после начала войны, В.П. Эфроимсон собрал все свои документы, в том числе бумаги о кандидатстве, и пришел в военкомат. Он объяснял офицеру, что владеет несколькими иностранными языками, даже преподавал немецкий. Просил отправить его в разведотдел или на крайний случай в агитацию среди войск противника. Но в биографии ученого значились три года в лагере для заключенных. Места для Владимира Павловича офицер так и не смог найти...

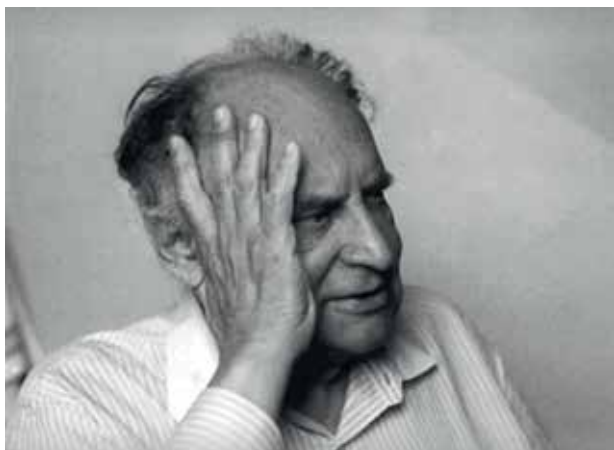
Зато молодой ученый попал в группу биологов Харьковского университета, которым пришлось переучиваться на врачей. Их отправили сначала в Тамбов, а уже оттуда всю «молодежь» мобилизовали и пешком довели почти до Саратова.

Затем Владимир Павлович уже в другом военкомате после многочисленных просьб добился разрешения защищать Родину и вышел на фронт в должности начальника отделения химзащиты. Однако вскоре сослуживцы узнали о том, что В.П. Эфроимсон в совершенстве владеет немецким, и его перевели на должность помощника начальника отдела разведки.

И СНОВА ССЫЛКА

После войны В.П. Эфроимсон вернулся на Украину и устроился на работу в Харьковский университет доцентом кафедры дарвинизма и генетики. В 1947 году он защитил докторскую диссертацию по проблемам эволюционной генетики и селекции тутового шелкопряда. И в тот же год его ждало увольнение за перевод и распространение среди студентов статьи знаменитого русского генетика-эмигранта Ф.Г. Добржанского с анализом одной из лысенковских «теорий».

После увольнения Владимир Павлович отправил в отдел науки ЦК партии «докладную записку» на 300 страницах «Об ущербе, нанесенном СССР новаторством Лысенко», где описал аферы и абсурдность доводов псевдоученого. Буквально несколько месяцев спустя В.П. Эфроимсона арестовали по обвинению в дискредитации Советской армии. После двух лет судебных разбирательств его вновь отправили в ссылку, но теперь уже на десять лет в Джесказган (Степлаг).



Во время ссылки он не прекращал исследовательскую деятельность и просил в письмах к своей жене присылать не деньги и продукты, а бумагу, перья и информационные выдержки из нужных ему книг.

Лишь через два года после смерти Сталина и бесконечных мытарств жены Эфроимсона по инстанциям ему «сократили срок», но так и не оправдали.

ОТТЕПЕЛЬ

В 1955 году, после освобождения, Владимир Павлович переехал в Подмоскowie, где устроился сначала в отдел информации, а потом, в 1964 году, – в лабораторию генетики иммунитета Института вакцин и сывороток им. Мечникова. Именно тогда вышла его знаменитая книга «Введение в медицинскую генетику», и вновь ему пришлось «воевать» со все еще сильными в то время лысенковцами.

Только в 1965 году В.П. Эфроимсона ждало первое заслуженное признание: его наградили престижной медалью Менделя. А год спустя директор НИИ психиатрии при Минздраве СССР Д.Д. Федотов пригласил Владимира Павловича на должность заведующего лабораторией генетики психических заболеваний. Результатом работы стали десятки статей, ряд монографий, из которых отдельно следует отметить книгу «Генетика олигофрений, психозов и эпилепсий».

