

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова Л.С.

Заместители главного редактора

Мазитова Л.П., Чумакова О.В.

Научные редакторы

Антонова Е.В., Тимофеева А.Г.,

Хайбуллин Т.И.

Ответственный секретарь

Сурков А.Г.

Секретариат редакции

Левина Ю.Г., Торшхоева Р.М.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

reklama_pf@geotar.ru

Отдел распространения

Кузнецова Ю.В.

rodписка@geotar.ru

Телефон (495) 101-39-07

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (495) 967-15-66

Факс (495) 935-64-00

e-mail: pedpharm@nczd.ru

Журнал «Педиатрическая фармакология» является рецензируемым изданием.

Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва)

Асанов А.Ю. (Москва)

Астафьева Н.Г. (Самара)

Байбарина Е.Н. (Москва)

Балаболкин И.И. (Москва)

Баранов А.А. (Москва)

Белова Н.Р. (Москва)

Белоусов Ю.Б. (Москва)

Блохин Б.М. (Москва)

Богомильский М.Р. (Москва)

Боровик Т.Э. (Москва)

Ботвиньева В.В. (Москва)

Бочков Н.П. (Москва)

Буслаева Г.Н. (Москва)

Волков А.И. (Нижний Новгород)

Воронцов И.М. (Санкт-Петербург)

Гаращенко Т.И. (Москва)

Горелов А.В. (Москва)

Заплатников А.Л. (Москва)

Ефимова А.А. (Москва)

Иванова В.В. (Санкт-Петербург)

Ильина Н.И. (Москва)

Казначеева Л.Ф. (Новосибирск)

Карпунин Е.В. (Казань)

Кешишян Р.А. (Москва)

Конова С.Р. (Москва)

Конь И.Я. (Москва)

Коровина Н.А. (Москва)

Коростовцев Д.С. (Санкт-Петербург)

Короткий Н.Г. (Москва)

Корсунский А.А. (Москва)

Кузенкова Л.М. (Москва)

Кулаков В.И. (Москва)

Ладодо К.С. (Москва)

Латышева Т.В. (Москва)

Лукушкина Е.Ф. (Нижний Новгород)

Луцкий Я.М. (Москва)

Лыскина Г.А. (Москва)

Макарова И.В. (Санкт-Петербург)

Мальцев С.В. (Казань)

Маслова О.И. (Москва)

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан)

Огородова Л.М. (Томск)

Пикуза О.И. (Казань)

Поляков В.Г. (Москва)

Потапов А.С. (Москва)

Румянцев А.Г. (Москва)

Самсыгина Г.А. (Москва)

Середа Е.В. (Москва)

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)

Смирнова Г.И. (Москва)

Татаринов П.А. (Москва)

Таточенко В.К. (Москва)

Уварова Е.В. (Москва)

Учайкин В.Ф. (Москва)

Цой А.Н. (Москва)

Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург)

Шиялев Р.Р. (Иваново)

Щербакова М.Ю. (Москва)

Яцык Г.В. (Москва)

Издатель

Издательская группа

«ГЭОТАР-Медиа»

119021, г. Москва,

ул. Россолимо, 4

Тел./факс: (495) 101-39-07

www.geotar.ru

Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.

Отпечатано в типографии «Момент», 141406, Московская обл., г. Химки, ул. Библиотечная, 11
Тираж 5000 экземпляров
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

При перепечатке публикаций ссылка на журнал «Педиатрическая фармакология» обязательна.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

5 Л.С. Намазова

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Л.С. Намазова, А.К. Геворкян, Е.А. Галеева

6 **ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОКЛЮШ ПРОБЛЕМОЙ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ПЕДИАТРИИ, И МОЖЕМ ЛИ МЫ ЕГО ПОБЕДИТЬ?**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ж.П. Шарнова, Е.Е. Тихомиров, А.Н. Цыгин, В.Г. Пинелис

10 **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ**

Н.А. Мюкке, Т.Б. Сенцова, В.К. Таточенко

17 **КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА 6 У ДЕТЕЙ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В.К. Таточенко, Г.А. Самсыгина, А.И. Синопальников, В.Ф. Учайкин

22 **ПНЕВМОНИЯ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.В. Куличенко

32 **МОНТЕЛУКАСТ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

ЛЕКЦИИ

Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Н.И. Вознесенская, Р.М. Торшхоева, К.Е. Эфендиева

42 **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКА ФОРМОТЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

В.Д. Толстова, Н.И. Капранов

50 **МУКОВИСЦИДОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, Л.К. Катосова, И.В. Рылеева, Н.В. Юхтина, Н.В. Башилова

56 **ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРОВ

И.О. Скугаревская, Ю.В. Иванова, О.К. Ботвиньев, Осама Аль-Хенди

63 **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИБУПРОФЕНА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

В.Н. Яблонева

66 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЛУКОНАЗОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТОМИКОЗОВ У ДЕТЕЙ**

69 **КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНУСИТА (ПО МАТЕРИАЛАМ АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ ПЕДИАТРИИ)**

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

А.В. Саверский

80 **ЗАКЛЮЧЕНИЕ О ПРАВОМЕРНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОШЕДШИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УСТАНОВЛЕННОМ ЗАКОНОМ ПОРЯДКЕ И НЕ ПРОШЕДШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ДЕТЯХ**

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

83 **РЕШЕНИЕ № 55 ОТ 16 МАРТА 2006 г. «О ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗАКОНА ОТ 22 АВГУСТА 2004 г. № 122-ФЗ В ЧАСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В 2006 г.»**

ЮБИЛЕЙ

85 **АЛЕКСАНДРУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ БАРАНОВУ — 65 ЛЕТ**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

86 **ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ**

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova L.S.

Deputy editors-in-chief

Chumakova O.V., Mazitova L.P.

Research editors

Antonova Ye.V., Timofeeva A.G.,

Haibullin T.I.

Editorial secretary

Surkov A.G.

Secretaries-general

Levina J.G., Torshkhoeva R.M.

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

reklama_pf@geotar.ru

Sales department

Kuznetsova Yu.V.

podpiska@geotar.ru

Phone: (495) 101-39-07

Correspondence address

№2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

Phone: (495) 967-15-66

Fax: (495) 935-64-00

e-mail: pedpharm@nczd.ru

Editorial board

Alekseeva Ye.I. (Moscow)

Asanov A.Yu. (Moscow)

Astafieva N.G. (Samara)

Baibarina Ye.N. (Moscow)

Balabolkin I.I. (Moscow)

Baranov A.A. (Moscow)

Belousov Yu.B. (Moscow)

Belova N.R. (Moscow)

Blokhin B.M. (Moscow)

Bochkov N.P. (Moscow)

Bogomilsky M.R. (Moscow)

Borovik T.Ye. (Moscow)

Botvinieva V.V. (Moscow)

Buslaeva G.N. (Moscow)

Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)

Vorontsov I.M. (St.Petersburg)

Garaschenko T.I. (Moscow)

Gorelov A.V. (Moscow)

Zaplatnikov A.L. (Moscow)

Efimova A.A. (Moscow)

Ivanova V.V. (St.Petersburg)

Ilyina N.I. (Moscow)

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk)

Karpukhin Ye.V. (Kazan)

Keshishian R.A. (Moscow)

Kon I.Ya. (Moscow)

Konova S.R. (Moscow)

Korovina N.A. (Moscow)

Korostovtsev D.S. (St.Petersburg)

Korotky N.G. (Moscow)

Korsunsky A.A. (Moscow)

Kulakov V.I. (Moscow)

Kuzenkova L.M. (Moscow)

Ladodo K.S. (Moscow)

Latyisheva T.V. (Moscow)

Lukhushkina Ye.F. (Nizhniy Novgorod)

Lutsky Ya.M. (Moscow)

Lyiskina G.A. (Moscow)

Makarova I.V. (St.Petersburg)

Maltsev S.V. (Kazan)

Maslova O.I. (Moscow)

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan)

Ogorodova L.M. (Tomsk)

Pikuza O.I. (Kazan)

Poliyakov V.G. (Moscow)

Potapov A.S. (Moscow)

Rumiantsev A.G. (Moscow)

Samsyigina G.A. (Moscow)

Sereda Ye.V. (Moscow)

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)

Smirnova G.I. (Moscow)

Tatarinov P.A. (Moscow)

Tatochenko V.K. (Moscow)

Uchaikin V.F. (Moscow)

Uvarova Ye.V. (Moscow)

Tsoy A.N. (Moscow)

Shabalov N.P. (St.Petersburg)

Shilyaev R.R. (Ivanovo)

Scherbakova M.Yu. (Moscow)

Yatsyik G.V. (Moscow)

Publishing group

«GEOTAR-Media»

4, Rossolimo street,

Moscow, 119021

tel./fax: (495) 101-39-07

www.geotar.ru

Mass media registration certificate
dated December 15 2005.

Series ПИ № Ф077-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material. No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal

«Pediatric pharmacology»

Printed in the printing-office

«Moment», № 11, Bibliotechnaya street, Khimki, Moscow region, 141406.

Circulation 5000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITOR'S-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	EDITORIAL
6	L.S. Namazova, A.K. Gevorkyan, Ye.A. Galeeva IS PERTUSSIS A PROBLEM FOR THE RUSSIAN PEDIATRICS? CAN WE OVERCOME IT?
	ORIGINAL ARTICLES
10	Zh.P. Sharnova, Ye.Ye. Tikhomirov, A.N. Tsygin, W.G. Pinelis RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENE POLYMORPHISMS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROM
17	N.A. Muecke, T.B. Sentsova, V.K. Tatochenko CLINICAL AND VIROLOGIC FOUNDATION FOR PATHOGENETIC THERAPY OF HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6 INFECTION IN CHILDREN
	CLINICAL GUIDELINES
22	V.K. Tatochenko, G.A. Samsygina, A.I. Sinopal'nikov, V.F. Uchaikin PNEUMONIA
	LITERATURE REVIEW
32	T.V. Kulichenko MONTELUKAST IN TREATING ALLERGIC DISEASES
	LECTURES
42	Yu.G. Levina, L.S. Namazova, V.V. Botvinieva, N.I. Voznesenskaya, R.M. Torshkhoyeva, K.Ye. Efendiyeva PECULIARITIES OF THERAPY WITH LONG-ACTING β_2-ADRENERGIC AGONIST FORMOTEROL FOR ASTHMA IN CHILDREN
50	V.D. Tolstova, N.I. Kapranov CYSTIC FIBROSIS: PRESENT DAY ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT
56	V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, T.B. Sentsova, L.K. Katosova, I.V. Ryleyeva, N.V. Yukhtina, N.V. Bashilova TOPICAL IMMUNOTROPIC AGENTS IN TREATMENT OF INTERCURRENT INFECTIONS IN CHILDREN WITH ALLERGIC PATHOLOGY
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
63	I.O. Skugarevskaya, Yu.V. Ivanova, O.K. Botviniev, Osama Al-Handy CLINICAL EFFICACY OF IBUPROFEN IN THERAPY FOR VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN INFANTS CHILDHOOD
66	V.N. Yabloneva EFFICACY OF FLUCONAZOLE TO TREAT OTOMYCOSIS IN CHILDREN
69	CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: MANAGEMENT OF SINUSITIS (SUBJECT REVIEW OF AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS)
	EQUIVOCAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY
80	A.V. Saversky VERDICT ON COMPETENCE OF PEDIATRIC USE OF MEDICAL PREPARATIONS, WHICH HAVE NOT PASSED CLINICAL STUDIES ACCORDING TO LEGISLATIVE NORMS AND HAVE NOT PASSED STUDIES IN CHILDREN
	ORGANIZATION ISSUES
83	DIRECTION № 55 DATED 16 MARCH 2006 «ON IMPLEMENTATION OF THE FEDERAL LAW DATED 22 AUG 2004 № 122 REGARDING ADDITIONAL MEDICAL SUPPLY»
	JUBILEE
85	ALEKSANDR ALEKSANDROVICH BARANOV — 65 YEARS
	INFORMATION FOR AUTHORS
86	RULES FOR PUBLICATIONS REGISTRATION



Дорогие друзья и коллеги!

Хорошо отдохнув, мы с радостью возвращаемся к нашей любимой работе, к нашим детям. И снова начинаем лечить их и воспитывать (причём и своих, родных, как пациентов, и своих пациентов, как родных). Потому что исторически сложилось в нашей стране так, что педиатр отвечает за здоровье детей во всех его проявлениях — и за физическое, и за нравственное. Вот почему мы не просто назначаем лечение и выписываем лекарства, но и обучаем родителей наших пациентов, беседуем с подростками, стараемся обеспечить правильные профилактические программы... А ещё стараемся убедить руководителей страны, что нужны специальные законы, охраняющие здоровье детей, что наши пациенты достойны соблюдения конвенции о правах ребёнка, что у нас должна быть принята концепция по охране здоровья детей, потому что именно в детях — залог успешного будущего любого государства. Мы-то сами давно осознали, что

здоровье детей сегодня — наше завтрашнее всё!

Читайте наш новый номер, и узнаете много нового и интересного!

**С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
главный врач Консультативно-диагностического центра НЦЗД РАМН,
член постоянного комитета Европейского общества педиатров,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
ФПО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,
Лейла Сеймуровна Намазова**

Л.С. Намазова, А.К. Геворкян, Е.А. Галеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Является ли коклюш проблемой для российской педиатрии, и можем ли мы его победить?

В СТАТЬЕ ОБОСНОВАНЫ СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА КОКЛЮША У ДЕТЕЙ 2–14 ЛЕТ С ДЛИТЕЛЬНОМ КАШЛЕМ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИ ОТСУТСТВИИ ДРУГИХ ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ, КОКЛЮШ ВЫЯВЛЯЮТ БОЛЕЕ ЧЕМ В ПОЛОВИНЕ СЛУЧАЕВ (52,5%). У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ 2–4 ЛЕТ ВОЗНИКНОВЕНИЕ КОКЛЮША СВЯЗАНО С НАРУШЕНИЕМ СХЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ ИЛИ НЕОБОСНОВАННЫМ ОТКАЗОМ РОДИТЕЛЕЙ ОТ ЕЁ ПРОВЕДЕНИЯ (ЧТО ЧАСТО ОБУСЛОВЛЕНО БОЯЗНЬЮ РЕАКТОГЕННОСТИ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ КОКЛЮШНОЙ ВАКЦИНЫ). У ДЕТЕЙ 5–14 ЛЕТ ЧАСТОТА КОКЛЮША ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО ОДИНАКОВА КАК СРЕДИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПО НАЦИОНАЛЬНОМУ КАЛЕНДАРЮ, ТАК И СРЕДИ НЕЗАВЕРШИВШИХ КУРС ВАКЦИНАЦИИ, ЧТО В ОБОИХ СЛУЧАЯХ МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНО С ОСЛАБЛЕНИЕМ ИММУНИТЕТА В СИЛУ ДЛИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ВРЕМЕНИ, ПРОШЕДШЕГО ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ ВАКЦИНЫ. СДЕЛАНЫ ВЫВОДЫ О НЕОБХОДИМОСТИ ВВЕДЕНИЯ ВТОРОЙ РЕВАКЦИНИРУЮЩЕЙ ДОЗЫ ПРОТИВ КОКЛЮША В 6 ЛЕТ, БОЛЕЕ ШИРОКОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН ПРИ РЕВАКЦИНАЦИИ ВСЕХ ДЕТЕЙ, А ТАКЖЕ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОКЛЮШ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ВАКЦИНЫ, ДЕТИ.

6

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный врач консультативно-
диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 18.04.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

Кашель — наиболее частая причина обращений больных (не только детей, но и взрослых) за амбулаторной помощью [1]. Кроме того, жалобы на хронический кашель часто являются причиной госпитализации больных. Кашель — произвольный или непроизвольный рефлекторный толчкообразный форсированный звучный выдох; хроническим кашель считают, если он сохраняется более 2 нед. Причины возникновения кашля многочисленны и включают острые и хронические воспалительные заболевания дыхательных путей (острые респираторные инфекции, бронхиты, пневмонию, бронхоэктатическую болезнь), болезни ЛОР-органов (аденоидит, ринит, синусит), бронхиальную астму, опухоли бронхов и лёгких, интерстициальные болезни лёгких, заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь), нарушения со стороны центральной нервной системы (психогенный кашель), сердечно-сосудистой системы (сердечную недостаточность, тромбоэмболию лёгочной артерии), инфекционные заболевания (коклюш, туберкулёз), а также побочные эффекты лекарственных средств.

Приблизительный алгоритм действий врача по выявлению той или иной причины хронического кашля у детей может быть следующим [1].

1. Исключить острые респираторные инфекции.
2. Исключить патологию ЛОР-органов.
3. Исключить бронхиальную астму.
4. Исключить патологию желудочно-кишечного тракта.
5. Исключить остальные редкие причины длительного кашля.

При этом возникает вопрос, действительно ли коклюш является редкой причиной хронического кашля у детей, или этот диагноз необходимо исключать на начальных стадиях диагностического процесса?

Согласно данным официальной статистики, после введения вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка в начале 60-х гг. XX века, заболеваемость в стране резко снизилась (рис. 1). Тем не менее и в настоящее время абсолют-

L.S. Namazova, A.K. Gevorkyan, Ye.A. Galeeva

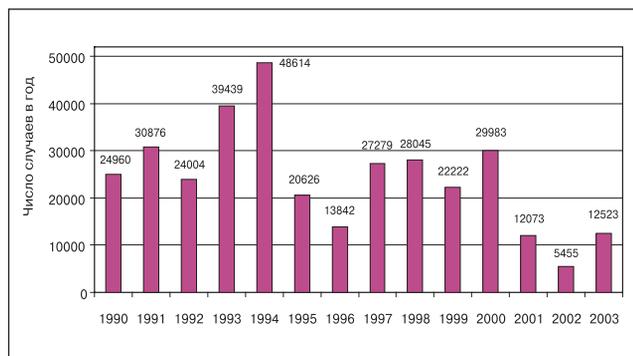
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Is pertussis a problem for the Russian pediatrics? Can we overcome it?

THE AUTHOR PRESENTS SEROLOGICAL CRITERIA FOR VERIFICATION OF PERTUSSIS IN CHILDREN 2–14 YEARS WITH CHRONIC COUGH. THE PERTUSSIS WAS CLINICALLY AND SEROLOGICALLY CONFIRMED IN 52,5% CHILDREN WITH CHRONIC COUGH IN ABSENCE OF OTHER COMMON CAUSES OF COUGH. THE MOST CHILDREN AGED 2–4 YEARS HAD VIOLATION FROM RECOMMENDED VACCINATION SCHEDULE OR REJECTION FROM PERTUSSIS VACCINATION. IN ELDER GROUPS THE FREQUENCY OF PERTUSSIS WAS EQUAL IN CHILDREN VACCINATED ACCORDING TO NATIONAL IMMUNIZATION CALENDAR AND WITH VIOLATION FROM THE CALENDAR. THE AUTHOR CONCLUDES ABOUT NECESSITY TO INTRODUCE SECOND BOOSTER DOSE OF PERTUSSIS VACCINE IN AGE 6 YEARS AND ABOUT WIDE USING OF ACELLULAR VACCINES AS FOR BOOSTER AS FOR PRIMARY VACCINATION OF CHILDREN FROM RISK GROUPS.

