

Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей

С.В. Николаева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>, nikolaeva008@list.ru

Ю.Н. Хлыповка¹, <https://orcid.org/0000-0003-4821-676X>, ve-stu@mail.ru

А.В. Горелов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В структуре инфекционной патологии острые респираторные инфекции (ОРИ) в настоящее время являются значимой проблемой. В Российской Федерации ОРИ входят в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость. Согласно данным, приведенным в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», ОРИ занимают ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней. На современном этапе чрезвычайно актуальна проблема сочетанного инфицирования. При сочетанных инфекциях возможно формирование 3 сценариев взаимодействия респираторных возбудителей между собой, реализующихся в виде синергизма (более тяжелое по сравнению с моноинфекциями течение болезни), антагонизма (более легкое течение инфекции) или индифферентности (отсутствие взаимосвязи 2 инфекционных патогенов, в результате чего болезнь течет как две отдельных инфекции). Возможно искажение клинических проявлений болезни, т. к. возникают новые симптомы, несвойственные для классического течения каждой из инфекций в отдельности. В клинической практике часто назначают антибактериальную терапию в тех случаях, когда этиологический агент инфекции не выявлен, при этом ориентиром является клиническая картина болезни и тяжесть состояния больного, обусловленная чаще всего симптомами интоксикации и выраженностью лихорадочной реакции, и имеющая схожие симптомы при вирусных и бактериальных ОРИ. Поэтому быстрое обнаружение возбудителя может помочь избежать нерациональной терапии и полипрагмазии. Приведен клинический пример лечения ОРИ сочетанной этиологии, которая требовала дифференцированного подхода с назначением противовирусного лекарственного средства.

Ключевые слова: респираторные инфекции, сочетанная этиология, симптомы, терапия, противовирусные средства

Для цитирования: Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(12):40–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-40-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute respiratory infections of concomitant etiology in children

Svetlana V. Nikolaeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>, nikolaeva008@list.ru

Yuliya N. Khlypovka¹, <https://orcid.org/0000-0003-4821-676X>, ve-stu@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute respiratory infections (ARIs) still represent a considerable challenge in the infectious pathology patterns. ARIs are included in the list of diseases with the greatest economic importance in the Russian Federation. According to the State Report on Sanitary and Epidemiological Welfare of Population in the Russian Federation in 2020, ARIs hold a dominant position in the infectious and parasitic disease patterns. The issue of concomitant infection is extremely topical today. Three scenarios of interaction between respiratory causative pathogens may develop in co-infections: synergism (more severe progress of a disease as compared to mono-infections), antagonism (milder progress of an infectious disease) or indifference (absence of interaction between two infectious pathogens, as a result of which a disease develops as two separate infections). A clinical symptom presentation of a disease may be distorted, as new symptoms that are not typical of the traditional progression of each of the infections may appear. In clinical practice, antibacterial therapy is often prescribed in cases where etiological infectious agents are not identified, and a reference point is the clinical characteristics of a disease and the severity of patient's condition that is most frequently caused by intoxication symptoms and intensity of feverish reaction and is exhibiting similar symptoms in viral and bacterial ARIs. That is why the rapid identification of the causative agents can help avoid irrational therapy and polypragmasia. The article provides a clinical case of the treatment of ARI of concomitant etiology which required a differentiated approach and prescription of an antiviral drug.

Keywords: respiratory infections, concomitant etiology, symptoms, therapy, antiviral drugs

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация и в мире, и в Российской Федерации по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) остается на стабильно высоком уровне. Особую значимость данная проблема имеет для педиатрической практики, что обусловлено большой долей ОРИ в общей структуре инфекционной патологии у детей, высокой вероятностью развития угрожающих для жизни состояний и сохраняющейся летальностью. В периоды пика заболеваемости ОРИ диагностируются у 30% населения планеты, а частота респираторных вирусных инфекций в разы превосходит частоту остальных инфекционных заболеваний. В рейтинге экономической значимости среди всех инфекционных болезней ОРИ занимают 1-е место, и эта ситуация сохраняется на протяжении последних 15 лет¹.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Этиологическая структура ОРИ в настоящее время характеризуется преобладанием вирусных агентов над бактериальными, при этом доминирующими возбудителями чаще всего являются риновирусная и гриппозная инфекции. Следует отметить, что в последние годы благодаря модернизации и широкому внедрению молекулярных методов верификации патогенов при ОРИ, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), доля выявленных сочетанных инфекций возрастает. Накоплены фактические данные, подтверждающие, что инфицирование несколькими респираторными патогенами изменяет течение болезни, ее клинико-лабораторную картину, что затрудняет диагностический поиск и может приводить к развитию бактериальных осложнений и неблагоприятным исходам.