К этому времени В.П. Эфроимсон увлекся не только медицинской генетикой, но и антропогенетикой и генной детерминацией интеллекта и поведения в связи с историей культуры и общества. В 1971 году благодаря постоянной поддержке Д.Д. Федотова Владимиру

Павловичу удалось содействовать в раскрытии одной из важных загадок психиатрии – загадки шизофрении. Основоположником решения стала психиатр Л.Г. Калмыкова. Несмотря на важность открытия, в 1976 году лабораторию закрыли, а Владимира Павловича отправили на вынужденную пенсию.

Но вскоре его пригласили на должность консультанта в Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова. Несмотря на то что Владимиру Павловичу смогли предложить только полставки, он работал по 10–12 часов в день и без выходных. Ученый сфокусировался на проблемах генетики интеллекта, на формировании этических начал в процессе эволюции человека, на взаимосвязи и взаимозависимости биологической и социальной составляющей в становлении человека. За последние 13 лет жизни В.П. Эфроимсон написал три книги: «Генетика гениальности», «Педагогическая генетика», «Генетика этики и эстетики». Все они были опубликованы уже после его смерти.

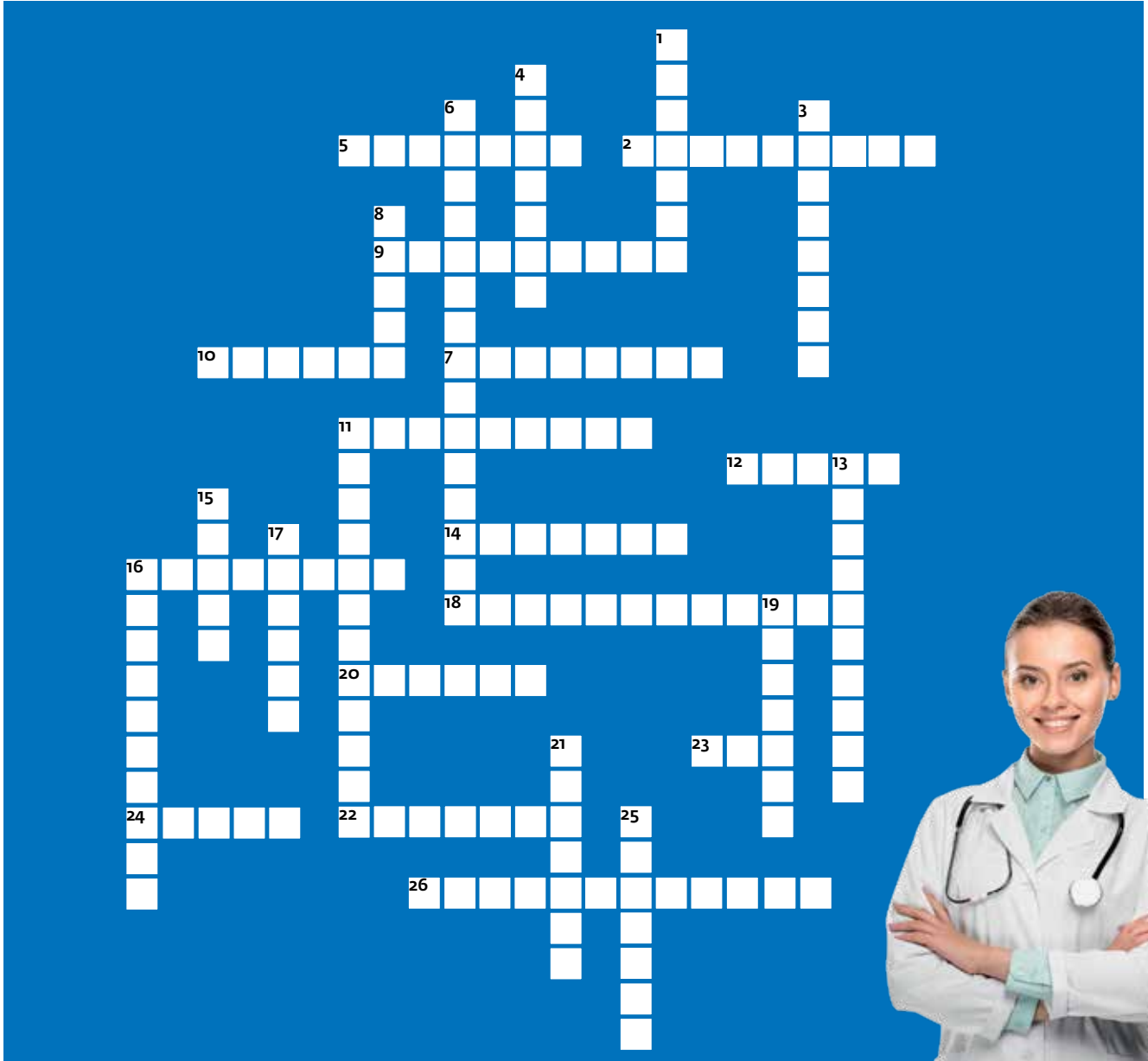
Умер Владимир Павлович 21 июля 1989 года в Москве и был похоронен в семейной могиле на Донском кладбище.