KEY WORDS: PERTUSSIS, DIAGNOSTICS, PROPHYLAXIS, VACCINES, CHILDREN.

Рис. 1. Заболеваемость коклюшем в России



ное количество зарегистрированных заболевших продолжает оставаться неоправданно высоким. Более того, по всей видимости, ещё больше случаев заболевания остаются незарегистрированными.

В 2004–2005 гг. было проведено исследование (Russian Pertussis Study), посвящённое оценке распространённости коклюша среди детей с хроническим кашлем. Исследование проводили в несколько этапов. На первом этапе определяли серологические критерии для верификации диагноза коклюша. Были получены средние популяционные данные о концентрации IgG антител к коклюшному токсину (anti-PT IgG) в сыворотке крови у 360 здоровых детей, обратившихся за плановой амбулаторной медицинской помощью. На втором этапе была оценена распространённость коклюша среди детей, обратившихся за медицинской помощью по поводу хронического/длительного кашля в 4 центрах России (Москве, Волгограде, Томске и Новокузнецке). Для верификации диагноза коклюша применяли серологические критерии. На третьем этапе был изучен вакцинальный статус 1500 детей, проживающих в 5 регионах России (Москве, Санкт-Петербурге, Волгограде, Томске и Новокузнецке), для чего в каждом из них случайным образом были отобраны 300 амбулаторных карт детей разного возраста (по 100 для возрастных групп 2–4, 5–9 и 10–17 лет). Информация о сроках введения всех доз коклюшной вакцины, причинах отказа и/или прекращения вакцинации была перенесена в специально разработанную регистрационную форму.

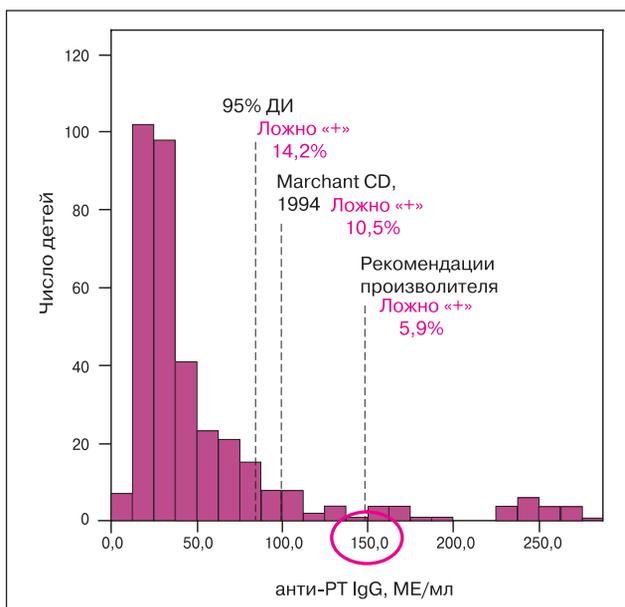
Бактериологические критерии постановки диагноза коклюша традиционно считают высоко специфичными, но недостаточно чувствительными. В связи с этим всё более широкое применение находят серологические критерии верификации этой болезни. Традиционно используемый метод парных сывороток (возрастание или снижение титра anti-PT IgG в 4 раза и более при двукратном определении с интервалом в 4–6 нед) имеет небольшое клиническое значение и применяется относительно редко. Ранее была доказана возможность верификации диагноза по результатам однократного серологического исследования [2]. При этом величина пограничного значения концентрации anti-PT IgG в сыворотке крови зависит от состава применявшихся коклюшных вакцин, схем вакцинации, времени, прошедшего с момента введения последней дозы коклюшной вакцины и других факторов [3].

На первом этапе исследования была определена концентрация anti-PT IgG у 360 здоровых детей в возрасте 2–14 лет. Для исследования использовали образцы сыворотки крови, полученные у практически здоровых детей, обратившихся для проведения диспансерного осмотра или планового клинико-лабораторного обследования

(исследование проведено при одобрении независимого этического комитета). У детей отсутствовали острые и клинически значимые хронические заболевания дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, печени, почек; последняя вакцинация против коклюша проводилась более чем за 6 мес до тестирования.

Установлено, что у подавляющего большинства детей концентрация anti-PT IgG в сыворотке крови находилась в диапазоне от 10 до 80 МЕ/мл (рис. 2). При использовании пограничного значения равного 150 МЕ/мл, частота ложно-положительных результатов составляет приблизительно 5%. Использование данного пограничного значения anti-PT IgG (150 МЕ/мл) также рекомендовано компанией-производителем тест-систем [4].

Рис. 2. Уровень anti-PT IgG в сыворотке крови у здоровых детей



На втором этапе исследования была изучена распространённость коклюша среди детей 2–17 лет с хроническим кашлем (дети, обратившиеся к пульмонологу или аллергологу по поводу кашля, сохраняющегося более 14 дней, у которых на момент обследования не было лихорадки и отсутствовали другие очевидные причины хронического кашля). Таким образом, проведённое обследование включило диагнозы пневмонии, бронхита, ринита, синусита, аденоидита, бронхиальной астмы и туберкулёза лёгких. Кроме того, никто из детей не принимал лекарственных препаратов, способных вызвать хронический кашель (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и β-адреноблокаторов). У родителей всех детей было получено письменное информированное согласие на забор и серологическое исследование двух образцов сыворотки крови (с интервалом в 4 нед).

В качестве серологических критериев постановки диагноза коклюш использовали: 1) повышение концентрации anti-PT IgG более 150 МЕ/мл в первом образце крови; 2) возрастание или снижение концентрации anti-PT IgG антител в 4 раза и более при двукратном исследовании с интервалом в 4 нед.

По результатам проведённого серологического исследования коклюшную инфекцию выявили у 52,5% детей (табл. 1) (в 27,7% случаев диагноз был поставлен по результатам однократного тестирования, в 24,8% — на основании существенного изменения титра anti-PT IgG в парных сыворотках).

Таблица 1. Число детей с коклюшем среди детей с хроническим кашлем

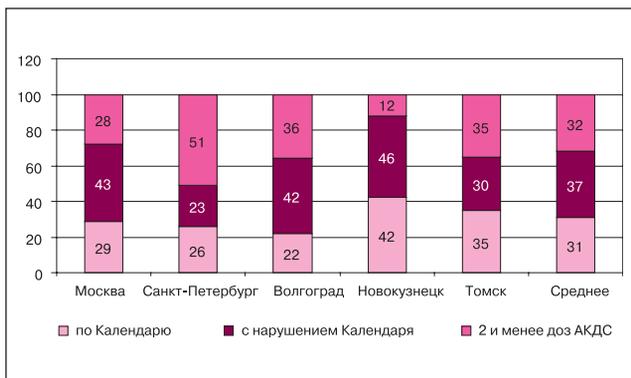
Центр	Число детей с хроническим кашлем	Число детей с коклюшем	На основании 1-й пробы крови	На основании изменения титра	Бактериологически
Москва	27	20 (74%)	6	14	0
Волгоград	30	8 (26%)	6	2	0
Новокузнецк	40	34 (85%)	24	10	0
Томск	40	10 (25%)	2	8	0
ВСЕГО	137	72 (52,5%)	38 (27,7%)	34 (24,8%)	0

Полученный показатель представляется весьма вероятным с учётом результатов, приводимых зарубежными исследователями. При хроническом кашле у взрослых коклюш выявляют у 12–32% пациентов [5–7]. При этом в аналогичных исследованиях не проводили предварительного исключения других заболеваний, которые могли быть причиной хронического кашля.

При изучении вакцинального статуса у детей с серологически подтверждённым коклюшем установлено (табл. 2), что в группе детей в возрасте 2–4 лет у подавляющего большинства пациентов (6 из 7) курс вакцинации не был завершён (то есть они получили 3 и менее дозы вакцины, содержащей коклюшный компонент). У более старших детей (5–9 и 10–14 лет) коклюш с одинаковой частотой выявляли как среди вакцинированных пациентов, так и среди тех, кто не получил полный курс вакцинации.

На третьем, заключительном этапе исследования был изучен вакцинальный статус 1500 случайно отобранных детей из 5 регионов России. В зависимости от статуса первичной вакцинации все дети были отнесены к одной из трёх групп: 1) вакцинированные в соответствии с Национальным календарем (первичная вакцинация в 3, 4, 5 и 6 мес с интервалом между дозами в 4–11 нед; 2) вакцинированные с нарушением Национального календаря (интервал между введением доз вакцины 12 нед и более); 3) частично вакцинированные/не вакцинированные (получившие 2 дозы АКДС и менее). В зависимости от наличия ревакцинации дети были разделены на 2 подгруппы (получившие и не получившие ревакцинирующей дозы).

Рис. 3. Охват первичной вакцинацией АКДС детей 10–14 лет



Выяснилось, что охват первичной вакцинацией АКДС существенно различается у детей 10–14, 5–9 и 2–4 лет (рис. 3–5). При этом отсутствие ревакцинирующей дозы было наиболее значимым среди детей старшей группы. Следует отметить, что среди отказов от вакцинации среди пациентов 10–14 лет наиболее часто указывались неврологические заболевания (в последующем изъяты из списка противопоказаний к вакцинации), а среди детей 5–9 и 2–4 лет увеличилась частота отказов в связи с негативным решением родителей или без объяснения причины. При этом примерно у четверти детей вакцина АКДС была заменена на вакцину, не содержащую коклюшного компонента. Вызывает интерес тот факт, что ни у одного из 1500 детей

Рис. 4. Охват первичной вакцинацией АКДС детей 5–9 лет

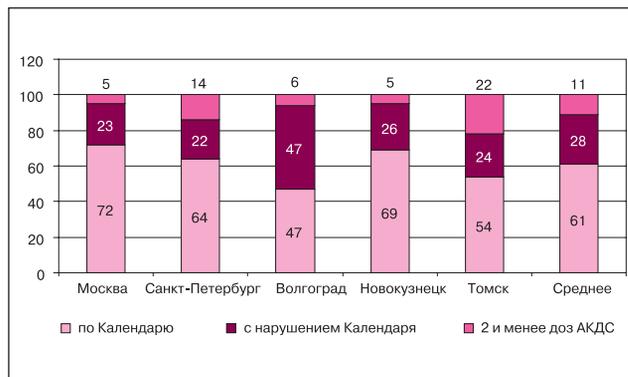


Рис. 5. Охват первичной вакцинацией АКДС детей 2–4 лет

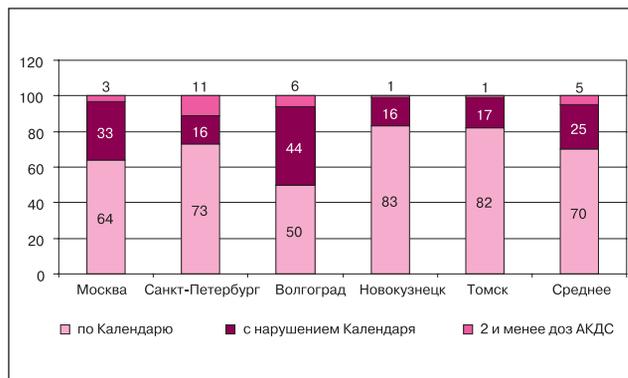


Таблица 2. Вакцинальный статус детей с серологически подтверждённым коклюшем

	Дети 2–4 лет	Дети 5–9 лет	Дети 10–14 лет
Привитые по Календарю	1 (1,4%)	15 (20,8%)	17 (23,6%)
Получившие 3 и менее доз АКДС	6 (8,3%)	16 (22,2%)	17 (23,6%)

(даже не полностью или вовсе не привитых от коклюша) не было зарегистрировано ни одного случая заболевания коклюшем.

Какими могут быть возможные стратегии профилактики коклюша в свете всего вышеизложенного?

Во-первых, необходимо увеличить охват курсом первичной вакцинации детей с сопутствующими заболеваниями, а также детей, родители которых опасаются применять цельноклеточные вакцины. В обоих случаях этого можно достичь за счёт более широкого применения бесклеточных вакцин.

Во-вторых, необходима замена цельноклеточной коклюшной вакцины на бесклеточную при проведении ревакцинации детей против коклюша, дифтерии и столбняка в возрасте 1 года, что уже сделано в большинстве стран Европы и США [8].

Наконец, возможно введение второй ревакцинирующей дозы против коклюша. Сроки проведения второй ревакцинации в разных странах варьируют (4–6, 12–13, 15–17 лет, табл. 3). Вероятно, в России наиболее подходит для проведения второй ревакцинации возраст 6 лет, что позволит снизить заболеваемость коклюшем у детей 6–12 лет.

Таким образом, коклюш представляет реальную проблему российской педиатрии, решение которой необходимо и вполне реально.

Таблица 3. Схемы введения бустерных доз в мире

Страна	Возраст бустера
Германия	15 мес, 11–18 лет
Австралия	18 мес, 4 года
Австрия	16–18 мес, 6 лет, 13–14 лет
Бразилия	15–18 мес, 5–6 лет
Канада	18 мес, 4–6 лет
Дания	–
Испания	18 мес, 4–6 лет
Финляндия	20–24 мес
Франция	16–18 мес, 11–13 лет
Греция	18 мес, 4 года
Голландия	11 мес
Великобритания	4–5 лет
Италия	5 лет
Норвегия	–
Португалия	18 мес, 5–6 лет
Швеция	–
США	15–18 мес, 4–6 лет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lawler W.R. An Office Approach to the Diagnosis of Chronic Cough // *American Family Physician*. — 1998. — V. 58, № 9. — P. 678–684.
2. de Melker H.E., Versteegh F., Conyn M. et al. Specificity and sensitivity of high level of immunoglobulin G antibodies against Pertussis Toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella Pertussis* // *Journal of clinical microbiology*. — 2000. — V. 38, № 2. — P. 800–806.
3. Cherry J.D. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of pertussis in adults // *CID*. — 1999. — V. 28 (Suppl.2). — S112–117.
4. Instructions for use PERTUSSCAN PT-G. Euro-Diagnostica. 2003. — 16 p.
5. Wright S.W., Edwards K.M., Decker M.D. Pertussis infection in adults with persistent cough // *JAMA*. — 1995 — V. 273, Issue 13. — P. 1044–1046.
6. Gilberg S., Njamkero E., Parent du Chatelet I. et al. Evidence of *Bordetella Pertussis* infection in adult presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage // *Journal of Infection Diseases*. — 2002. — V. 186. — P. 415–423.
7. Qiushui He, Viljanen M.K., Arvilommi H. et al. Whooping Cough caused by *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an immunized population // *JAMA*. — 1998. — V. 280, № 7. — P. 635–637.
8. Pertussis vaccines. WHO position paper // *Weekly epidemiological record*. — 2005. — №4. — P. 29–40. Available at: <http://www.who.int/wer>

Ж.П. Шарнова, Е.Е. Тихомиров, А.Н. Цыгин, В.Г. Пинелис

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефротическом синдроме у детей

Для исследования роли полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена (АТГ) и рецептора ангиотензина II 1-го типа (АТII-R) в развитии и прогрессировании нефротического синдрома (НС) у детей, мы определили их генотипы у 80 российских детей с НС, включая 15 детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Частота генотипов достоверно не отличалась между нефротическими больными и контролем (N = 165). Распределение генотипов АПФ, АТГ и АТII-R 1-го типа было схожим среди больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (N = 18), стероидчувствительным нефротическим синдромом (N = 32), нефротическим синдромом с артериальной гипертензией и гематурией (N = 22) и контролем. Преобладание DD генотипа АПФ было достоверно в группе больных с ХПН (47% против 21%; $\chi^2 = 4,44$; $P < 0,05$). Таким образом, DD генотип может быть фактором риска прогрессирования НС до стадии ХПН. Анализ эффективности терапии ингибиторами АПФ в группах больных стероидрезистентным НС (СРНС) выявил снижение их нефропротективного эффекта у больных с ID и DD генотипами по сравнению с I гомозиготами при схожем снижении уровня артериального давления и протеинурии, скорость клубочковой фильтрации у этих больных была достоверно ниже ($55,46 \pm 9,25$ по сравнению с $92,74 \pm 25$; $P < 0,05$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА.

Контактная информация:

Пинелис Всеволод Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лаборатории мембранологии с группой генетических исследований Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 134-14-45
Статья поступила 21.03.2006 г., принята к печати 26.07.2006 г.

В настоящее время значительно возросло число больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в заместительной почечной терапии — лечении хроническим или перитониальным диализом — или в трансплантации почки [1, 2]. Регистр больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) постоянно пополняется больными с гломерулярной патологией, нередко проявляющейся нефротическим синдромом.

Исследования последних десятилетий существенно изменили понимание патогенеза прогрессирования почечной недостаточности и развития нефросклероза. Персистирующую протеинурию нефротического уровня, наряду с артериальной гипертензией, рассматривают в качестве независимых факторов прогрессирования почечной недостаточности и, согласно современным исследованиям, связывают с активацией системной и/или локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и, как следствие, с повышенной продукцией основного вазоконстрикторного пептида — ангиотензина II (АТII) [1–9].

Zh.P. Sharnova, Ye.Ye. Tikhomirov, A.N. Tsygin, W.G. Pinelis

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Renin-angiotensin system gene polymorphisms in children with nephrotic syndrome

TO INVESTIGATE THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENES POLYMORPHISMS IN DEVELOP AND PROGRESSION OF NEPHROTIC SYNDROM (NS) IN CHILDREN WE DETERMINED THE GENOTYPES OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE), ANGIOTENSINOGEN (AGT) AND ANGIOTENSIN II RECEPTOR (ATII-R) OF 1 TYPE IN 80 RUSSIAN CHILDREN WITH NS INCLUDING AND 15 CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE (CRF). GENOTYPE FREQUENCIES DID NOT DIFFER BETWEEN PATIENTS WITH NS AND CONTROLS (N = 165). THE DISTRIBUTION OF ACE, AGT AND ATII-R 1 TYPE GENOTYPES WAS SIMILAR AMONG NS SUBGROUPS, SUCH AS FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS) (N = 18), STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME (N = 32), NEPHROTIC SYNDROME WITH HYPERTENSION AND HEMATURIA (N = 22) AND WITH CONTROL GROUP WHEN NS SUBJECTS WITH CRF (N = 15) WERE COMPARED WITH CONTROL, THE PREVALENCE OF ACE-DD GENOTYPE WAS SIGNIFICANTLY HIGHER (47% VS 21%; $\chi^2 = 4,44$; $P < 0,05$). OUR RESULTS INDICATE THAT THE DD GENOTYPE ACE MAY BE A FACTOR OF RISK FOR THE DEVELOPMENT OF PROGRESSIVE RENAL IMPAIRMENT IN THE CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME. THE ANALYSIS OF TREATMENT'S EFFECT WITH INHIBITOR OF ACE IN GROUPS PATIENTS WITH STEROID RESISTANT NS (SRNS) DEMONSTRATED DECREASING OF RENOPROTECTIVE EFFECT OF THIS DRUGS IN PATIENTS WITH ID AND DD GENOTYPES COMPARED WITH I GENOTYPE: THE DEGREE OF BLOOD PRESSURE, PROTEINURIA AND THE RATE OF GLOMERULAR FILTRATION DECREASE WAS SIGNIFICANTLY LOWER ($55,46 \pm 9,25$ VS $92,74 \pm 25$; $P < 0,05$) IN THESE PATIENTS.