В последние годы уделяется больше внимание проблеме ОРИ сочетанной этиологии. В настоящее время широко распространены сочетанные инфекции вирусной этиологии, в которых встречается комбинация 2 инфекционных агентов (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации), но также возможно развитие ОРИ, в которых возбудителями выступают 3 и даже 4 инфекционных патогена. Согласно данным литературы, частота сочетанных ОРИ может варьировать от 5 до 50%. Такой широкий диапазон выявления сочетанных инфекций зависит не только от сезона, региона, но и возраста заболевших, контингента обследованных лиц и пр. Клинические проявления ОРИ, независимо от этиологического агента, носят схожий характер: появляются симптомы интоксикации, лихорадка, катаральные явления (заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле), кашель. Это обусловлено близкими патогенетическими механизмами развития поражений респираторного тракта, что согласно современной концепции патогенеза

инфекционного заболевания определяется входными воротами инфекции (путем заражения), тропными органами, реакцией макроорганизма, а также изменчивостью возбудителя при совместном воздействии на организм и при взаимодействии между собой [1, 2]. Поэтому взаимодействие нескольких респираторных возбудителей не может быть выражено суммированием признаков, характерных для каждой из входящих в сочетанную форму ОРИ моноинфекций. В организме человека респираторные возбудители формируют симбиоз, который может «запустить» инфекционный процесс по одному из следующих сценариев:

- Активизация инфекционного процесса, вызванного всеми возбудителями, как правило, приводит к утяжелению клинического течения болезни, его затяжному течению, ухудшению прогноза болезни (синергизм).
- Преимущественная активизация одного из инфекционных процессов может происходить под влиянием стимулирующего воздействия одного из возбудителей на другой или, напротив, в результате антагонизма, когда один из микроорганизмов оказывает угнетающее влияние.
- Активизации инфекционного процесса не происходит из-за возникающего антагонизма между возбудителями сочетанных инфекций и угнетения их репродукции (например, одновременное заражение гриппом и парагриппом, гриппом и аденовирусной инфекцией приводит к развитию легких форм болезни).
- Каждая из сочетанных инфекций при своем развитии не оказывает друг на друга влияния, и при оценке воздействия на организм их определяют как сумму моноинфекций – индифферентность (например, сочетание респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и метапневмовируса не оказывает существенного влияния на течение болезни в сравнении с моноинфекциями) [3, 4].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СОЧЕТАННОЙ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

С учетом вышеизложенного клиническая картина ОРИ сочетанной этиологии может существенно отличаться от проявлений каждой инфекции в отдельности:

- более тяжелое по сравнению с моноинфекциями течение болезни за счет синергизма взаимодействия инфекционных агентов, что приводит к увеличению частоты госпитализаций, в т. ч. в отделения интенсивной терапии, к увеличению продолжительности госпитализации и длительности использования искусственной вентиляции легких [5–7];
- отсутствие изменения клинической картины в сторону утяжеления или более легкое течение может происходить за счет антагонизма возбудителей [8, 9];
- отсутствие взаимосвязи двух инфекционных патогенов (индифферентность), в результате чего болезнь течет как две отдельные инфекции [3].

Кроме того, клиническая картина одной инфекции, накладываясь на другую, может исказить клинические про-

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. Режим доступа: <https://36.rosпотребnadzor.ru/download/gd2020.pdf>.

явления болезни, т. к. возникают новые симптомы, несвойственные для классического течения каждой из инфекций в отдельности. Таким образом, в настоящее время известно, что с механизмами, запускаемыми разными вирусами, способными усиливать, что наблюдается чаще всего, или подавлять действие друг друга при этом с более тяжелыми исходами, может быть связано инфицирование определенными сочетаниями респираторных патогенов (например, грипп и РСВ). Однако в практической медицине зачастую сложно предсказать, по какому именно сценарию пойдет инфекционный процесс респираторной инфекции, т. к. это зависит не только от возбудителей и их сочетаний, но и от реакции макроорганизма на болезнь. Поэтому основными задачами для практикующих врачей для определения тактики лечения при выявлении сочетанных форм инфекции являются этиологическая диагностика респираторной инфекции и установление основного и сопутствующего диагнозов.