Спустя 30 лет стало очевидным, как много чрезвычайно важного он предвидел и предвосхитил, в частности высокую квазииммунологическую специфичность врожденного иммунитета. Описанные В.П. Эфроимсоном наследственные биологические факторы, определяющие повышенную умственную активность, позволили найти естественно-научное объяснение феномену гениальности и вывели науку на новую ступень понимания роли генотипа и среды в становлении, развитии и реализации потенциалов человеческого мозга, интеллекта.

Ученый считал, что потенциальные и состоявшиеся таланты и гении имеют, как правило, в своем генотипе генетические факторы внутреннего «допинга», резко повышающие психическую и интеллектуальную активность на фоне тех или иных способностей. Именно он ввел новый термин «импрессинг», то есть информационное воздействие, ранние и сверххранные впечатления детства, которые определяют мотивы и направление деятельности личности на всю жизнь, формируют интересы, шкалу ценностей. Он верил, что, чтобы возвысить жизнь человека, нужна благоприятная среда. Он считал, что этика разумного человека строится на принципе «я для людей, а не люди для меня».



Кроссворд



LightField Studios/Shutterstock/FOTODOM

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Организм (растение, животное), питающийся за счет другого организма и вредящий ему.
3. Укол.
4. Прародитель пенициллина.
6. Вирус, который вызывает «болезнь цивилизации».
8. Возбудитель гриппа.
11. Лучшее лечение ЦМВИ.
13. Инъекция в профилактических целях.
15. Один из симптомов ЦМВИ – ощущение холода, сопровождающееся мышечной дрожью и спазмом кожных мышц.
16. Множественное поражение периферических нервов.
17. «Ползущий» вирус.

19. Пациент педиатра.

21. Таблетка-пустышка.
25. Одно из заболеваний страусят из сказки «Айболит».

ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

2. Скопление нескольких нарывов (фурункулов) на небольшом участке кожи.
5. Чужеродная для организма молекула, вызывающая иммунный ответ.
7. Для лечения какого заболевания пациенту вводят нарастающие дозы раздражителя, чтобы организм привык к нему и перестал реагировать?
9. Защитные силы организма от инфекций и антигенного воздействия других чужеродных веществ.

10. Заражение крови.

11. Отклонение от нормы.
12. Что чаще всего сдают на анализ для получения информации о процессах, происходящих в организме?
14. Первооткрыватель цитомегалических клеток.
16. Эпидемия мирового масштаба.
18. Форма выпуска лекарственных средств для введения в полости тела.
20. Бывает сухой, лающий, влажный, спастический.
22. В какой части света ЦМВ был выведен из клеточной культуры?
23. «Хранитель» наследственной информации.
24. Насморк.
26. Научное, клиническое, лабораторное и др.