KEY WORDS: NEPHROTIC SYNDROM, CHRONIC RENAL FAILURE, POLYMORPHISM OF GENES, RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM.

Основными патофизиологическими проявлениями активации системной и локально-почечной РАС являются системная артериальная гипертензия, гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации, развитие и/или увеличение протеинурии, а также усиление склеротических процессов в почке за счёт стимуляции пролиферативных процессов [1, 5, 7, 8, 10–13].

Активность РАС регулируется величиной продукции ренина, ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и является генетически детерминированной [1, 7, 12, 14, 15].

Ген АПФ локализуется в q23 локусе 17-й хромосомы и содержит 26 экзонов. Ранее в 16-м интроне был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu — повтора размером 287 пар нуклеотидов [1, 7, 12]. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем (от 14 до 50%) циркулирующего и тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [14, 15].

Многочисленные исследования продемонстрировали вклад I/D полиморфизма гена АПФ в прогрессирование гломерулярных и тубуло-интерстициальных заболеваний почек [6, 16, 17]. Прогрессирующее снижение почечных функций выявлено у больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и IgA-нефропатией, гомозиготных по D-аллелю гена АПФ в различных популяциях [7, 16–19].

Ген ангиотензиногена (АТГ) находится в коротком плече 1-й хромосомы (1q42–q43). В настоящее время описано более 15 структурных полиморфизмов этого гена, среди которых в клиническом отношении наиболее изучен полиморфизм в 174-м кодоне, обусловленный заменой треонина на метионин (T174M-полиморфизм) [1, 7, 12]. Популяционные исследования показали сцепленность молекулярных вариантов гена АТГ, несущих метионин-174 с уровнем систолического артериального давления и артериальной гипертензией [20].

Ген рецептора АТII 1 типа (АТII-R) локализуется в 3-й хромосоме (3q21–3q25) и содержит 5 экзонов. Известно более 16 структурных полиморфизмов этого гена, из них A1166C полиморфизм, обусловленный заменой аденина на цитозин в 1166 положении нуклеотидных пар (н.п.) связан с функциональной активностью рецептора и осуществлением эффектов АТII в клетке. Редкие популяционные исследования указывают на связь 1166C-аллеля с развитием диабетической нефропатии, артериальной гипертензии и прогрессированием интерстициального нефрита до стадии почечной недостаточности [11, 21, 22].

Тем не менее, работ, посвящённых влиянию полиморфизма генов РАС на развитие гломерулярных заболеваний в целом и НС в частности, как в зарубежной, так и в отечественной литературе не достаточно. Поэтому целью нашего исследования стало изучение роли инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), T174M полиморфизма гена АТГ и A1166C полиморфизма гена АТII-R в развитии нефротического синдрома и его прогрессировании до стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей Москвы и регионов России.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В группу пациентов с нефротическим синдромом (НС) включены 80 детей с установленным на основе критериев МКБ-10 диагнозом. В эту группу входили 41 мальчик и 39 девочек в возрасте — $10,15 \pm 0,48$ лет, у которых НС дебютировал в возрасте $6,87 \pm 0,46$ лет, длительность НС

на момент исследования составила $38 \pm 0,319$ месяцев. Уровень протеинурии на момент исследования составил $2,087 \pm 0,19$ г/л, альбумин сыворотки крови — $24,67 \pm 0,937$ г/л, холестерин — $8,26 \pm 0,53$ ммоль/л, креатинин — $82,35 \pm 1,22$ мкмоль/л. Клинико-морфологические варианты НС были представлены: стероидчувствительным НС — $n = 32$ (40%), стероидрезистентным фокально-сегментарным гломерулосклерозом — $n = 18$ (22,5%), НС с артериальной гипертензией и гематурией — $n = 22$ (27,5%). 15 детей достигли стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и находились на заместительной почечной терапии (ЗПТ). В эту группу больных вошли 10 мальчиков и 5 девочек в возрасте $12,67 \pm 1,43$ лет с дебютом НС в $8,77 \pm 1,58$ лет, возрастом начала заместительной почечной терапии — $10,22 \pm 1,5$ лет и уровнем креатинина сыворотки крови на момент исследования $508 \pm 77,2$ мкмоль/л. Диагноз стероидчувствительного НС установлен на основе критериев чувствительности к стандартному курсу кортикостероидной терапии в дебюте НС. Если же при лечении преднизолоном (2 мг/кг в сут) в течение 8 нед и/или в течение 6 нед с дополнительными тремя внутривенными инфузиями метилпреднизолона (30 мг/кг на введение, не более 1 г на пульс) через день ремиссия не развивалась, то диагностировался стероидрезистентный НС [18]. На момент исследования больным НС проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном ($n = 15$); терапия циклоспорином А ($n = 29$), мофетилом микофенолата ($n = 10$), хлорбутином ($n = 7$), циклофосфамидом ($n = 11$) с пероральным приёмом преднизолона в низкой дозе. 12 детей со стероидчувствительным НС и стероидрезистентным НС находились в ремиссии и не получали терапию кортикостероидами. Группы больных были сформированы на базе нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН и отделения гемодиализа Республиканской детской клинической больницы г. Москвы. Группу популяционного контроля составили из образцов сыворотки крови 165 детей без сердечно-сосудистых нарушений и заболеваний почек с неотяжённым наследственным анамнезом, обследованных в Научном центре здоровья детей РАМН. Молекулярно-генетические исследования предусматривали выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной крови с помощью коммерческого набора фирмы Wizard Genomic DNA Purification Kit «Promega» (США); амплификацию полиморфного участка генов АПФ, АТГ и АТII-R с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Циклотемп» (Россия); гидролиз рестриктазами *NcoI* (АТГ) и *HAЕIII* (АТII-R) фирмы «Fermentas» (МБ) и электрофорез в 2%-ном агарозном и акриламидном геле, проводимые на основе стандартных методик [18]. В ПЦР использовали 12 пмоль каждого праймера, в конечном объёме 50 мкл, содержащих 15 ммоль/л $MgCl_2$, 10 ммоль/л Tris-HCl (pH 8,3), 50 ммоль/л KCl, 200 ммоль/л dNTPs и 1 Ед. *AmpliTag Gold* полимеразы производства фирмы «ABI». Структура праймеров и режим ПЦР представлены в табл. 1.

Таблица 1. Структура праймеров АПФ (I/D), АТГ (T174M), АТII-R (A1166C) и режимы ПЦР

АТГ T174M	5' – TGGCACCTGGCCTCTCTATCTGGGAGCCATGGA–3'* 5' – TAGAGAGCCAGGCCCTGCACAA–3'*** 35 × (95°C–30 сек, 62°C–30 сек, 72°C–60 сек) [18]
АПФ I/D	5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT–3'* 5' – GATGTGGCCATCACATTCGTGAGAT–3'*** 28 × (94°C–60 сек, 62°C–45 сек, 72°C–60 сек) [18]
АТII-R 1 типа A1166C	5' – GCAGCACTTCACTACCAAATGGGG–3'* 5' – CAGGACAAAAGCAGGCTAGGGAGA–3'*** 30 циклов (94°C–60 сек, 58°C–45 сек, 72°C–60 сек) [18]

В результате амплификации получен как укороченный фрагмент гена АПФ длиной 190 п.н. (аллель D), так и фрагмент размером 490 п.н., содержащий вставку (аллель I). При амплификации гена АТГ происходило образование фрагмента длиной 271 п.н. Аллели M174 и T174 расщеплялись рестриктазой *NcoI*, образуя продукты размером 165, 72 и 34 п.н. и длиной 237 и 34 п.н. соответственно. Наличие двух фрагментов гена (237 и 34 п.н.) после гидролиза рестриктазой *NcoI* соответствовало генотипу T174T, трёх фрагментов (165, 72 и 34 п.н.) — генотипу M174M и четырёх фрагментов (237, 165, 72 и 34 п.н.) — гетерозиготе T174M. В результате амплификации гена АТII-R происходило образование фрагмента длиной 255 п.н. Полученные в результате гидролиза рестриктазой *HAЕIII* фрагменты гена размером 231 и 24 п.н. соответствовали C1166 аллелю. Аллель А оставался негидролизированным. При статистическом анализе наблюдаемые в выборках частоты распределения генотипов исследуемого локуса проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга по критерию χ^2 . Относительный риск (RR — *Relative Risk*) вычисляли по формуле:

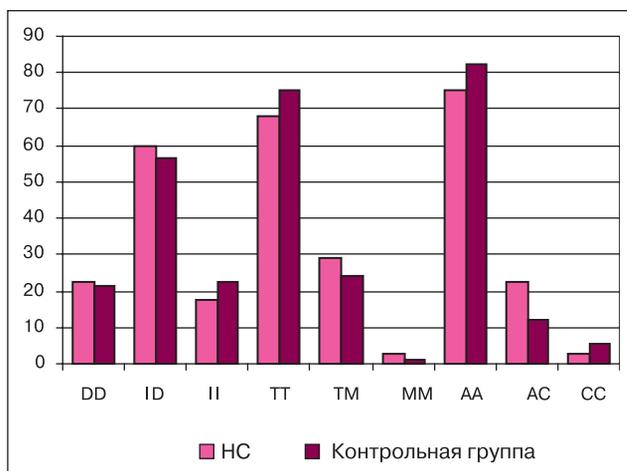
$$RR = (a + 0,5)(d + 0,5) / (b + 0,5)(c + 0,5),$$

где a — число больных с наличием и b — с отсутствием данного аллеля или генотипа среди больных, c и d — число здоровых соответственно с наличием и отсутствием данного аллеля или генотипа; параметр 0,5 используется как поправка на малочисленность выборки. При $RR = 1$ нет ассоциации, $RR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию с аллелем или генотипом («фактор риска») и $RR < 1$ — как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемое распределение частот встречаемости генотипов изученных генов во всех группах обследованных больных соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,2229 - 2,706$ при $p = 0,400 - 0,100$). Проведённый нами анализ I/D полиморфизма гена АПФ, T174M полиморфизма гена АТГ и A1166C полиморфизма гена рецептора АТII 1-го типа не выявил статистически достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов в группе больных НС в целом по сравнению с контролем (рис.).

Рис. Распределение генотипов (%) генов АПФ (I/D), АТГ (T174M), АТII-R (A1166C) у больных с нефротическим синдромом (НС) в контрольной группе



Частота генотипа II гена АПФ в группе больных НС по сравнению с контролем была снижена (17,5% по сравнению с 22,43%; $\chi^2 = 0,86$; $p > 0,1$), а частота генотипа ID, наоборот, несколько повышена (60% по сравнению с 56,37%; $\chi^2 = 0,15$; $p > 0,1$) (рис.). Хотя обнаруженная разница не являлась статистически достоверной, генотип II проявлял протективный эффект в отношении развития НС ($RR = 0,747$). Частотное преобладание AC генотипа A1166C полиморфизма гена рецептора АТII 1-го типа в группе больных НС по сравнению с контролем (22,5% по сравнению с 11,9%; $\chi^2 = 3,31$; $p > 0,05$) не было статистически достоверным. Не выявлено достоверной связи уровня артериального давления, протеинурии и холестерина сыворотки крови с распределением генотипов исследуемых генов у больных НС (табл. 2). В группе больных с ID/DD генотипами установлено достоверное в сравнении с I гомозиготами снижение скорости клубочковой фильтрации на момент проведения первичной нефробиопсии ($59 \pm 4,9$ мл/мин/м² по сравнению с $83,4 \pm 1,3$ мл/мин/м²; $p = 0,047$). Доля больных НС, прогрессирующих до стадии ХПН в этой группе больных также была выше по сравнению с больными, носителями II генотипа (33,3% по сравнению с 27,2%), однако различие не было статистически достоверным ($p > 0,05$). Статистически достоверных различий в распределении аллелей и генотипов генов АПФ и рецептора АТ II 1-го ти-

Таблица 2. Характеристика больных нефротическим синдромом (НС) при проведении перичной нефробиопсии

Показатели	АПФ		АТII-R 1 типа		АТГ	
	ID/DD	II	AC/CC	AA	TM/MM	TT
Число больных	36	11	13	34	15	29
Дебют НС (лет)	9,1 ± 0,6	7,7 ± 1,7	7,3 ± 1,3	9,2 ± 0,7	8,6 ± 1,4	9 ± 0,7
Возраст нефробиопсии (лет)	11,3 ± 1,4	10,4 ± 1,6	10,6 ± 1	11,3 ± 0,7	12,1 ± 1	10,8 ± 0,7
Время от дебюта НС до нефробиопсии (лет)	2,2 ± 1,2	2,7 ± 1,6	3,3 ± 1,7	2,1 ± 1,2	3,5 ± 1,9	1,8 ± 1,1
САД (мм. рт. ст.)	117,6 ± 5	117,2 ± 4	123,4 ± 5	115,2 ± 5	115,7 ± 9	120,7 ± 4
ДАД (мм. рт. ст.)	78,7 ± 2,9	76,8 ± 4,4	82,6 ± 4	76,6 ± 3	78,8 ± 5	77,2 ± 2,9
Протеинурия (г/м ² /сут)	2,97 ± 0,3	2,39 ± 0,4	3,01 ± 0,6	2,91 ± 0,3	3,3 ± 0,6	2,6 ± 0,2
СКФ (мл/мин/м ²)	59 ± 4,9*	83,4 ± 1,3	74,3 ± 9,5	58,8 ± 5	66,3 ± 7	62,9 ± 7
Холестерин (ммоль/л)	8,5 ± 0,9	8,3 ± 2,3	9,8 ± 1,3	7,9 ± 0,9	10,3 ± 2	7,5 ± 0,6
Число больных с исходом в ХПН	12 (33,3%)	3 (27,2%)	5 (38,4%)	10 (29,4%)	3 (20%)	10 (34,4%)

Примечание:

* $p = 0,047$, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

па в группах нефротических больных со стероидчувствительным НС, стероидрезистентным фокально-сегментарным гломерулосклерозом, а также НС с артериальной гипертензией и гематурией по сравнению с контролем получено не было (табл. 3).

В группе больных НС с артериальной гипертензией и гематурией по сравнению с контролем выявлено повышение доли СС (9,53% по сравнению с 5,56%; $\chi^2 = 0,91$; $p > 0,01$) и АС (28,57% по сравнению с 11,9%; $\chi^2 = 2,81$; $p > 0,05$) генотипов АПІІ-1-го типа (табл. 3). Предрасполагающий к развитию НС с артериальной гипертензией и гематурией эффект демонстрировал и С-аллель этого гена (RR = 2,4), однако его частотное преобладание в группе больных по сравнению с контролем не было статистически достоверным (23,81% по сравнению с 11,51%; $\chi^2 = 3,71$; $p > 0,05$). Анализ Т174М полиморфизма гена АТГ выявил в группе больных ФСГС по сравнению с контролем статистически достоверное снижение доли гетерозигот ТМ (5,6% по сравнению с 28,6%; $\chi^2 = 4,14$, $p < 0,05$) и увеличение частоты генотипа ТТ (83,3% по сравнению с 69%; $\chi^2 = 1,74$, $p > 0,1$), не имевшее статистически достоверного характера (табл. 3).

При анализе распределения аллелей и генотипов АПФ у больных НС в стадии ХПН выявлены достоверные различия: доля DD генотипа была достоверно выше в сравнении с группой контроля (47% по сравнению с 21%; $\chi^2 = 4,44$; $p < 0,05$) и группой нефротических больных со стабильной функцией почек (47% по сравнению с 17%; $\chi^2 = 4,58$; $p < 0,05$) (табл. 4).

Статистически достоверных различий в распределении генотипов и аллелей Т174М полиморфизма гена АТГ и А1166С полиморфизма гена рецептора АПІІ-1-го типа у больных НС в стадии ХПН по сравнению с группой популяционного контроля получено не было (табл. 4). В исследо-

ванных нами группах ТТ генотип АТГ и АА генотип АПІІ-1-го типа преобладали, тогда как ММ генотип АТГ и СС генотип АПІІ-1-го типа встречались редко. Выявленное в группе больных НС в стадии ХПН по сравнению с контролем незначительное преобладание ТТ генотипа носило недостоверный характер (76,92% по сравнению с 69,04%; $\chi^2 = 0,544$, $p > 0,1$).

Анализ эффективности терапии ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов АПІІ-1-го типа в группах больных стероидрезистентным НС (СРНС) выявил снижение их нефропротективного эффекта у больных с ID и DD генотипами по сравнению с I гомозиготами: при схожем снижении уровня АД и протеинурии скорость клубочковой фильтрации у этих больных была достоверно ниже ($55,46 \pm 9,25$ по сравнению с $92,74 \pm 25$; $p = 0,038$) (табл. 5).

По современным представлениям, прогрессирование почечной недостаточности и усиление склеротических процессов в почке связано с активацией системной и/или локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы [1, 3, 5, 8], что объясняет интерес к изучению генетических детерминант функционирования этой системы. Внутри её генов выявлены многочисленные полиморфные маркеры, у некоторых из них выявлена ассоциация с гломерулярными и тубуло-интерстициальными заболеваниями почек и их прогрессированием до стадии почечной недостаточности [1, 6, 17].

Наше исследование, однако, не выявило достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена АПФ в группах больных НС в целом, также как и в группах нефротических больных со стероидчувствительным НС, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, НС с артериальной гипертензией и гематурией по сравнению с контролем, что позволяет предположить отсутствие ассоциации между I/D полиморфизмом гена АПФ и возникновением НС в популяции детей Моск-

Таблица 3. Распределение (%) аллелей и генотипов АПФ (I/D), АТГ (Т174М) и АПІІ-1-го типа (А1166С) в группах больных нефротическим синдромом (НС) и в контрольной группе

Генотипы	Фокально-сегментарный гломерулосклероз (n = 18)	Стероидчувствительный НС (n = 32)	НС с артериальной гипертензией и гематурией (n = 22)	Контрольная группа
АПФ, n (%)				n = 165
II	3 (16,7)	6 (18,75)	4 (18,18)	37 (22,43)
ID	12 (66,6)	18 (56,25)	14 (63,64)	93 (56,37)
DD	3 (16,7)	8 (25)	4 (18,18)	35 (21,2)
I	18 (50)	30 (47)	22 (50)	165 (50,6)
D	18 (50)	34 (53)	22 (50)	163 (49,4)
АПІІ-1, n (%)				n = 126
AA	12 (66,67)	29 (90,63)	13 (61,9)	104 (82,54)
AC	4 (22,22)	3 (9,37)	6 (28,57)	15 (11,9)
CC	2 (11,11)	0	2 (9,53)	7 (5,56)
A	28 (77,8)	61 (95,3)	32 (76,19)	223 (88,49)
C	8 (22,2)	3 (4,7)	10 (23,81)	29 (11,51)
АТГ, n (%)				n = 84
ТТ	15 (83,3)	17 (53,1)	12 (57,1)	58 (69)
ТМ	1 (5,6)*	14 (43,8)	7 (33,3)	24 (28,6)
ММ	2 (11,1)	1 (3,1)	2 (9,6)	2 (2,4)
Т	31 (91,18)	48 (75)	31 (73,8)	140 (83,3)
М	3 (8,82)	16 (25)	11 (26,2)	28 (16,7)

Примечание: $p < 0,05$.