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Глобальной проблемой последних лет является необоснованно частое применение антибиотиков (АБ) для системного применения при вирусных инфекциях респираторного тракта. Так, в Австралии системные АБ назначаются в 4–9 раз чаще, чем предписывают терапевтические рекомендации: в 11% случаев гриппа, в 85% случаев острого бронхита/бронхиолита, в 94% случаев острого фарингита или тонзиллита, в 89% случаев острого отита [10]. Частота назначения АБ в Сербии достигает 87–96% при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), остром отите и остром тонзиллите [11]. В Греции за год хотя бы один курс системных АБ получают 45% детей, обратившихся за медицинской помощью по поводу острого среднего отита (27,3%), тонзиллофарингита (25,4%) и бронхита (17,8%). При фаринготонзиллитах, инфекциях мочевыводящих путей и кожи чаще всего назначают амоксициллин/клавулановую кислоту (30,5, 35,7 и 36,4% случаев соответственно), амоксициллин – при остром среднем отите и пневмонии (32,3 и 36,4% случаев соответственно), кларитромицин – при бронхите (27,7%) [12]. В России врачи назначают системные АБ при неосложненной ОРВИ в среднем в 59,6% случаев (в 8 из 18 городов, в которых проводило исследование, АБ назначали в 100% случаев). Чаще всего назначают амоксициллин, амоксициллин/клавулановую кислоту и азитромицин (32,6, 26,7 и 18,6% назначений соответственно). Частота антибактериальной терапии при остром среднем отите, остром тонзиллофарингите, остром риносинусите и остром бронхите составила 81,9, 94,5, 95,5 и 96,0% соответственно [13]. Неадекватное назначение системных АБ, в т. ч. при ОРВИ, имеет негативные последствия в виде увеличения длительности терапии и ухудшения прогноза заболевания, повышения риска побочных явлений, а также появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что в настоящее время постепенно превращается в глобальную угрозу [14].

Отличительной особенностью респираторных вирусов является их способность подавлять выработку интерферона (ИФН). Поэтому одним из важных вопросов, относящихся

к терапии респираторных инфекций, является назначение препаратов, применение которых обосновано в связи с развитием транзиторного иммунодефицита. Одним из таких препаратов является умифеновир, который обладает способностью подавлять респираторные вирусы. По механизму противовирусного действия умифеновир относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Препарат оказывает умеренное иммуномодулирующее действие, обладает интерферониндуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям, а также снижает частоту развития осложнений, связанных с вирусной инфекцией, и обострений хронических бактериальных заболеваний.

В качестве иллюстрации клинического течения сочетанной инфекции, вызванной двумя вирусами (риновирусом и вирусом парагриппа 1-го типа), представляем историю болезни пациентки Б. в возрасте 5 лет и 4 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Б., 5 лет и 4 мес., поступила в детское инфекционное отделение больницы г. Москвы с жалобами на повышение температуры и малопродуктивный кашель. Из анамнеза известно, что пациентка была больна двое суток. Заболевание началось с подъема температуры (максимально 38,5 °С), кашля, осиплости голоса, пациентка принимала жаропонижающие средства, сингуляр. Температура больной нормализовалась, однако сохранился сухой кашель, поэтому девочка была госпитализирована. На момент поступления состояние пациентки было средней степени тяжести, температура тела достигала 37,4 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание умеренно затруднено. Отделяемое из носовых ходов скудное. Слизистая полости рта чистая. Зев гиперемирован, зернистость задней стенки глотки. Миндалины без наложений. Голос звонкий. При осмотре кашель был сухой частый. Дыхание бесшумное, одышки нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул ежедневный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. При обследовании в клиническом анализе крови была выявлена умеренная лейкопения (Hb – 129 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$, лейкоциты – $5,81 \times 10^9$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 27%, лимфоциты – 65%, моноциты – 4%, тромбоциты – 252×10^9 , СОЭ – 7). Результаты биохимического анализа крови, коагулограмма находились в пределах возрастной нормы. На основании данных анамнеза, клинической картины, физикальных и лабораторных данных был выставлен диагноз: Ю6.9 ОРВИ. Было назначено следующее лечение: противовирусная терапия (умифеновир), ингаляции с лазолваном, сосудосуживающие капли в нос. На фоне комплексного лечения состояние ребенка значительно улучшилось, отмечалась положительная динамика тече-

ния ОРВИ: стойко нормализовалась температура, купировались катаральные явления в носоглотке, в связи с чем на 6-е сутки пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра.