Таблица 4. Распределение (%) генотипов АПФ (I/D), АТГ (T174M) и АПІІ-R (A1166C) в группах больных нефротическим синдромом (НС) и в контрольной группе

Генотипы	ХПН	НС с стабильной ФП	Контроль
АПФ, n (%)	n = 15	n = 65	n = 165
II	3 (20)	11 (17)	37 (22,43)
ID	5 (33)	43 (66)	93 (56,37)
DD	7 (47)*	11 (17)	35 (21,2)
АПІІ-R, n (%)	n = 15	n = 65	n = 126
AA	10 (66,67)	50 (76,92)	104 (82,54)
AC	5 (33,33)	13 (20)	15 (11,9)
CC	0	2 (3,08)	7 (5,56)
АТГ, n (%)	n = 13	n = 67	n = 84
ТТ	10 (76,9)	42 (62,68)	58 (69)
ТМ	3 (23,1)	21 (31,34)	24 (28,6)
ММ	0	4 (5,98)	2 (2,4)

Примечание:

* p < 0,05;

ХПН — хроническая почечная недостаточность, ФП — функция почек.

Таблица 5. Характеристика больных с стероидрезистентным нефротическим синдромом, получавших терапию ингибиторами АПФ

Показатели	ID/DD (n = 24)	II (n = 6)
Возраст (лет)	13,27 ± 0,79	12,93 ± 2,39
Возраст нефробиопсии (лет)	11,01 ± 0,76	12,26 ± 2,26
САД до терапии иАПФ (мм. рт. ст.)	125,54 ± 6	120,83 ± 7,55
САД на терапии иАПФ (мм. рт. ст.)	120,27 ± 3,23	116,35 ± 4,5
ДАД до терапии иАПФ (мм. рт. ст.)	79,45 ± 3,57	75 ± 6,65
ДАД на терапии иАПФ (мм. рт. ст.)	77,5 ± 2,87	73 ± 3,4
Протеинурия до иАПФ (г/сут/м ²)	2,98 ± 0,31	2,51 ± 0,71
Протеинурия на иАПФ (г/сут/м ²)	1,66 ± 0,27	1,36 ± 0,8
СКФ до иАПФ (мл/мин/м ²)	60,27 ± 6,95	82,2 ± 25,4
СКФ на иАПФ (мл/мин/м ²)	55,46 ± 9,25*	92,74 ± 25
Терапия, n (%)		
иАПФ	10 (41,67%)	4 (66,66%)
иАПФ + блокаторы АПІІ-R	5 (20,83%)	0
иАПФ + блокаторы кальциевых каналов	9 (37,5%)	2 (33,33%)
Длительность терапии (месяцев)	13,78 ± 2,24	9,35 ± 3,45

Примечание:

* p = 0,038;

САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, иАПФ — ингибиторы АПФ.

вы и регионов России. Полученные нами данные соответствовали результатам проведенных ранее исследований, не выявивших достоверной связи I/D полиморфизма гена АПФ с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) у израильских детей еврейской и арабской популяции, у турецких детей [5, 7]. В то же время описан синергизм DD генотипа АПФ с развитием стероидчувствительного НС, волчаночного нефрита, мембранопролиферативного и острого постстрептококкового гломерулонефрита у детей турецкой популяции [5]. Выявлена связь DD генотипа с развитием IgA-нефропатии у европейцев и японцев [9, 18]. Продемонстрирован вклад I/D полиморфизма гена АПФ в развитие диабетической нефропатии [1, 18].

Нами не выявлено достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов T174M полиморфизма гена АТГ и A1166C полиморфизма гена АПІІ-R 1-го типа в группе больных НС в целом, а также среди нефротических больных с стероидчувствительным НС и НС с артериальной гипертензией и гематурией, что соответствует результатам проведенных ранее исследований [14]. Выявленное в группе больных ФСГС по сравнению с контролем статистически достоверное снижение частоты T174M генотипа АТГ требует дальнейшего уточнения, и, возможно, связано с малочисленностью исследуемой выборки больных. В то же время в настоящей работе была установлена связь I/D полиморфизма гена АПФ с развитием хроничес-

кой почечной недостаточности в исходе НС: доля DD генотипа у нефротических больных в стадии ХПН была достоверно выше в сравнении с группой контроля и группой нефротических больных со стабильной функцией почек. Полученные нами данные соответствовали результатам проведенных ранее популяционных исследований [6, 16–18]. В еврейской, арабской и турецкой популяциях снижение почечных функций демонстрировали больные ФСГС, гомозиготные по D аллелю [5, 7]. Более быстрое прогрессирование почечной недостаточности, определяемое показателем отношения уровня сывороточного креатинина ко времени, наблюдалось у D гомозигот, а лучшее почечное выживание у I гомозигот [5, 7]. Связь DD генотипа с прогрессированием почечной недостаточности продемонстрирована у больных с IgA-нефропатией, диабетической нефропатией, интерстициальным нефритом и рефлюкс-нефропатией [1, 6, 9, 16–18]. В нашем исследовании наличие DD генотипа АПФ является достоверным фактором риска (RR = 3,243) развития ХПН в исходе НС у детей. Достоверной ассоциации T174M полиморфизма гена АТГ и A1166C полиморфизма гена АТII-R с прогрессированием НС до стадии ХПН нами получено не было.

В многолетних многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на больных с хроническими диффузными заболеваниями почек и больных диабетом с микроальбуминурией и диабетической нефропатией (MDRDS, REIN, AIPRI, ACEi-Trial, MICRO-HOPE и др.) было показано, что длительное применение ингибиторов АПФ тормозит развитие и прогрессирование ХПН [23–26]. Нефропротективные свойства ингибиторов АПФ, включающие в себя способность коррегировать АД, предупреждать развитие или значимо снижать протеинурию, уменьшать выраженность пролиферативных процессов в почках, ведущих к быстрому склерозированию органа, в клинической практике проявляются замедлением темпов прогрессирования почечной недостаточности и отдалением потребности больных в экстракорпоральных методах лечения [2, 9, 14, 18, 27, 28].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lovati E., Richard A., Frey B.M., Frey F.J., Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease // *Kidney International*. — 2001. — V. 60. — P. 46–54.
2. Schieppati Arrigo and Remuzzi Giuseppe. The future of renoprotection: Frustration and promises // *Kidney International*. — 2003. — V. 64. — P. 1947–1955.
3. Cameron J.S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2003. — V. 18 (Suppl. 6). — P. 45–51.
4. Fogo A. Progression and potential regression of glomerulosclerosis // *Kidney Int*. — 1993. — V. 59. — P. 804–819.
5. Oktem F., Sirin Aydan., Bilge Ilmay., Emre Sevinc., Agachan Bedia., Turgau Ispir. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol*. — 2004. — V. 19. — P. 384–389.
6. Pardo R., Malaga S., Coto E., Navarro M., Alvarez V., Espinosa L., Alvarez, R., Vallo A., Loris C., Braga S. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring // *Pediatr. Nephrol*. — 2003. — V. 18. — P. 110–114.
7. Frishberg Y., Becker-Cohen R., Halle D., Feigin E., Eisenstein B. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children // *Kidney Int*. — V. 54. — 1998. — P. 1843–1849.
8. Wolf G. Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms // *Nephrologie*. — 1998. — V. 19. — P. 451–456.
9. Yoshida H., Mitarai T., Kawamura T., Kitajima T., Miyazaki Y., Nagasawa R., Kawaguchi Y., Kubo H., Ichikawa I., Sakai O (1995).

В проведенном нами исследовании выявлено снижение выраженности нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ у больных стероидрезистентным НС с ID и DD генотипами по сравнению с I гомозиготами: при схожем снижении уровня артериального давления и протеинурии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у этих больных была достоверно ниже. Результаты проведенных ранее популяционных исследований также указывают на связь I/D полиморфизма гена АПФ с эффективностью терапии ингибиторов АПФ: нефропротективный эффект этой терапии был ограничен у больных с DD генотипом, демонстрировавших более высокие темпы прогрессирования почечной недостаточности [1, 9, 27, 28].

Таким образом, проведенное нами исследование выявило связь I/D полиморфизма гена АПФ с развитием ХПН, при этом в качестве маркера прогрессирования НС до стадии ХПН выступает DD генотип. Установлено влияние I/D полиморфизма гена АПФ на выраженность нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ: эффективность терапии снижается при наличии D аллеля.

ВЫВОДЫ

1. Установлена связь I/D полиморфизма гена АПФ с развитием хронической почечной недостаточности в исходе НС: у больных НС в стадии ХПН достоверно преобладал DD генотип. Достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации демонстрировали больные с ID и DD генотип по сравнению с I гомозиготами.
2. DD генотип I/D полиморфизма гена АПФ может быть предложен в качестве генетического маркера прогрессирования НС до стадии ХПН.
3. Выявлена связь D аллеля I/D полиморфизма гена АПФ со снижением нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ у больных СРНС.
4. Не выявлено статистически достоверной связи T174M полиморфизма гена АТГ и A1166C полиморфизма гена рецептора АТII 1-го типа с развитием нефротического синдрома и его прогрессированием до стадии ХПН у детей Москвы и регионов России.

- Role of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of Ig-A nephropathy // *J. Clin. Invest*. — 1996. — P. 2162–2169.
10. Barley J., Blackwood A., Miller M. et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples // *J. Hum. Hypertens*. — 1996. — V. 10, № 1. — P. 31–35.
11. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A. et al. II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // *Hypertension*. — 1994. — V. 24. — P. 63–69.
12. Caulfield M., Lavender P., Farral M. et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension // *N. Engl. J. Med*. — 1994. — V. 330. — P. 1629–1633.
13. Luther Y., Bantis C., Ivens K., Kolb-Bachhofen V., Heering P. Effects of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Blood Press Res*. — 2003. — V. 26, № 5–6. — P. 333–337.
14. Hingorani A., Jia H., Stevens P. et al. Blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibition: Effect of age genotype // *Clin. Sci*. — 1995. — V. 89. — P. 1–2.
15. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. (1990). An I/D polymorphism in the ACE gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest*. — 1986. — P. 1343–1346.
16. Harden P.N., Geddes C., Rowe P.A., Ncllroy J.H., Boulton Jones M. et al. Polymorphisms in angiotensin converting enzyme gene and progression of IgA nephropathy // *Lancet*. — 1995. — V. 345. — P. 1540–1542.

17. Maruyama K., Yoshida M., Nishio H., Shirakawa T., Kawamura T. et al. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy // *Pediatr. Nephrol.* — 2001. — V. 16. — P. 350–355.
18. Gumprecht J., Marcin J., Zychma, Grzeszczak W., Zukowska-Szczechowska E., and the End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: Risk of chronic renal failure // *Kidney International.* — 2000. — V. 58. — P. 513–519.
19. Lee D., Kim W., Kang S., Koh G.Y., Park S.K. (1997). ACE gene polymorphism in patients with minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis // *Nephron.* — V. 77. — P. 471–473.
20. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell.* — 1992. — V. 71. — P. 169–180.
21. Doria A., Ji L., Warram J.H., Krolewski A.S. De. I polymorphism in the AGTRI gene // *Hum. Mol. Genet.* — 1994. — V. 3. — 1444 p.
22. Buraczynka M., Grzebalska A.M., Spasiewicz D., Orłowska G., Książek A. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system of interstitial nephritis // *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska (Med).* — 2002. — V. 57, № 2. — P. 330–336.
23. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Eng. J. Med.* — 2001. — V. 345. — P. 851–860.
24. Locatelli F., Carbarns I.R., Maschio G., Mann J.F., Ponticelli C., Ritz E. et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group // *Kidney Int.* — 1997. — V. 52, Suppl. 63. — P. 63–66.
25. Parving H.-H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Eng. J. Med.* — 2001. — V. 345. — P. 870–878.
26. Ruggenenti P., Perna F., Gerardi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients in long-term ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet.* — 1998. — V. 352. — P. 1252–1256.
27. G.G. van Essen, H.L. Rensma, D. de Zeeuw, W.J. Sluiter, H. Scheffer, A.J. Apperloo, P.E. de Jong. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. — *The Lancet.* — 1996. — V. 347, January 13. — P. 94–95.
28. Ikoma M., Kawamura T., Kinuma Y., Fogo A., Ichikawa I. Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions // *Kidney Int.* — 1991. — V. 40. — P. 195–202.

Обзор зарубежной прессы

БОКАВИРУСЫ КАК ПРИЧИНА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Сотрудники Калифорнийского Университета (Сан-Диего, США) проанализировали 1474 пробы смывов слизистой носоглотки у детей, госпитализированных с высокой температурой тела и диагнозом «Острая респираторная инфекция». В 82 пробах (5,6%) выявлен недавно открытый бокавирус человека (HboV). Этот вирус относится к семейству парвовирусов (*Parvoviridae*), в последнее время его всё чаще обнаруживают у больных респираторными инфекциями. Приблизительно 60% таких пациентов — дети грудного возраста. Для бокавирусной инфекции характерны следующие симптомы: приступы кашля, высокая температура тела (более 38°C), диарея, ринорея. Пик инфекции приходится на март-май.

Arnold J.C. et al., *Clin. Infect. Dis.*, 2006, V. 43, № 3, P. 283–288.

Справка:

Парвовирусы (*Parvoviridae*) — семейство мелких вирусов, содержащих однонитевую ДНК; репликация и сборка вирионов происходит в клеточном ядре; выделяют 3 рода: *Parvovirus*, *Densovirus* и род, включающий ассоциирующиеся с тканями миндалин сателлитные вирусы (неофициально называемые *Adenosatellovirus*). Другой представитель этого семейства, патогенный для человека, — парвовирус B19, вызывающий инфекционную эритему (пятую болезнь) и апластические кризы у больных с хроническими гемолитическими анемиями (серповидноклеточной анемией, наследственным микросфероцитозом, талассемией и др.).

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЁЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кожный тест на туберкулёз (реакция Манту) становится всё менее специфичным, что создаёт риск несвоевременного выявления заболевания. По мнению многих европейских фтизиатров, в неясных случаях следует определять концентрацию интерферона γ в сыворотке крови. Интерферон γ образуют Т лимфоциты в ответ на специфические антигены *Mycobacterium tuberculosis*. Этот тест позволяет получить более быстрые и надёжные результаты, особенно у детей, вакцинированных БЦЖ. Кроме того, результаты исследования на интерферон γ более достоверны у детей раннего возраста и ВИЧ-инфицированных.

Richeldi L., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, V. 23, P. 15–28.

Справка:

Интерферон γ вырабатывается естественными киллерами (NK клетками), активированными антигенами или митогенами, и Т лимфоцитами преимущественно при воспалительных, аутоиммунных состояниях; индуцирует экспрессию гликопротеинов главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II типов, обладает противовирусным эффектом, модулирует синтез иммуноглобулинов и цитокинов, усиливает антибактериальную и противоопухолевую активность макрофагов, стимулирует дифференцировку миелоидных ростков.

Н.А. Мюкке, Т.Б. Сенцова, В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинико-вирусологическое обоснование патогенетической терапии герпетической инфекции типа 6 у детей

ПРИВЕДЕНЫ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ТИПА 6. КРАТКО РАССМОТРЕНЫ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЯВЛЕННЫЕ В ХОДЕ ПРОВЕДЁННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ТИПА 6 (HHV-6), ВНЕЗАПНАЯ ЭКЗАНТЕМА, ЛИХОРАДКА БЕЗ ВИДИМОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ, МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ, МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Мюкке Наталья Александровна,
аспирант диагностического отделения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-23-11
Статья поступила 17.04.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

Инфекция, вызванная вирусами герпеса человека типа 6 (HHV-6), — одна из актуальных проблем современной педиатрии. Активно проводимые зарубежные исследования свидетельствуют о широкой распространённости этой инфекции среди детей и значительной её роли в патогенезе тяжёлых клинических состояний. В нашей стране эпидемиология и клиническая картина HHV-6-инфекции изучены недостаточно [1, 2].

HHV-6 был выделен в 1986 г. у людей с лимфопролиферативными заболеваниями и изначально представлен как человеческий В-лимфотропный вирус. В дальнейшем его отнесли к семейству герпесвирусов. По своим генетическим и биологическим характеристикам HHV-6 наиболее сходен с цитомегаловирусом, в связи с чем его отнесли к β -герпесвирусам [3, 4]. Выделяют 2 подтипа HHV-6 — А (HHV-6А) и В (HHV-6В), различающиеся по нуклеотидной последовательности, антигенным свойствам, ростовыми характеристиками. Для иммунокомпетентных лиц патогенен HHV-6В. *In vitro* наиболее активную репликацию вируса наблюдают в Т-клетках, также он может размножаться в моноцитах, макрофагах, естественных киллерах, астроцитах, мегакариоцитах, эмбриональных глиальных клетках, а также В-лимфоцитах, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр [5]. *In vivo* HHV-6 выделяют из многих органов и тканей (лимфатические узлы, эпителий канальцев почек, слюнные железы, мононуклеары периферической крови, а также клетки ЦНС). Доказано, что HHV-6 может сохраняться в латентном состоянии в моноцитах. Клеточный рецептор для HHV-6 — иммуномодуляторный протеин CD46. Цитопатические эффекты проявляются на 3–5 сут с момента инфицирования. Активная HHV-6 инфекция вызывает изменения продукции цитокинов. Кроме того, HHV-6А снижают экспрессию CD3, что может обуславливать иммуносупрессивные эффекты, наблюдающиеся при этой инфекции [6].

Источник HHV-инфекции — больные и вирусоносители. Чаще всего передача вируса осуществляется через слюну от матери или ближайшего окружения ребёнка. Вертикальную передачу вируса наблюдают довольно редко. При обследовании 107 беременных, только в 1% случаев ДНК HHV-6 была выявлена в пуповинной крови [7]. Тем не менее, данное исследование, наряду с другими сообщениями о выкидышах, водянке плода и фульминантных неонатальных

N.A. Muecke, T.B. Sentsova, V.K. Tatchenko

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Clinical and virologic
foundation for pathogenetic
therapy of human herpes virus
type 6 infection in children**

INFORMATION ABOUT AN INFECTION CAUSED BY HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6, ITS' EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS AND CLINICAL VARIANTS, IS REVIEWED. CLINICAL CASES, DIAGNOSED AT A TIME OF STUDY, ARE BRIEFLY REVIEWED.

KEY WORDS: HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6, EXANTHEMA SUBITUM (ROSEOLA INFANTUM), FEVER OF UNKNOWN ORIGIN, MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME, MENINGOENCEPHALITIS, CHILDREN.

гепатитах, ассоциированных с HHV-6-инфекцией, свидетельствует о возможности внутриутробной передачи вируса. HHV-6 также выявляют в цервикальном секрете, однако инфицирование плода во время прохождения по родовым путям происходит редко. Вирус не удалось обнаружить в грудном молоке, поэтому грудное вскармливание представляется маловероятным путём передачи инфекции [7–9].

Первичная инфекция может быть как клинически манифестной, так и бессимптомной. Клиническая манифестация HHV-6-инфекции напрямую зависит от состояния иммунитета макроорганизма [10].

Наиболее частое проявление HHV-6-инфекции у иммунокомпетентных детей — внезапная экзантема (*exanthema subitum*, *roseola infantum*) и острая лихорадка без видимого очага инфекции. Классическое начало болезни — выраженная лихорадка (иногда до 40–41°C), сохраняющаяся 3–5 дней. Среди сопутствующих симптомов возможны беспокойство, конъюнктивит, отёчность век, афты ротовой полости и глотки, катаральный отит, симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей, тошнота, диарея, выбухание родничков. На 4–5 сут, на фоне снижения лихорадки, на лице и теле появляется пятнистая или пятнисто-папулёзная сыпь, постепенно распространяющаяся на конечности. Иногда сыпь имеет везикулёзный характер. У детей, получающих антибиотики, появление сыпи зачастую расценивается как лекарственная аллергия. Также возможны лимфоаденопатия, мононуклеозоподобный синдром. В некоторых случаях течение внезапной экзантемы осложняют фебрильные судороги, менингит и менингоэнцефалит [11, 12].

Среди заболеваний, сопровождающихся лихорадкой и высыпаниями на коже, описаны случаи HHV-6-ассоциированного синдрома Джанотти–Крости. Так, при обследовании в бразильской клинике 10 детей с установленным диагнозом синдрома Джанотти–Крости у 6 из них (66%) была выявлена HHV-6 инфекция на основании обнаружения в крови специфических IgM антител, у 3 — инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, у 1 — вирусный гепатит С [13].

Вопрос о значимости HHV-6 инфекции как причинном факторе фебрильных судорог у детей обсуждается. Ряд исследований, проведённых в США и Японии, показал, что с HHV-6-инфекцией могут быть связаны 13–33% первых эпизодов фебрильных судорог. С другой стороны, в одном из последних исследований, проведённом в США в 2005 г., ни у одного из 130 детей с диагностированной первичной HHV-6-инфекцией фебрильных судорог не было [14].

Среди других клинических проявлений описаны случаи HHV-6-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома у детей и взрослых, в том числе с фатальным исходом [15]. Наиболее актуальна и перспективна проблема неврологической патологии, ассоциированной с HHV-6-инфекцией, — фебрильные и афебрильные судороги, энцефалиты, менингиты, поражение лицевого нерва, синдром Гийена–Барре; активно дискутируется роль данной инфекции в патогенезе рассеянного склероза [16].

По данным исследовательской группы из Висконсина, у 59% (36/61) больных рассеянным склерозом обнаружена активная HHV-6-инфекция, по сравнению с 2% (2/89) в группе здоровых лиц и пациентов с другими неврологическими заболеваниями [17].

Японские исследователи в 2002 г. описали случай развития синдрома Гийена–Барре у ребёнка через 20 дней после манифестации внезапной экзантемы [18]. Итальянские учёные в 1992 г. для определения частоты HHV-6-ин-

фекции у неврологических больных обследовали 28 человек с синдромом Гийена–Барре и 63 человека с другими неврологическими заболеваниями. Для выявления HHV-6-инфекции исследовали кровь и спинномозговую жидкость методом непрямой иммуофлюоресценции. Также были обследованы 150 здоровых доноров. У больных с синдромом Гийена–Барре выявлены значительно более высокие титры антител к HHV-6 по сравнению с другими неврологическими больными и здоровыми донорами [19]. HHV-6 может поражать различные клетки нервных тканей — глиальные, астроциты, нейробласты, олигодендроциты [20]. ДНК вируса выявляют в ликворе у пациентов с текущей или перенесённой HHV-6-инфекцией. Прямым доказательством действия вируса на клетки ЦНС служат случаи обнаружения антигена HHV-6 иммуногистологическим методом в астроцитах, олигодендроцитах и нейронах у иммунодефицитных больных с фульминантным энцефалитом [21].

Пациенты с клеточным иммунодефицитом наиболее подвержены реактивации или инфицированию вирусами герпетической группы, и, в частности, HHV-6. Описан ряд различных синдромов (виремия, сыпь, энцефалит, пневмония), ассоциированных с HHV-6, у детей, перенёвших трансплантацию красного костного мозга [22]. Распространённые тест-системы ПЦР позволяют выявить HHV-6 инфекцию в острых случаях, в том числе при реактивации у больных с иммунодефицитом. В хронических случаях диагностика не всегда адекватна, особенно при персистирующих инфекциях ЦНС, так как HHV-6, особенно подтип А, может длительно сохраняться в активном состоянии в тканях головного мозга и при этом отсутствовать в сыворотке крови. Помимо крови, материалом для ПЦР могут быть ликвор, слюна, носоглоточные смывы.

Антитела к HHV-6 класса IgG свидетельствуют о перенесённой ранее инфекции, тем не менее, их титр, в 4 раза превышающий верхнюю границу нормы, указывает на активную инфекцию. При титре 1:320 и выше инфекцию можно считать активной.

При многих вирусных инфекциях выявление антител класса IgM свидетельствует об остром процессе. В случае HHV-6-инфекции IgM антитела выявляют только в течении нескольких недель после первичного инфицирования, при хроническом течении они отсутствуют. Таким образом, отсутствие IgM антител не позволяет исключить активной хронической HHV-6-инфекции [23].

HHV-6 распространён в мире повсеместно. В таких странах как США и Япония распространённость серопозитивности к 13 мес жизни составляет 64–83% и достигает 95% у более старших детей. Распространённость серопозитивности не зависит от расовых, половых, социальных факторов. Чаще всего инфицирование происходит в раннем возрасте. Большинство новорождённых получают пассивный иммунитет к HHV-6 от матери, инфицирование происходит по мере падения титров материнских антител. При обследовании 2427 детей, у 10% из них выявили ДНК HHV-6 в возрасте до 1 мес, и у 66% — в 12 мес [24].

Нами было проведено исследование, цель которого заключалась в изучении распространённости серопозитивности среди детей различных возрастных групп, а также в определении доли HHV-6-инфекции в структуре острых лихорадочных состояний у детей раннего возраста.

Для оценки распространённости HHV-6 инфекции были исследованы сыворотки крови 40 детей в возрасте до 3 лет. Для диагностики применяли тест-систему HHV-6 IgG EIA BIOTRIN, минимальный позитивный титр — более 11 ЕД.

Для выявления доли ННВ-6 инфекции в структуре острых лихорадочных состояний обследованы 50 детей 6–36 мес. Исследования проводили на базе ДКБ № 7, диагностического отделения ГУ НЦЗД РАМН. Основными критериями включения в исследование были наличие лихорадки выше 39°C не менее 2 дней (2–6 дней) и отсутствие видимых очагов бактериальной инфекции. У части детей наблюдались фебрильные судороги (15 детей), экзантема (8 детей), острый тонзиллит (8 детей), катаральный синдром (9 детей), афтозный стоматит (2 ребёнка), острый катаральный средний отит (2 ребёнка) в различных сочетаниях.

Носоглоточные смывы исследуемой группы детей были исследованы методом ПЦР на наличие генома ННВ-6 с использованием праймеров «ДНК-технологии» (Россия), а также методом ИФА для выявления вирусов респираторной группы.

Помимо указанной группы, были обследованы дети (в том числе более старшего возраста) с неврологической и кожной патологией. Методом ПЦР у них исследовали сыворотку крови, носоглоточные смывы или ликвор.

Установлено, что в возрасте 6–12 мес ННВ-6 инфицированы 16,6% детей, в 1–2 года — 47%, в 3 года — 100%. Таким образом, в нашем исследовании частота инфицирования в 1 и 2 года была ниже по сравнению с приведёнными выше литературными данными.

Активная ННВ-6-инфекция была диагностирована у 3 детей (6,1%) исследуемой группы. У одного ребёнка 17 мес развилась внезапная экзантема (4-дневная высокая лихорадка, умеренная затылочная и шейная лимфаденопатия, пятнисто-папулёзные высыпания на 5-е сутки болез-

ни). У другого ребёнка 24 мес наблюдали длительную (6 дней) высокую лихорадку, острый тонзиллит с налётами, в этом случае была выявлена ассоциация с аденовирусной инфекцией. Третий ребёнок 22 мес с органическим поражением ЦНС и симптоматической эпилепсией был госпитализирован по поводу ОРВИ и развития судорожного синдрома. В остальных случаях диагностировали респираторные инфекции, преимущественно аденовирусной и смешанной вирусной этиологии.

Из 50 обследованных детей у 15 возникли фебрильные судороги, однако ни у одного из них активная ННВ-6-инфекция не выявлена. Единственный ребёнок с судорогами и ННВ-инфекцией страдал симптоматической эпилепсией с 6 мес.

Как указывалось выше, мы также обследовали детей с другой разнообразной симптоматикой. Был зарегистрирован случай мононуклеозоподобного синдрома у ребёнка 5 лет, госпитализированного по поводу высокой лихорадки. При осмотре выявлены острый тонзиллит, выраженное увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов и явления менингизма. ДНК ННВ-6 была выделена из ликвора и носоглоточных смывов методом ПЦР; также диагностирована аденовирусная инфекция методом ИФА. В общем анализе крови обнаружен высокий лейкоцитоз ($20,6 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево, в связи с чем ребёнок получал антибактериальную терапию. Бактериологические исследования крови, ликвора и носоглоточных смывов были отрицательными. Лихорадочный период продолжался 6 дней.

В нашей стране в 2002–2004 г. проводили исследование, показавшее, что у 11 из 169 больных инфекцион-



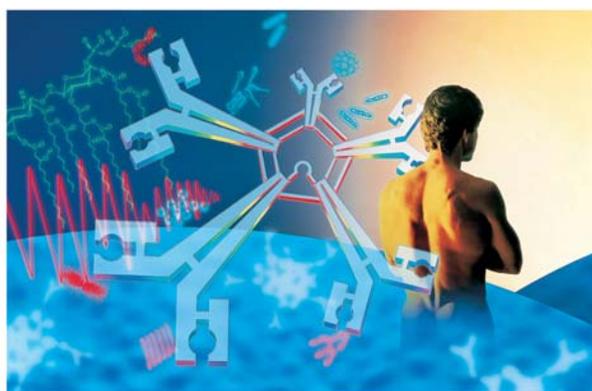
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмбХ», Германия

За дополнительной информацией обращайтесь:

Представительство
«Биотест
Фарма ГмбХ»
в России

117997 Москва,
ул. Вавилова,
д. 69, офис 411.
Тел.: (495) 938 23 41
938 23 43

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Ещё один шанс выживания при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения

Единственный стандартный иммуноглобулин с пятью степенями вирусинактивации

ЦИТОТЕКТ

Первый и единственный внутривенно переносимый анти-ЦМВ-гипериммуноглобулин (содержание антител к вирусу цитомегалии минимум 50 ME)

Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Первый внутривенно переносимый иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения (содержание антител к гепатиту В минимум 50 ME) в виде готового 10% раствора

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

Препараты зарегистрированы в МЗ РФ

ным мононуклеозом в возрасте 1–14 лет заболевание было вызвано HHV-6. Диагноз подтверждали обнаружением антител HHV-6 класса IgG в титре, превышающим диагностический, у 90% больных также выявлены антитела класса IgM [25].

HHV-6-ассоциированные энцефалиты и менингоэнцефалиты могут развиваться не только как осложнение различных форм первичной HHV-6-инфекции (например, внезапной экзантемы), но и как её самостоятельное проявление. Японские исследователи описали случай HHV-6-ассоциированного менингоэнцефалита, развившийся через несколько дней после перенесённой внезапной экзантемы. Чаще данную форму HHV-инфекции наблюдают среди больных с иммунодефицитом [26].

В ходе нашего исследования было зарегистрировано 3 случая менингоэнцефалита, ассоциированного с HHV-6. В первом случае у ребёнка 9 лет на фоне генерализованной формы острой кишечной инфекции развился острый менингоэнцефалит, при этом пациент впал в кому, развились гипертермия и генерализованные тонико-клонические судороги. HHV-6 был выделен методом ПЦР из ликвора. Проведённое расширенное диагностическое исследование не выявило других вирусных и бактериальных возбудителей. В состоянии комы I–II степени, сопровождавшейся генерализованными тонико-клоническими судорогами, пациент находился 4 сут. Проводили ИВЛ, массивную медикаментозную терапию (вазопрессорные и кардиотонические препараты, антибактериальная терапия, иммуноглобулин). С учётом выделения вируса герпетической группы к терапии были добавлены иммуноглобулин против цитомегаловируса и ацикловир. На вторые сутки от начала специфической противовирусной терапии судороги прекратились, к концу вторых суток ребёнок пришёл в сознание. В дальнейшем состояние пациента прогрессивно улучшалось.

Другой случай менингоэнцефалита был выявлен у ребёнка 22 мес с органическим поражением ЦНС и симптоматической эпилепсией, который был госпитализирован по поводу ОРЗ и развития судорожного синдрома. На фоне проводимой симптоматической терапии судороги сохранялись и далее последовало развитие вирусного энцефалита с подъёмом температуры тела до 40°C и появлением сложно-парциальных пароксизмов с исходом в левосторонний гемипарез с последующим постепенным восстановлением. В данном случае HHV-6 был выделен из сыворотки крови двукратно с интервалом в 10 дней.

В третьем случае у ребёнка 23 мес, на фоне полного здоровья возник выраженный интенционный тремор, сопровождавшийся утратой способности сидеть и ходить в течение 2 нед. Температура тела на протяжении всего периода болезни оставалась в пределах нормы. Заболеванию не предшествовали вирусные инфекции и вакцинация. В данном случае можно думать о вирусном энцефалите мозжечковой локализации. HHV-6 был выделен из в сы-

воротки крови. Была проведена терапия ацикловиром, а также иммуноглобулином человеческого нормальным («Октагамом») в курсовой дозе 2 мг/кг. При контрольном исследовании сыворотки крови через 10 дней методом ПЦР HHV-6 отсутствовал.

Среди обследованных нами детей из более старшей возрастной группы было выявлено 2 случая мультиформной эритемы у детей 3 и 8 лет; HHV-6 был выделен из сыворотки крови методом ПЦР. Ребёнок 8 лет был пролечен иммуноглобулином против цитомегаловируса и ацикловиром; на фоне лечения прослеживалась выраженная положительная динамика.

В связи с тем, что по генетическим и биологическим характеристикам HHV-6 имеет наибольшее сходство с цитомегаловирусом, за рубежом применяют препараты, эффективные в отношении цитомегаловируса. Чаще всего используют ганцикловир и фоскарнет натрий, особенно при HHV-6-ассоциированных энцефалитах и энцефаломелитах. Ацикловир считают малоэффективным, хотя он также может оказывать положительный эффект при применении в высоких дозах [27–29].

Для лечения детей с тяжёлыми проявлениями HHV-инфекции мы применяли ацикловир и иммуноглобулин против цитомегаловируса (Цитотект).

Ребёнку 9 лет с HHV-6-ассоциированным менингоэнцефалитом был назначен иммуноглобулин против цитомегаловируса внутривенно в дозе 50 ЕД/кг и ацикловир в дозе 30 мг/кг в сут 10 дней. Хотя дозу иммуноглобулина против цитомегаловируса нельзя было считать терапевтической, был достигнут выраженный положительный эффект. Ребёнку 2 лет с предполагаемым энцефалитом мозжечковой локализации был назначен ацикловир в дозе 30 мг/кг в сут 10 дней и иммуноглобулин человеческого нормальный (Октагам). При повторном анализе через 10 дней ДНК HHV-6 в сыворотке крови выявлена не была. Ребёнок 8 лет с мультиформной эритемой получал в качестве противовирусной терапии иммуноглобулин против цитомегаловируса в течение 2 дней в дозе 1500 ЕД/сут внутривенно и ацикловир в течение 10 дней в дозе 30 мг/кг в сут внутривенно; в данном случае нельзя говорить об изолированной эффективности какого-либо из этих препаратов.

Выводы

1. Инфицирование HHV-6 в Москве происходит преимущественно в возрасте 2–3 лет, поэтому практически все дети старше 3 лет становятся серопозитивными.
2. HHV-6 у детей с высокой лихорадкой без явных очагов бактериальной инфекции выявлен методом ПЦР в 6,1% случаев.
3. HHV-6-инфекция у детей может проявляться энцефалитом «неясного» генеза, мононуклеозоподобным синдромом, мультиформной эритемой. Лечение ацикловиром и иммуноглобулином против цитомегаловируса оказывает положительный эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Степина В.Н. и др. Вирус герпеса 6 типа и его распространённость в России // Вопросы вирусологии. — 1993. — Т. 38, № 2. — С. 66–69.
2. Исаков В.А., Ермоленко Д.А. Эпидемиологические аспекты герпетической инфекции 6 типа // Микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1995. — Т. 4. — С. 111–114.
3. Josephs S.F., Salahuddin S.Z., Ablashi D.V. et al. Genomic analysis of the human B-lymphotropic virus (HBLV) // Science. — 1986. — V. 234. — P. 601–603.
4. Mori Y., Yagi H., Shimamoto T. et al. Analysis of human herpesvirus 6 U3 gene, which is a positional homolog of human cytomegalovirus UL 24 gene // Virology. — 1998. — V. 249. — P. 129–139.
5. Takahashi K., Sonoda S., Higashi K. et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus // J. Virol. — 1989. — V. 63. — P. 3161–3163.
6. Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6 // Clin. Microbiol. Rev. — 1997. — V. 10. — P. 521–567.

7. Ranger S., Patillaud S., Denis F. et al. Seroepidemiology of human herpesvirus-6 in pregnant women from different parts of the world // *J. Med. Virol.* — 1991. — V. 34. — P. 194–198.
8. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population // *Lancet.* — 1990. — V. 335. — P. 1047–1050.
9. Dunne W.M.Jr., Jevon M. Examination of human breast milk for evidence of human herpesvirus 6 by polymerase chain reaction // *J. Infect. Dis.* — 1993. — V. 168. — 250 p.
10. Human herpesvirus 6 (HHV-6) variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of U.S. infants // *J. Clin. Microbiol.* — 1993. — V. 31. — P. 416–418.
11. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum // *Lancet.* — 1988. — V. 1. — P. 1065–1067.
12. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V. 331. — P. 432–438.
13. Lima D.A., Daniela M. Gianotti-Crosti syndrome: clinical, laboratorial features, and serologic profiles of 10 cases from Belem, State of Para, Brazil // *An. Bras. Dermatol.* — 2004. — V. 79.
14. Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352, № 8. — P. 753–755.
15. Portolani M., Cermelli C. Primary infection by HHV-6 variant B associated with a fatal case of hemophagocytic syndrome // *New Microbiol.* — 1997. — V. 20, № 1. — P. 7–11.
16. Wilborn F., Schmidt C.A., Brinkmann V. et al. A potential role for human herpesvirus type 6 in nervous system disease // *J. Neuroimmunol.* — 1994. — V. 49. — P. 213–214.
17. Knox K.K., Brewer J.H., Henry J.M. et al. Human Herpesvirus Six and Multiple Sclerosis // *Clinical Infectious Diseases.* — 2000.
18. Yoshikawa T., Suzuki K., Ohashi M., Suga S. Guillain-Barre syndrome after exanthem subitum // *Pediatr Infect Dis J.* — 2002. — V. 21, № 6. — P. 569–570.
19. Merelli E., Sola P., Faglioni P. Newest human herpesvirus (HHV-6) in the Guillain-Barre syndrome and other neurological diseases // *Acta Neurol. Scand.* — 1992. — V. 85, № 5. — P. 334–336.
20. Albright A.V., Lavi E., Black J.B. et al. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia // *J. Neurovirol.* — 1998. — V. 4. — P. 486–494.
21. Goldstein M.A., Harden C.L. Managing epilepsy and co-existing disorders. — Boston: Butterworth-Heinemann, 2002. — P. 83–133.
22. Lusso P., Gallo R.C. HHV-6 and CMV pneumonitis in immunocompromised patients // *Lancet.* — 1994. — V. 343. — P. 1647–1648.
23. Soldan S.S., Berti R., Salem N. et al. Association of human herpesvirus-6 (HHV-6) with multiple sclerosis: Increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA // *Nature Med.* — 1997. — V. 3, № 6. — P. 390–396.
24. Pruksananonda P., Hall C.B., Insel R.A. et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — V. 326. — P. 1445–1450.
25. Черноусов А.Д., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса 4, 5 и 6 типов // *Детские инфекции.* — 2005. — № 3.
26. Yoshikawa T., Suga S. Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthema subitum and meningoencephalitis // *Pediatrics.* — 1992. — V. 89. — P. 888–890.
27. Denes E., Magy L., Pradeau K. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient // *Emer. Inf. Dis.* — 2004. — V. 33, № 12. — P. 942–944.
28. Russler S.K., Tapper M.A., Carrigan D.R. Susceptibility of human herpesvirus 6 to acyclovir and ganciclovir // *Lancet.* — 1989. — V. 2. — P. 382.
29. Mookerjee B.P., Vogelsang G. Human herpes virus 6 encephalitis after bone marrow transplantation: successful treatment with ganciclovir // *Bone Marrow Transpl.* — 1997. — V. 20. — P. 905–906.