В представленном клиническом случае продемонстрировано течение сочетанной вирусной инфекции (риновирус и вирус парагриппа 1-го типа). В данном случае на фоне проведения комплексной терапии с включением противовирусной терапии было отмечено выздоровление пациентки, инфицированной двумя респираторными вирусами, без развития бактериальных осложнений. При назначении терапии необходимо было учитывать этиологическую значимость вирусов в развитии инфекционного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные особенности взаимодействия возбудителей респираторных инфекций сочетанной этиологии необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики на этапе постановки диагноза, и не исключать возможности наличия нескольких респираторных патогенов, что также нужно принимать во внимание при последующем определении тактики лечения пациента.



Поступила / Received 23.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2022

Принята в печать / Accepted 10.02.2022

Список литературы / References

1. Селькова Е.П., Калюжин О.В. *ОРВИ и грипп: в помощь практикующему врачу*. М.: МИА; 2015. 224 с. Selkova E.P., Kalyuzhin O.V. *ARVI and influenza: in aid of a practising physician*. Moscow: MIA; 2015. 224 p. (In Russ.)
2. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Три источника и три составные части концепции патогенеза инфекционного заболевания. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013;(5):10–14. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/12203>. Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. Three sources and three components of the concept of the pathogenesis of an infectious disease. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2013;(5):10–14. (In Russ.) Available at: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/12203>.
3. Шкарин В.В., Благодравова А.С., Чумаков М.Э. Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(5):43–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52>. Shkarin V.V., Blagodaravova A.S., Chumakov E.M. Epidemiological features of combined natural-focal infections. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2017;16(5):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52>.
4. Lim F.J., de Klerk N., Blyth C.C., Fathima P., Moore H.C. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21(4):648–655. <https://doi.org/10.1111/resp.12741>.
5. Semple M.G., Cowell A., Dove W., Greensill J., McNamara P.S., Halfhide C. et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191(3):382–386. <https://doi.org/10.1086/426457>.
6. Chauhan J.C., Slamon N.B. The impact of multiple viral respiratory infections on outcomes for critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):e333–e338. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001232>.
7. Cilla G., Onate E., Perez-Yarza E.G., Montes M., Vicente D., Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80(10):1843–1849. <https://doi.org/10.1002/jmv.21271>.
8. Martin E.T., Kuyper J., Wald A., Englund J.A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):71–77. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x>.
9. Yen C.-Y., Wu W.-T., Chang C.-Y., Wong Y.-C., Lai C.-C., Chan Y.-J. et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(6):902–910. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.013>.
10. McCullough A.R., Pollack A.J., Hansen M. P., Glasziou P.P., Looke D.F., Britt H.C., Del Mar C.B. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust*. 2017;207(2):65–69. <https://doi.org/10.5694/mja16.01042>.
11. Bozic B., Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):966–999. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308274>.
12. Maltezou H.C., Dedoukou X., Asimaki H., Kontou I., Ioannidou L., Mitromara K. et al. Consumption of antibiotics by children in Greece: a cross-sectional study. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2017;4(3):108–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2017.04.002>.
13. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):20–27. Режим доступа: https://clinpharm-journal.ru/files/issues/Clinical-Pharmacology-and-Therapy_2016.2.pdf. Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatochenko V.K., Zharkova L.P., Dudnikova E.V., Sakulina I.B. et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: data from multicenter survey. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):20–27. (In Russ.) Available at: https://clinpharm-journal.ru/files/issues/Clinical-Pharmacology-and-Therapy_2016.2.pdf.
14. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Замалудинова А.Г., Николаева С.В., Горелов А.В., Каннер Е.В. *Клиническая фармакология антибактериальных препаратов*. Казань: МеДДоК; 2021. 164 с. Maksimov M.L., Kulagina L.YU., Zamaludinova A.G., Nikolaeva S.V., Gorelov A.V., Kanner E.V. *Clinical pharmacology of antibacterial drugs*. Kazan: MeDDoK; 2021. 164 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Николаева Светлана Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; nikolaeva008@list.ru

Хлыповка Юлия Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; ve-stu@mail.ru

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3, лит. А; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; crie@pcr.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Nikolaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; nikolaeva008@list.ru

Yuliya N. Khlypovka, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ve-stu@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Central Research Institute of Epidemiology; 3, letter A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Children's Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; crie@pcr.ru