Обзор зарубежной прессы

ВЛИЯНИЕ ЧРЕЗМЕРНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ СОЕВЫХ ПРОДУКТОВ НА СОСТОЯНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Учёные из Национального экологического института и Университета Сиракузы (Греция) исследовали влияние различных доз генистеина — основного компонента сои — на развитие яичников у мышей. Генистеин — фитостероид, близкий по строению к женским половым гормонам (эстрогенам), содержится в соевых продуктах и пищевых добавках, а также молочных смесях для детей первого года жизни. У мышат, вскармливаемых смесями на основе сои (в дозе 6 мг/кг), с наступлением половозрелости в 65% случаев выявляли снижение фертильности из-за аномалий развития яичников. Мыши, получавшие после рождения более высокие дозы генистеина, были бесплодны. Безусловно, результаты этих экспериментов нельзя напрямую экстраполировать на человека, однако судя по некоторым данным, генистеин может аналогичным образом влиять на фертильность женщин, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Lukanopulus A., Biology of reproduction, 2006, № 3.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНА MIC 1 В КРОВИ И РИСК САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сотрудники Университета в Сиднее (Австралия) изучили 100 случаев самопроизвольного прерывания беременности у здоровых женщин. При биохимическом анализе крови у них выявлена высокая концентрация цитокина MIC 1, значимо отличающаяся от таковой у женщин с благополучной беременностью. Цитокин MIC 1 образуется в плаценте и вместе с другими веществами регулирует иммунную реактивность беременной против тканей плода. Вероятно, высокая концентрация MIC 1 способствует отторжению плода уже на ранних сроках беременности. Не исключено, что в дальнейшем удастся не только оценивать риск выкидыша по концентрации MIC 1 в крови, но и разработать специфические препараты для профилактики прерывания беременности, вызванного высокой концентрацией этого цитокина.

Monacsh L. et al. The Lancet, 2006, № 4, 123 p.

В.К. Таточенко, Г.А. Самсыгина, А.И. Синопальников, В.Ф. Учайкин

Пневмония

НАСТОЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫМ ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ РАЗРАБОТАНЫ СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ 2004 ПО АВГУСТ 2005 ГГ. И НОСЯТ РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВКЛЮЧАЮТ АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ И ПОЗВОЛЯЮТ ВРАЧУ БЫСТРО ПРИНИМАТЬ ОБОСНОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ. ОНИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПОВСЕДНЕВНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ), ПРЕПЯТСТВУЮТ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЙ О НЕОБОСНОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И, ТАКИМ ОБРАЗОМ, СПОСОБСТВУЮТ ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. КРОМЕ ТОГО, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СТАНОВЯТСЯ ОСНОВОПОЛАГАЮЩИМ ДОКУМЕНТОМ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРОГО СТРОИТСЯ СИСТЕМА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.

В отечественной педиатрии пневмонию определяют как острое инфекционное заболевание лёгочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме [1]. Наличие рентгенологических признаков — «золотой стандарт» диагностики, поскольку позволяет не относить к пневмониям вирусные поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхолит), при которых антибактериальное лечение не нужно.

В зарубежной литературе в качестве критерия пневмонии часто принимают наличие мелкопузырчатых влажных хрипов, в т.ч. в отсутствие очага или инфильтрата на рентгенограмме [2]. При этом диагноз пневмонии (вирусной) отождествляют с бронхолитом, имеющим более благоприятный прогноз и не требующим антибактериального лечения. Тем не менее во многих работах, например при изучении эффективности вакцин, учитывают только «рентгеноположительные» пневмонии [3, 6, 26].

В МКБ-10 из рубрики «пневмония» исключены как поражения лёгких, обусловленные физическими и химическими факторами, так и имеющие аллергический и сосудистый генез.

МКБ-10: J13 Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*; **J14** Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* [палочкой Афанасьева–Пфейффера]; **J15** Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках; **J17.0*** Пневмония при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Аббревиатуры: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболёваемость

Различия в критериях диагностики пневмонии влияют и на показатели заболеваемости. Заболеваемость внебольничной пневмонией в Российской Федерации, согласно исследованиям, проведённым с должным рентгенологическим контролем, составляет 4–17 на 1000 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет [4]. Зарубежные источники при использовании более широких критериев приводят показатели на порядок выше — 20–80 на 1000 детей [5], чем для пневмоний с рентгенологическим подтверждением — 4,3 [3] и 5,0–9,7 [6] на 1000 детей. Максимальная заболеваемость пневмонией приходится на ранний возраст, сокращаясь в 2–3 раза у подростков; в периоды эпидемий гриппа заболеваемость повышается.

Доля пневмоний в общей массе острых респираторных заболеваний составляет 1,8% у детей до 1 года, 1% в возрасте 1–9 лет и 0,4% — у более старших [4].

Пневмонии новорождённых часто наблюдают в развивающихся странах, в развитых странах у доношенных забо-

леваемость составляет 1%, у недоношенных может достигать 10% [16].

Частота внутрибольничных пневмоний зависит от контингента госпитализированных, условий госпитализации и ряда других факторов.

Роль преморбидных факторов

Среди больных пневмонией детей преобладают мальчики (1,25–2:1 [18]), по крайней мере в первые годы жизни. Недоношенные дети в 4 раза чаще заболевают бронхолитом и в 11 раз — пневмонией [4]. Рахит и гипотрофия в настоящее время не играют заметной роли как предрасполагающие факторы, существенно выше роль хронических состояний — нервно-мышечной патологии, привычной аспирации пищи, иммунодефицитов, муковисцидоза, бронхолёгочной дисплазии. Особенно высок риск пневмонии при врождённых пороках сердца, особенно с перегрузкой малого круга кровообращения.

Повышают заболеваемость пневмонией низкий социально-экономический уровень, плохие жилищные условия; наличие старшего ребёнка в семье, особенно посещающего детское учреждение. Промышленное загрязнение атмосферного воздуха обычно ассоциируют с повышенной заболеваемостью пневмонией, однако при этом сложно исключить влияние комплекса факторов.

Смертность и летальность

Показатели смертности зависят от критериев установления роли пневмонии в танатогенезе. Из всех детей с выявленной на аутопсии пневмонией она выступала как основная причина смерти в 9–23% случаев, в 23–33% она являлась конкурирующей причиной смерти у детей с другой тяжёлой патологией; в 50–60% пневмония — сопутствующее (или терминальное) заболевание, не имевшее значения в танатогенезе [4, 22]. Смертность от пневмонии (основная и конкурирующая причины) детей 1-го года жизни в Москве в 1984–1986 гг. составила 42 на 100 000 новорождённых (1,9% от показателя младенческой смертности), причём у половины умерших имела место внутрибольничная пневмония [23].

При своевременном лечении внебольничные пневмонии практически не приводят к летальному исходу. Летальность при внутрибольничных пневмониях достигает 5–10% [4].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика пневмоний предусматривает, прежде всего, предупреждение ОРВИ и особенно гриппа, на фоне которых развивается большинство бактериальных пневмоний. Обязательная вакцинация предусмотрена в отношении туберкулёза^А, коклюша^А, кори^А, которые нередко являются причиной развития воспалительных изменений в лёгких.

Вакцинация против гриппа^a включена в Календарь иммунопрофилактики по эпидемическим показателям, в соответствии с которым прививкам подлежат дети:

- страдающие хроническими соматическими заболеваниями;
- часто болеющие ОРВИ дети дошкольного возраста;
- школьники.

Вакцинация против гриппа снижает не только заболеваемость гриппом, но и смертность, в первую очередь от гриппа и пневмонии^c [24]; отмечают также и снижение заболеваемости ОРВИ как среди взрослых, так и детей^c [25]. У детей рекомендуют применять расщеплённые или субъединичные вакцины, начинать вакцинацию следует осенью, в первый год вакцинации детей прививают дважды.

Применение вакцины против инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b (в Российской Федерации зарегистрирована вакцина Акт-Хиб), у детей первых месяцев жизни сокращает на 80% заболеваемость тяжёлой пневмонией данной этиологии^c [26] и на 22–26% заболеваемость всеми тяжёлыми пневмониями^c [6]. В Российской Федерации эта прививка в Национальный календарь не включена, вакцинация возможна на добровольных началах.

Полисахаридная пневмококковая вакцина (в Российской Федерации зарегистрирована вакцина Пневмо-23) иммуногенна лишь у детей старше 2 лет; у взрослых её эффективность^a составляет 83% в отношении «вакцинных» серотипов, 74% — всех серотипов пневмококка [47], у детей — 94% в отношении инвазивных форм пневмококковой инфекции^c [47, 48]. Применение этой вакцины рекомендуют детям из группы риска тяжёлого течения пневмококковой инфекции:

- с врождённой аспленией или удалённой селезёнкой;
- с нейтропенией;
- с дефицитом компонентов комплемента;
- страдающим хронической ликвореей.

Конъюгированные пневмококковые вакцины иммуногенны у детей с первых месяцев жизни, применение 7-валентной вакцины снизило на 80–90% частоту бактериальных пневмококковых заболеваний, включая пневмонию^c [3]. Эти вакцины в Российской Федерации не зарегистрированы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно российскому консенсусу [1], по условиям инфицирования пневмонии делят на внебольничные (домашние) и внутрибольничные (госпитальные), а у новорождённых — на внутриутробные (врождённые) и приобретённые (постнатальные); последние также могут быть вне- и внутрибольничными. Пневмонии у детей, находящихся на ИВЛ, делят на ранние (первые 72 ч ИВЛ) и поздние (4 сут и более на ИВЛ). Выделяют также пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Под внебольничными понимают пневмонии, возникшие у ребёнка в обычных условиях его жизни, под внутрибольничными — пневмонии, развившиеся через 72 ч пребывания ребёнка в стационаре или в течение 72 ч после выписки оттуда. К внутриутробным относят пневмонии, развившиеся в первые 72 ч жизни ребёнка.

Этиологический диагноз (окончательный, где возможно, или предположительный) существенно облегчает выбор терапии. По клинико-рентгенологическим данным выделяют очаговую, очагово-сливную, долевою (крупозную), сегментарную, интерстициальную пневмонии.

Выделяют нетяжёлые и тяжёлые пневмонии, тяжесть обуславливают лёгочно-сердечная недостаточность и токсикоз, а также наличие осложнений. Основными осложнениями являются плеврит (синпневмонический и метапневмонический), лёгочная деструкция (абсцесс, буллы, пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический шок.

При адекватном лечении большинство неосложнённых пневмоний разрешаются за 2–4 нед, осложнённых — за

1–2 мес. Затяжное течение диагностируют в случаях отсутствия обратной динамики процесса (обычно сегментарного) в сроки от 1,5 до 6 мес.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиологический спектр пневмоний зависит от критериев её диагностики. Данные о преобладании вирусов в этиологии пневмоний справедливы при расширенных критериях диагностики [7]. Ведущую роль вирусов в этиологии бронхоиолитов, не сопровождающихся инфильтратами или очагами в лёгких, доказывает их успешное лечение без антибиотиков [8]. Среди поражений лёгких, сопровождающихся очаговыми или инфильтративными изменениями, 77–83% обусловлены бактериальными возбудителями [9, 14].

Приводимые ниже данные о бактериальной этиологии пневмоний вполне сопоставимы, хотя и были получены разными методами выявления возбудителя: в пунктатах лёгкого [11], в плевральном экссудате [12, 13], обнаружением АТ к хламидиям и микоплазме, пневмококковых иммунных комплексов [5, 7, 14, 15].

Пневмонии, развившиеся в больнице или у детей, получавших до этого (за 4–6 нед) антибиотики, по этиологии отличаются от внебольничных пневмоний.

♦ **Пневмонии новорождённых.** Внутриутробные пневмонии в развитых странах чаще вызываются стрептококками группы В [17], реже — другие возбудители (кишечная палочка, *Klebsiella pneumoniae*, золотистый и эпидермальный стафилококки), а при антенатальном инфицировании — стрептококки групп G и D, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*. Аналогичная этиологическая структура характерна для ранних пневмоний, ассоциированных с ИВЛ. Поздние ассоциированные с ИВЛ пневмонии чаще обусловлены *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, эпидермальным и золотистым стафилококками, в т.ч. метициллинрезистентными, нередко в ассоциации с грибами рода *Candida*, микоплазмами и *Chlamidia trachomatis*.

♦ **Внебольничные пневмонии у детей первых 6 мес жизни** можно разделить на две группы, отличающиеся по клиническим проявлениям и этиологии: типичные пневмонии — фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне фебрильной лихорадки, и атипичные — с преимущественно диффузными изменениями в лёгких, протекающие при незначительно повышенной или нормальной температуре тела.

- Типичные пневмонии чаще всего развиваются у детей с привычной аспирацией пищи (с рефлюксом и/или дисфагией), а также как первая манифестация муковисцидоза, иммунных дефектов [4]. Основные возбудители — кишечная палочка и другая грамотрицательная кишечная флора, стафилококки, редко *Moraxella catarrhalis*. Реже возбудителями являются пневмококки и *H. influenzae*, обычно у детей, имеющих контакт с больным ОРВИ (обычно другим ребёнком в семье).

- Возбудителем атипичных пневмоний чаще всего является *Chlamidia trachomatis*, инфицирующая ребёнка при родах, значительно реже — *Pneumocystis carinii* (у недоношенных, а также ВИЧ-инфицированных); этиологическую роль *M. hominis* и *U. urealyticum* признают не все.

- ♦ **Внебольничные пневмонии у детей 6 мес — 5 лет** чаще всего (70–88%) вызывает *S. pneumoniae* [12–16], из пунктатов лёгких пневмококк часто высевает вместе с бескапсульной *H. influenzae* [11]. *H. influenzae* типа b выявляют реже (до 10%), он обуславливает вместе с пневмококком большинство случаев пневмоний, осложнённых лёгочной деструкцией и плевритом. Стафилококки выделяют редко. «Атипичные» пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдают у 15%, а вызванные *Chlamidia pneumoniae* — у 3–7% [15, 16]. Из вирусов в этом возрасте чаще всего выявляют респираторно-синци-

тиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, рино- и аденовирусы (типа 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 и 35) [18, 19], часто вместе с бактериальными возбудителями [4, 19]. При смешанной вирусно-бактериальной инфекции вирус, очевидно, выступает как фактор, способствующий инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой.

♦ **Внебольничные пневмонии у детей 7–15 лет.** Типичные (пневмококковые) пневмонии составляют 35–40% всех случаев, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, — 23–44% и 15–30% соответственно [14, 15]. *H. influenzae* типа b практически не выявляют, в редких случаях пневмонию вызывает пиогенный стрептококк, распространяющийся лимфогенно из очага в миндалинах.

♦ **Внутрибольничные пневмонии** отличаются от внебольничных спектром возбудителей и их резистентностью к антибиотикам, обуславливающей большую тяжесть и частоту осложнений, что и определяет высокую летальность. В их этиологии играет роль как больничная флора (часто резистентная к антибиотикам), так и аутофлора больного, резистентность которой во многом зависит от предшествующего антибактериального лечения. Характер микрофлоры зависит от профиля стационара и эпидемиологического режима. В качестве больничных возбудителей в педиатрических стационарах чаще других выступают кишечная палочка, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, цитробактеры, эпидермальный или золотистый стафилококк, в т.ч. метициллинрезистентные. Инфицирование нередко происходит при манипуляциях (катетеризация, бронхоскопия, торакоцентез).

♦ **Пневмония, развившаяся в первые 72 ч ИВЛ,** при её начале вскоре после поступления, обычно обусловлена аутофлорой — пневмококком, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*. Начиная с 4-х суток ИВЛ происходит их смена на *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *S. aureus*. Если ИВЛ начата с 3–5-го дня пребывания больного в стационаре, более вероятна внутрибольничная флора.

♦ **Пневмония у больных с иммунодефицитами.** При недостаточности гуморального звена иммунитета пневмонию вызывают пневмококки, стафилококки, энтеробактерии. У детей с первичными клеточными иммунодефицитами, ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, а также при длительной терапии ГК пневмонии чаще обусловлены *P. carinii* и грибами *Candida*, реже цитомегаловирусом, *M. aviumintracellulare* и грибами. У больных острым лейкозом и лимфомами на фоне нейтропении пневмонию вызывают как бактерии, так и вирусы и грибы. При «терапии сопровождения» противогрибковыми препаратами, котримоксазолом и ацикловиром кандиды, вирусы герпеса и пневмоцисты играют небольшую роль в этиологии пневмонии. При трансплантации солидных органов (почки, сердце) пневмонии часто вызывает цитомегаловирус, после трансплантации красного костного мозга на фоне нейтропении — стафилококки и *P. aeruginosa*, на фоне иммунодепрессии — цитомегаловирус, аденовирусы, вирусы герпеса, часто в сочетании с *P. carinii* и грибами, в более поздней стадии — пневмококком и *H. influenzae*.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам. Циркулирующие в Российской Федерации штаммы пневмококка в 95% случаев чувствительны к пенициллинам, а штаммы *H. influenzae* почти в 100% чувствительны к амоксициллину, это позволяет использовать лактамы как стартовые препараты при внебольничных пневмониях. Пневмококки в Российской Федерации сохраняют чувствительность к макролидам, тем не менее в Центральном и Северо-Западном административных округах до 12% штаммов устойчивы к эритромицину и 8–14% — к азитромицину (фенотип M — 41,7%, MLS — 33%) [21]. *H. influenzae* утратили чувствительность к эритромицину и другим макролидам, за исключением азитромицина. Сохраняется

чувствительность внебольничных штаммов стафилококков к оксациллину, защищённым пенициллинам (амоксициллин+клавулановая кислота и др.), линкомицину, цефазолину, макролидам, рифамицину и аминогликозидам. При внутрибольничных пневмониях необходимо определение чувствительности флоры, выделенной из стерильных сред или, по крайней мере, из дыхательных путей.

ДИАГНОСТИКА

Клинические симптомы пневмонии — лихорадка, одышка, кашель, хрипы в лёгких — малоспецифичны, т.к. наблюдаются и при ОРВИ. Хотя наличие лихорадки не обязательно говорит в пользу пневмонии, её отсутствие исключает пневмонию^в (у ребёнка старше 6 мес).

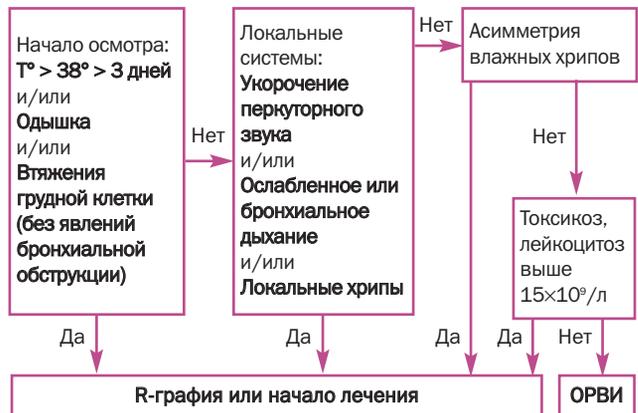
«Классические» физикальные симптомы — укорочение перкуторного звука, ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые хрипы в конце выдоха над участком лёгких — возникают лишь у 50–70% детей с пневмонией, их отсутствие не исключает пневмонии. Согласно исследованиям, проведённым ВОЗ^в, наиболее характерны для пневмонии температура тела более 38°C в течение 3 сут и более, одышка (ЧДД более 60 в минуту у детей до 3 мес; более 50 в минуту — от 3 мес до 1 года; более 40 в минуту — от 1 года до 5 лет) и втяжение уступчивых мест грудной клетки [11]. Наличие бронхиальной обструкции (свистящего дыхания) с высокой вероятностью исключает типичную внебольничную пневмонию^в и возможно лишь при атипичных формах и внутрибольничном заражении [27, 50].

В отличие от типичных пневмоний, протекающих без клинических и физикальных признаков бронхита, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, часто сопровождаются распространённым бронхитом с обилием мелкопузырчатых хрипов, часто асимметричных, что имеет диагностическое значение^с [4]. Пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, мало отличаются от типичных пневмоний, отмечают лишь постепенное начало, сопровождающий пневмонии фарингит, а также осиплость голоса и синусит [28, 29].

Алгоритм, рассмотренный на рис., позволяет провести отбор детей с признаками ОРВИ, нуждающихся в рентгенологическом исследовании и/или лечении пневмонии (чувствительность и специфичность около 95%)^с [30].

У новорождённых, особенно недоношенных, за счёт апноэ или брадипноэ ЧДД может быть повышена незначительно, диагностическое значение имеют нарушения ритма дыхания, ригидность грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Пневмония у них может протекать с гипотермией. Атипичные пневмонии у детей первых месяцев жизни, вызванные *Chlamidia trachomatis*, протекают при нормальной или субфебрильной температуре тела, сопровождаются нарастающей одышкой и, во многих случаях, характерным кашлем по типу «стакката».

Рис. Алгоритм клинической диагностики пневмонии



Одышка при невысокой температуре тела является ведущим симптомом и при пневмоцистной пневмонии.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенография органов грудной клетки позволяет подтвердить клинический диагноз и уточнить форму пневмонии. Обычно достаточно рентгенограммы в прямой проекции. Для пневмонии не характерны наблюдаемые у 70% детей с ОРВИ усиление лёгочного или бронхососудистого рисунка, вздутие лёгкого, усиление тени корней лёгких, линейные тени небольших ателектазов в отсутствие очаговых или инфильтративных изменений.

Хотя по виду пневмонической тени трудно судить о её этиологии^в [31], это помогает в выборе эмпирической терапии.

- ◆ Гомогенные тени с достаточно чёткими границами (полисегментарные, долевые, очаговые) характерны для типичных бактериальных пневмоний, в т.ч. пневмококковой [9], неомогенные, без чётких границ, часто неинтенсивные — для вызванных микоплазмой.

- ◆ Диссемированные изменения у детей грудного возраста говорят в пользу хламидиоза (мелкоочаговые тени) или пневмоцистоза (мягкие облаковидные тени).

- ◆ Очагово-сливные, плотные, с выбухающей границей тени характерны для пневмоний, осложняющихся деструкцией.

- ◆ Уменьшенные в объёме гомогенные сегментарные тени с вогнутой границей свидетельствуют о наличии ателектатического компонента с тенденцией к затяжному течению.

- ◆ Небольшие неомогенные прикорневые затенения часто наблюдаются при ОРВИ, многие исследователи рассматривают их как вирусные пневмонии.

Рентгеновский контроль показан при массивных и осложнённых пневмониях, а также при отсутствии эффекта от лечения (см. ниже). При неосложнённых пневмониях в случаях полного эффекта от лечения повторная рентгенограмма показана не ранее чем через 3–4 нед, так как рассасывание инфильтрата происходит в течение этого срока^в [42]. Применение УЗИ для контроля за течением плеврита позволяет уменьшить лучевую нагрузку.

Эндоскопическая диагностика (бронхоскопия) оправдана лишь при подозрении на инородное тело или туберкулёз бронха.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейтрофильный лейкоцитоз более $12-15 \times 10^9/\text{л}$ характерен для кокковых пневмоний, его степень коррелирует с риском деструкции (нагноения). Высокий лейкоцитоз ($30-40 \times 10^9/\text{л}$ и выше) наблюдают при хламидийной пневмонии у детей первых месяцев жизни. Однако отсутствие гематологических сдвигов не позволяет исключить пневмонию^в, поскольку это наблюдают у половины больных пневмонией (вызванных микоплазмой, вирусами, *H. influenzae*) [4, 41, 45].

Хотя СОЭ, концентрация СРБ и других белков острой фазы при пневмонии (особенно пневмококковой) повышаются^в, проведение этих исследований в рутинном порядке не рекомендуют [32].

Этиологический диагноз пневмоний сложен, обнаружение бактериального агента в материале из верхних дыхательных путей не обязательно свидетельствует о том, что он является возбудителем пневмонии. Микроскопия мокроты или осадка плеврального экссудата в некоторых случаях позволяет получить указание на вероятного возбудителя. Посевы крови дают положительный результат всего в 10–20%, более часто (до 40%) у детей с пневмонией, осложнённой плевритом^в [7, 8]. Достоверными методами исследования являются выделение возбудителя или обнаружение его Аг (методами латекс-агглютинации, встречного иммуноэлектрофореза, ИФА, ПЦР) из других внутренних

сред (плевральный экссудат, пунктат лёгкого). Однако некоторые из этих методов настолько чувствительны, что могут идентифицировать следы пневмотропных микроорганизмов, вегетирующих в дыхательных путях.

- ◆ Посевы аспирата из трахеи полуколичественным методом дают хорошее совпадение с высевом из стерильных сред для пневмококков, но не для гемофильной палочки и стафилококка^с [8].

- ◆ Выделение вируса или атипичных патогенов из дыхательных путей свидетельствует о наличии соответствующей инфекции (или носительстве), однако не обязательно говорит о её роли в развитии пневмонии.

- ◆ Нарастание титров АТ к пневмотропным микроорганизмам не имеет диагностического значения, так как часто имеет место при любой этиологии заболевания как проявление феномена поликлональной активации иммунной системы [50]. Для подтверждения диагноза пневмонии атипичной этиологии имеет значение выявление АТ класса IgM, однако оно может наблюдаться поздно, на 2–3-й неделе болезни [7].

В повседневной практике методы этиологической диагностики рекомендуют использовать только в рефрактерных к лечению случаях, а также при внутрибольничной инфекции.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

Внутрилёгочные деструктивные процессы

Внутрилёгочные деструктивные процессы — нагноения с образованием булл или абсцессов — возникают на месте клеточных инфильтратов в лёгких, вызываемых некоторыми серотипами пневмококка, стафилококками, *H. influenzae* типа b, гемолитическим стрептококком, клебсиеллами, синегнойной палочкой. Клеточный инфильтрат развивается в первые дни болезни, так что применение антибиотиков часто не оказывает влияния на ход событий. Лёгочные нагноения сопровождаются стойкой лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом до момента опорожнения гнойника, которое происходит либо в бронх (сопровождаясь усилением кашля), либо в полость плевры, вызывая пиопневмоторакс.

Плевральные осложнения

Пневмония часто сопровождается синпневмоническим (парапневмоническим) плевритом, возникающим одновременно с пневмонией. Метапневмонический плеврит возникает на фоне обратного развития пневмонии под влиянием лечения.

Синпневмонический плеврит может возникнуть при пневмониях, вызванных практически любыми бактериями: при внебольничном инфицировании — пневмококком, реже *H. influenzae* типа b, при внутрибольничном — стафилококком, псевдомонадами, реже — анаэробами (пептострептококки, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, обычно в сочетании со стафилококком и гемолитическим стрептококком). Редко наблюдают микоплазменные и аденовирусные плевриты. Выпот может определяться лишь в костно-диафрагмальном синусе, но может занимать и всю полость плевральной полости, реже бывает двусторонним. Для гнойного экссудата характерен низкий pH (7,0–7,3), цитоз выше 5000 лейкоцитов (обычно полинуклеаров), для фибринозно-гнойного — pH выше 7,3, цитоз 3000–5000 в 1 мкл. При пневмококковом плеврите экссудат не густой, обычно с хлопьями фибрина. Вызванный *H. influenzae* типа b плеврит имеет характер геморрагического, при стафилококковом — гной сливкообразный, при псевдомонадном — сине-зеленого цвета. Анаэробный процесс легко заподозрить по гнилостному запаху экссудата.

При адекватном антибактериальном лечении экссудат теряет гнойный характер, обратное развитие плеврита идет параллельно разрешению пневмонии, но полное рассасывание

сывание часто задерживается до 3–4 нед и более. При неадекватной терапии серозно-фибринозный выпот может стать гнойным, увеличиваясь в объёме.

Метапневмонический плеврит возникает обычно при пневмококковой, реже — при гемофильной инфекции. Серозно-фибринозный экссудат появляется на фоне обратного развития пневмонии после 1–2 дней нормальной или субфебрильной температуры тела. У больного с синпневмоническим плевритом при этом выявляют нарастание объёма экссудата при утрате им гнойного характера: при повторной пункции получают прозрачную жидкость (иногда с хлопьями фибрина) с цитозом менее 1000 в 1 мкл. Метапневмонический плеврит часто развивается параллельно деструктивным изменениям в лёгочной ткани.

В развитии метапневмонического плеврита основная роль принадлежит иммунопатологическим процессам: при избытке Ag на фоне распада микробных клеток образуются иммунные комплексы в полости плевры, являющейся шоковым органом [4].

Для метапневмонического плеврита характерна высокая лихорадка (39,5–40°C), выраженное нарушение общего состояния, полный отказ от еды. Продолжительность лихорадки в среднем 7 дней (от 5 до 10 дней), антибактериальная терапия не оказывает на неё влияние («безмикробная лихорадка»). При рентгенографии определяют обильный выпот, отложение фибрина обуславливает вертикальную границу по рёберному краю. При ЭхоКГ и на ЭКГ у отдельных детей выявляют признаки выпота в полости перикарда. При развитии метапневмонического плеврита лейкоцитоз обычно снижается, тогда как СОЭ повышается, часто до 50–60 мм/ч, сохраняясь иногда в течение 3–4 нед. Удаление экссудата в первые дни приводит к его повторному накоплению; с 3–4-го дня получить экссудат часто не удаётся из-за выпавшего в осадок фибрина. В этом периоде усиливается деформация грудной клетки. Рассасывается фибрин медленно, обычно за 6–8 нед из-за низкой фибринолитической активности крови, что типично для этой формы плеврита.

Пиопневмоторакс

Пиопневмоторакс — результат прорыва лёгочного абсцесса или буллы в полость плевры с накоплением гнойного экссудата и воздушной полостью над ним. При наличии клапанного механизма увеличение количества воздуха в плевральной полости приводит к смещению средостения. Пиопневмоторакс обычно развивается остро — возникает выраженный болевой синдром, диспноэ, дыхательная недостаточность. При напряжённом пневмотораксе необходима срочная декомпрессия. Иногда пневмоторакс развивается малозаметно, опорожнение абсцесса приводит к временному снижению температуры тела и улучшению общего состояния; однако через 1–2 дня состояние вновь ухудшается из-за вовлечения в воспалительный процесс плевры.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При характерной клинической и рентгенологической картине вопрос о дифференциальной диагностике возникает при отсутствии ожидаемого ответа на лечение и торпидном течении. В этих случаях следует исключить туберкулёз, «старое» инородное тело бронха, аллергический альвеолит, лёгочный гемосидероз, а также хроническое заболевание (муковисцидоз, порок развития бронха и т.д.).

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Госпитализация показана детям:

- первого полугодия жизни;
- всех возрастов с осложнённой пневмонией;

- имеющих признаки гипоксии, выраженной дегидратации;
- с тяжёлой преморбидной патологией;
- не имеющим условий для лечения на дому;
- при отсутствии эффекта через 36–48 ч стартовой амбулаторной терапии.

Режим и диета

Режим больного пневмонией постельный с расширением после нормализации температуры тела. Проветривание помещения обязательно, холодный воздух способствует углублению и урежению дыхания. При быстром эффекте лечения перевод на общий режим и прогулки допустимы с 6–10-го дня болезни, возобновление закаливания — через 2–3 нед после нормализации температуры [39]. Тяжёлые физические нагрузки (спорт) допустимы через 6 нед при нетяжёлой и 12 нед после осложнённой пневмонии (после восстановления функционального лёгочного кровотока [39]). Сниженный в первые дни аппетит быстро восстанавливается, что делает излишним диету и назначение витаминов.

Этиотропная терапия

Приводимые ниже рекомендации по эмпирическому выбору стартовых препаратов отражают как отечественный консенсус [10, 33], так и установки зарубежных медицинских сообществ.

Антибактериальную терапию при установленном диагнозе пневмонии или при тяжёлом состоянии больного с подозрением на пневмонию начинают незамедлительно. Показанием к замене ЛС является отсутствие клинического эффекта в течение 36–48 ч при нетяжёлой и 72 ч при тяжёлой пневмонии, а также развитие нежелательных побочных эффектов^а.

Критерии эффективности лечения:

- ◆ Полный эффект: снижение температуры тела менее 38°C через 24–48 ч при неосложнённой и через 72 ч при осложнённой пневмонии на фоне улучшения состояния и аппетита, уменьшения одышки. В эти сроки изменения в лёгких не нарастают или уменьшаются.
- ◆ Частичный эффект: сохранение температуры тела более 38°C после указанных выше сроков при снижении степени токсикоза, одышки, улучшении аппетита в отсутствие отрицательной рентгенологической динамики. Наблюдают обычно при деструктивных пневмониях и/или при метапневмоническом плеврите. Смены антибиотика не нужно.
- ◆ Отсутствие эффекта: сохранение температуры тела более 38°C при ухудшении состояния и/или нарастании изменений в лёгких или плевральной полости (увеличение объёма выпота и его цитоза). При хламидиозе и пневмоцистозе — нарастание одышки и гипоксемии. Необходима смена антибиотика. При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта продолжительность терапии составляет 4–6 дней, при тяжёлых и осложнённых формах лечение проводят 7–10 дней и более. Лечение продолжают, по крайней мере, 2 дня после наступления эффекта. У лиц с иммунодефицитом длительность терапии составляет не менее 3 нед, при протозойной и грибковой пневмониях — более длительно.

ПНЕВМОНИИ НОВОРОЖДЁННЫХ

Лечение проводят в стационаре, ЛС вводят преимущественно парентерально (табл. 2). При внутриутробных пневмониях препараты выбора — ампициллин (100–150 мг/кг в сут с интервалом 12 ч) в сочетании с аминогликозидами [34], ампициллин можно заменить на защищённый пенициллин. Цефалоспорины III поколения активны в отношении грамотрицательной флоры (но не листерий), поэтому их используют при энтеробактериальной пневмонии (вместе с аминогликозидами). При микоплазмозе используют макролиды, при сифилисе — бензилпенициллин.

Таблица 1. Антибиотики при пневмонии новорождённых

Форма пневмонии	Этиология	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Врождённая Ранняя ассоциированная с ИВЛ (1–3 сут жизни)	Стрептококк группы В, реже стрептококки групп С и D, <i>K. pneumoniae</i> , листерии, стафилококки	Амоксициллин или Амоксициллин + клавулановая кислота + аминогликозид	Цефотаксим + аминогликозид Макролиды
	Бледная спирохета	Бензилпенициллин	Бензатина бензилпенициллин
Поздняя, ассоциированная с ИВЛ	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> , <i>K. pneumoniae</i> , стафилококки, <i>Candida</i>	Цефтазидим или цефоперазон + аминогликозид Тикарциллин + клавулановая кислота + тобрамицин	Карбопенемы, макролиды, флуконазол, ко-тримоксазол

Таблица 2. Дозировки антибиотиков у новорождённых, мг/кг в сут

Масса тела, г	< 1200		1200–2000		> 2000		
	Возраст, нед		0–4	0–1	> 1	0–1	> 1
Бензилпенициллин, тыс. ЕД; в/м, в/в			50	50	75	75	100
Ампициллин в/м, в/в			50	50	75	75	100
Оксациллин в/м, в/в			50	50	100	75	150
Цефазолин в/м, в/в			40	40	40	40	60
Цефуросим в/м, в/в			50	50	60	60	80
Цефотаксим в/м, в/в			100	100	150	100	150
Цефтриаксон в/м, в/в			50	50	50	50	75
Цефтазидим в/м, в/в			100	100	150	150	150
Цефоперазон в/м, в/в			50	100	150	100	150
Эритромицин перорально	Не применяют — повышает риск пилоростеноза ^в						
Клиндамицин в/м, в/в			10	10	15	15	20
Ванкомицин в/в			10–20	20–30	30–45	30	45
Амикацин в/м, в/в			7,5–10	10–15	15–20	20	30
Гентамицин в/м, в/в			2,5–3,5	3,5–5	3,5–5	5	7,5
Тобрамицин в/м, в/в			4–5	4–5	6–7,5	4–5	6–7,5
Нетилмицин в/м, в/в			2,5–3,5	5	7,5	5	7,5
Пиперациллин в/м, в/в			100	150	200	150	250
Тикарциллин+клавулановая кислота в/м, в/в			150	150	250	250	300
Имипенем+циластатин в/м, в/в			25	40	40	40	60
Метронидазол в/в, перорально			4	8	15	15	30
Флуконазол перорально, в/в			1–2	1–2	1–2	2	2–3

При внутрибольничных пневмониях, особенно поздних ассоциированных с ИВЛ, используют ванкомицин в сочетании с аминогликозидами при стафилококковой инфекции, цефалоспорины (цефтазидим, цефоперазон) в сочетании с тобрамицином — при синегнойной инфекции. При пневмоцистозе применяют ко-тримоксазол, при грибковых поражениях — флуконазол. При инфекции вирусом простого герпеса вводят внутривенно ацикловир в дозе 60 мг/кг в сут [35]. Лечение внебольничных пневмоний у новорождённых изложено в следующем разделе.

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ

Эмпирический выбор антибиотика при внебольничных пневмониях приведён в табл. 3, их дозировки — в табл. 4. При несложнённых пневмониях ЛС назначают перорально. Если терапия была начата с использованием парентеральных препаратов, по достижении эффекта следует перейти на пероральный приём (ступенчатый метод). Профилактическое назначение противогрибковых препаратов не оправдано.

♦ У детей первых 6 мес жизни при типичных формах используют препараты или их комбинации (чаще паренте-

ральные), действующие как на кишечную флору, так и на стафилококки, при атипичных — макролиды, при пневмоцистной этиологии — ко-тримоксазол.

♦ У детей старше 6 мес при нетяжёлых неосложнённых пневмониях амбулаторно назначают пероральные препараты. У детей до 5 лет препарат выбора — амоксициллин^а (50–100 мг/кг в сут в 2 приёма) [36], однако введение в/м в качестве первой дозы цефтриаксона (50 мг/кг), особенно у маленьких детей с рвотой, сокращает частоту госпитализации^с [37]. У старших детей препарат выбора — азитромицин или макролиды; хотя последние активны в отношении большинства штаммов пневмококка, при недостаточном эффекте возможна их комбинация с амоксициллином. Детям старше 12 лет возможно начинать лечение левофлоксацином или моксифлоксацином. Тяжёлые формы пневмоний лечат ступенчатым методом. У детей первых 5 лет с учётом возмозности гемофильной этиологии оправдано применение защищённых аминопеницилинов или цефалоспоринов II поколения, у более старших детей используют бензилпенициллин, ампициллин, цефазолин.

Таблица 3. Выбор стартового препарата при внебольничной пневмонии у детей

Возраст, форма	Этиология	Стартовый препарат	Замена при неэффективности
1–6 мес, типичная (фебрильная, с инфильтративной или очаговой тенью)	<i>E. coli</i> , другие энтеробактерии, стафилококк, реже пневмококк и <i>H. influenzae</i> типа b	Перорально: защищённый пенициллин В/в, в/м: ампициллин + оксациллин, защищённый пенициллин или цефазолин + аминогликозид	В/в, в/м: цефалоспорины II–III поколения, ванкомицин, карбопенемы
1–6 мес, атипичная (афебрильная с диффузными изменениями на рентгенограмме)	<i>Chlamidia trachomatis</i> , реже <i>P. carinii</i> , возможно <i>M. hominis</i> , <i>U. urealyticum</i>	Перорально: макролид	Перорально: ко-тримоксазол
6 мес–15 лет, типичная неосложнённая (гомогенная тень на рентгенограмме)	Пневмококк (+ <i>H. influenzae</i> бескапсульный)	Амоксициллин Азитромицин (при непереносимости лактамов)	Амоксициллин+клавулановая кислота, цефалоспорины I–II поколения, линкомицин
6 мес–15 лет, атипичная (негомогенная тень на рентгенограмме)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Азитромицин, макролид	Доксициклин (дети > 8 лет)
6 мес–15 лет осложнённая (плеврит, деструкция)	Пневмококк, <i>H. influenzae</i> типа b, редко стрептококк	В/м, в/в: ампициллин или цефазолин До 5 лет — цефуроксим, амоксициллин + клавулановая кислота	Цефалоспорины III поколения

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ

Выбор антибиотика проводят эмпирически, замену на альтернативный препарат проводят по результатам бактериологического исследования или эмпирически при первых признаках неэффективности — в течение 24–36 ч. Детям в педиатрических отделениях, не получавшим до заболевания антибиотики, лечение можно проводить так же, как и при внебольничной пневмонии.

Детям, получавшим антибиотики до болезни, их заменяют на препараты, потенциально активные в отношении флоры, устойчивой к ранее применявшемуся препарату: ванкомицин, амоксициллин+клавулановая кислота, цефтриаксон, цефтазидим, меропенем, тикарциллин+клавулановая кислота; их вводят внутривенно. По показаниям вводятся противогрибковые препараты (флуконазол, кетоконазол). В крайне тяжёлых случаях и у детей старше 12 лет при подозрении на энтеробактериальную, синегнойную и атипичную этиологию может быть использован ципрофлоксацин. При анаэробной инфекции используют клиндамицин, метронидазол.

АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИВЛ ПНЕВМОНИИ

При ассоциированных с ИВЛ ранних пневмониях (без предшествующей антибиотикотерапии) следует назначить защищённые пенициллины или цефалоспорины II поколения. Цефалоспорины III поколения, ванкомицин и аминогликозиды являются альтернативными препаратами. Если ребёнок получал терапию в течение 3–4 сут и более до ИВЛ, её надо учесть при выборе антибиотика, как при внутрибольничной пневмонии. При поздних ассоциированных с ИВЛ пневмониях назначают защищённые уреидопенициллины, противосинегнойные цефалоспорины с аминогликозидами, ванкомицин, карбопенемы.

ПНЕВМОНИИ У ЛИЦ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Эмпирически при бактериальной пневмонии используют цефалоспорины III поколения или ванкомицин в сочетании с аминогликозидами. При пневмоцистозе используют ко-тримоксазол (20 мг/кг в сут триметоприма), противогрибковые препараты, ацикловир при герпетической инфекции, при цитомегаловирусной инфекции — ганцикловир.

Патогенетическая и симптоматическая терапия

♦ Жаропонижающие при пневмонии не назначают, так как это может затруднить оценку эффективности лечения;

исключение — фебрильные судороги и метапневмонический плеврит.

♦ Гидратация должна быть адекватной, но задержка жидкости вследствие выброса антидиуретического гормона создаёт опасность гипергидратации, особенно при парентеральном введении жидкостей. Пероральная гидратация достаточна при неосложнённой и в большинстве случаев осложнённых пневмоний. К растворам для пероральной гидратации («Регидрон» и др.) добавляют воду, чай, соки и т.д. Объём жидкостей должен быть меньше полной суточной потребности, но не менее 700–1000 мл. Показания для проведения инфузионной терапии включают выраженный эксикоз, коллапс, нарушение микроциркуляции, угрозу развития ДВС-синдрома; объём инфузий не должен превышать 20–30 мл/кг в сут, его равномерно распределяют в течение суток, коллоидные растворы должны составлять 1/3 объёма. Введение щелочных растворов без определения КЩС допустимо лишь как экстренная мера при ДВС-синдроме и расстройствах микроциркуляции.

♦ Препараты железа в остром периоде не вводят, инфекционная анемия разрешается спонтанно на 3–4-й неделе болезни. Гемотрансфузии показаны только при острой кровопотере или крайне низкой концентрации гемоглобина (ниже 30–40 г/л).

♦ Эффективность гипериммунной плазмы и специфических иммуноглобулинов (стафилококкового, синегнойного и др.) сомнительна, особенно при адекватной антибактериальной терапии^с [41]. Введение плазмы оправдано только при гипопротейнемии. Иммуноглобулин для внутривенного введения показан при снижении концентрации иммуноглобулинов, септическом состоянии.

♦ Стимулирующие, общеукрепляющие, антигистаминные средства, иммуномодуляторы не улучшают исход пневмонии^с, существенно удорожая лечение и часто являясь причиной побочных реакций.

♦ Внутрилёгочные полости и абсцессы после опорожнения обычно излечиваются на фоне консервативного лечения. Введение ингибиторов протеаз (апротинин) может быть оправдано лишь в первые 3 дня болезни при угрозе деструкции, в более поздние сроки они не эффективны^с [45].

♦ Немедикаментозная терапия, включая методы удаления мокроты, в остром периоде пневмонии не играет существенной роли [38]. Физиотерапевтические электропроцедуры излишни, они лишь затягивают пребывание в стационаре и со-

здают угрозу суперинфекции в поликлинике. ЛФК, дыхательная гимнастика (в амбулаторных условиях) показана для ускорения рассасывания плевральных изменений.

Лечение плевритов

Выбор антибиотика при синпневмоническом плеврите проводят так же, как и при тяжёлой пневмонии, возможна коррекция по данным исследования экссудата.

Плевральная пункция важна для диагностики, внутривидеальное введение антибиотиков нецелесообразно, т.к. оно не влияет на течение плеврита, а системные антибиотики хорошо проникают в полость плевры. При небольшом накоплении экссудата и хорошем эффекте антибактериальной терапии достаточно 1–2 пункций.

Дренирование плевральной полости необходимо только при симптомах сдавления лёгкого и при быстром накоплении экссудата после 1–2 повторных пункций; прекращение экссудации и стойкая нормализация температуры тела позволяют удалить дренаж.

При метапневмоническом плеврите дренирование не показано, не требуется и замена антибиотика^с [41, 45], при снижении лейкоцитоза возможен переход на пероральный препарат (ступенчатый метод).

Назначение НПВП (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и др.) или ГК (преднизолон перорально 1 мг/кг в сут на 2–4 дня) ускоряет снижение температуры тела^с [4, 41, 45]. Введение в плевральную полость протеаз при массивном отложении фибрина и спаечном процессе пока не получило распространения из-за возможности пневмоторакса (фибринолизин [45]) и пирогенных реакций (стрептокиназа [46]). Рассасыванию фибрина способствует ЛФК.

Лечение ненапряжённого пиопневмоторакса консервативное^с [4], при наличии клапанного механизма или накоплении жидкости показан дренаж с подводным клапаном (по Бюлау), а при его неэффективности — с активной аспирацией (начальное давление 5–10 см вод. ст., затем — в зависимости от расправления лёгкого).

Выписка из стационара

Ранняя выписка из стационара (на 3–4-й день, сразу по достижении эффекта) позволяет избежать суперинфекции и быстрее вернуть ребёнка в привычную обстановку. Ранняя выписка возможна при наличии условий для продолжения лечения на дому, понимании родителями его необходимости и наличии возможности последующего наблюдения; сохранение повышенной СОЭ, хрипов в лёгких или остаточных рентгенологических изменений не препятствуют ранней выписке ребёнка [4].

Реабилитация

Большинство больных пневмонией в специальных реабилитационных мерах не нуждаются, долечивание детей с остаточными явлениями плеврита лучше проводить в санатории. Так называемая медикаментозная реабилитация (экстракт алоэ и прочие биостимуляторы и т.п.) не может быть обоснована, она недопустима.

ПРОГНОЗ

При несвоевременном и неправильном лечении пневмония может закончиться развитием сегментарного или долевого пневмосклероза и деформаций бронхов в зоне поражения, однако такие исходы в настоящее время сейчас наблюдают крайне редко, обычно у детей с хроническими болезнями лёгких (муковисцидоз, пороки развития и др.). Большинство пневмоний рассасывается бесследно, усиление и деформация лёгочного рисунка, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев, не требует ни уточняющих исследований (например, КТ), ни лечения.

КОДЕЛАК^{phs}

Избавит от кашля Позаботится о Вас



Комбинированный препарат
с лекарственными травами для
лечения кашля у детей и взрослых

☛ снижает интенсивность кашля

☛ улучшает отхождение мокроты

ООО «Фармстандарт» тел: (495) 970-00-30
ОАО «Фармстандарт-Лексредства» Р № 002419/01
ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» Р № 003177/01

Таблица 4. Дозировки антибиотиков и показания для лечения пневмонии у детей старше 1 мес

Антибиотик	Дозы и пути введения	Кратность введения в сутки	Показания (этиология пневмонии)
Бензилпенициллин	В/м и в/в (натриевая соль): 100–150 000 ЕД/кг в сут	2–4	Пневмококковая, стрептококковая (гр. А)
Оксациллин	В/м, в/в: 100–150 мг/кг в сут	2–4	Стафилококковая (не МРЗС)
Амоксициллин	Перорально: 50–100 мг/кг в сут	2–3	Спектр активности бензилпенициллина + пневмонии, вызванные грамотрицательными бактериями (<i>E. coli</i> и др.)
Ампициллин	В/в и в/м: 50–100 мг/кг в сут	2–4	
Амоксициллин + клавулановая кислота	Перорально: 40–90 мг/кг в сут амоксициллина В/в 90 мг/кг в сут	2 3	Пневмонии, в т.ч. внутрибольничные, вызванные резистентной к аминопенициллинам флорой, включая <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , стафилококк (не МРЗС), анаэробы. Лечение пневмонии у детей, в течение последних 2–3 месяцев получавших антибиотики
Ампициллин + сульбактам	В/м и в/в: 100 мг/кг в сут Перорально: 150 мг/кг в сут	3 2	
Тикарциллин + клавулановая кислота	В/в 300 мг (дети старше 3 мес), максимально 18 г	2–3	Пневмонии, вызванные псевдомонадами, <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>B. fragilis</i> — кроме штаммов, вырабатывающих β-лактамазы класса С
Мидекамицин	Перорально: 40–50 мг/кг в сут	2–3	Атипичные пневмонии, вызванные микоплазмой, хламидиями, типичные пневмонии при аллергии к пенициллину
Кларитромицин Рокситромицин	Перорально: 15 мг/кг в сут 6–8 мг/кг в сут	2 2	
Спирамицин	Перорально: 150 000 ЕД/кг	2–3	
Эритромицин	Перорально 40–50 мг/кг в сут В/в: 40 мг/кг в сут	2–3 4	Легионеллезная пневмония
Азитромицин	Перорально: 1-й день 10, 2–5-й — 5 мг/кг в сут (не более 500 мг/сут)	1	Те же показания, что и для других макролидов, а также пневмонии, вызванные <i>H. influenzae</i>
Цефазолин	В/в, в/м 100 мг/кг в сут	2–3	Пневмококковая, стафилококковая пневмония
Цефуросим	В/в, в/м: 50–100 мг/кг в сут	2–3	Инфекции кокками, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , в т.ч. устойчивыми к ампи- и амоксициллину (продуценты β-лактамаз класса А)
Цефаклор	Перорально: 25 мг/кг в сут	2	Спектр тот же, но меньшая устойчивость в отношении β-лактамаз класса А
Цефотаксим	В/в, в/м: 50–100 мг/кг в сут	2	Пневмонии, вызванные <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , в т.ч. устойчивые, а также у леченных ранее антибиотиками больных
Цефтриаксон	В/в, в/м 20–80 мг/кг	1	Тот же спектр + пневмококк, стафилококк, устойчивые к пенициллинам. Эмпирическая терапия внутрибольничной пневмонии
Цефтазидим Цефоперазон	В/в, в/м: 50–100 мг/кг в сут	2–3 2	Инфекции <i>P. aeruginosa</i> (слабо подавляют стрепто- и пневмококки)
Меропенем	В/в: 30–60 мг/кг в сут	3	Нозокомиальные пневмонии, вызванные резистентной флорой (в т.ч. псевдомонадами), стафилококком (не МРЗС), устойчивым пневмококком
Доксициклин	Перорально: 5 мг/кг в сут В/в медленно: 2,5 мг/кг в сут	2	Атипичная пневмония, вызванная хламидиями, микоплазмой, а также <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , пневмококком у детей старше 8 лет
Гентамицин Тобрамицин	В/в, в/м: 5 мг	1	Нозокомиальная пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями и стафилококком (в комбинации с лактамами)
Линкомицин Клиндамицин	В/в, в/м: 30 мг/кг в сут	2	Кокковые, анаэробные пневмонии
Ванкомицин	В/в 40 мг/кг в сут		Инфекции, вызванные МРЗС стафилококком и резистентным пневмококком
Ко-тримоксазол	Перорально: до 20 мг/кг в сут по триметоприму	3–4	Пневмоцистоз (пневмококки и <i>H. influenzae</i> к препарату резистентны)
Метронидазол	Перорально: 20 мг/кг в сут В/в: 25 мг/кг в сут	2 3	Анаэробная пневмония
Ципрофлоксацин (старше 18 лет)	Перорально: 0,5–1,0 г/сут; в/в: 200–400 мг/сут	2	Нозокомиальные пневмонии, вызванные грамотрицательной микрофлорой, в т.ч. <i>P. aeruginosa</i>
Флуконазол	3–6 мг/кг в сут	1	Грибковые поражения лёгких

Примечание:

МРЗС — метициллинрезистентный.

В процессе рассасывания пневмонии у ряда детей выявляют obstructивные нарушения вентиляции, однако они также исчезают через 1–2 мес. Стойкое, хотя и небольшое, снижение функционального лёгочного кровотока в зоне пневмонии наблюдают лишь у некоторых детей, перенёсших в воз-

расте до 3 лет осложнённую деструкцией пневмонию [43]. У детей, перенёсших пневмонию, в т.ч. осложнённую, как правило, не выявляют гиперреактивность бронхов [44]. Вызванная микоплазмой пневмония у взрослых может вызывать стойкое нарушение диффузии газов в лёгких [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Классификация клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей // Вестн. перинатол. и педиатр. — 1996. — Т. 41, № 6. — С. 52–55.
2. Hendricson K.J. Viral pneumonia in children. Seminar in Pediatric Infectious Diseases. — 1998. — V. 9. — P. 217–233.
3. Black S.B., Shinefield H.R., Hansen J. et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — V. 20, № 12. — P. 1105–1107.
4. Острые пневмонии у детей / Под ред. В.К. Таточенко. — Чебоксары, 1994. — 323 с.
5. Pechere J.-C. (ed.). Community-acquired pneumonia in children. International Forum Series. — Cambridge Medical Publication, 1995. — 154 p.
6. Levine O.S., Lagos R., Munos A. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — V. 18, № 12. — P. 1060–1064.
7. Gendrel D. Pneumonies communautaires de l'enfant: etiology et traitement // *Arch. Pediatr.* — 2002. — V. 9, № 3. — P. 278–288.
8. Таточенко В.К., Рачинский С.В., Споров О.А. Острые заболевания органов дыхания у детей. — М.: Медицина, 1981. — 207 с.
9. Swischuk L.E., Hayden C.K. Viral vs bacterial pulmonary infections in children: is roentgenographic differentiation possible? // *Pediatr. Radiol.* — 1986. — V. 16. — P. 278–284.
10. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребёнка: Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — М., 2002.
11. Техническая база для рекомендаций ВОЗ по ведению больных пневмонией детей. Документ WHO/ARI/91/20. — Geneva: WHO, 1991.
12. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Этиологический спектр пневмоний у детей // *Пульмонология.* — 1997. — № 2. — С. 29–35.
13. Buckingham S.C. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusion in children 1996 to 2001 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — V. 22, № 6. — P. 499–504.
14. Heiskanen-Kosma Korppi M., Jokinen C. et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study // *Ibid.* — 1998. — V. 17. — P. 986–991.
15. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children // *Ibid.* — 1999. — V. 18. — P. 98–104.
16. Dennehy P.H. Respiratory infections in the newborn // *Clin. Perinatol.* — 1987. — V. 14. — P. 667.
17. Webber S., Wilkinson A.R., Lindsell D. et al. Neonatal pneumonia // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — V. 65. — P. 207.
18. Boyer K.M. Nonbacterial pneumonia // *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* / eds. R.D. Feigin, J.D. Cherry. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. — P. 260.
19. Juven T., Mertsola J., Waris M. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — V. 19. — P. 293.
20. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Уланова М.А. и др. Периодические и географические различия серотипового спектра пневмококков у детей с респираторными заболеваниями и у здоровых носителей // *ЖМЭИ.* — 1994. — № 3. — С. 3–10.
21. Козлов Р.С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Смоленск, 2004.
22. Ивановская Т.Е., Сорокин А.Ф., Катасонова Л.П. Клинико-морфологические аспекты острых пневмоний у детей // *Педиатрия.* — 1976. — № 10. — С. 9–14.
23. Таточенко В.К., Стерлигов Л.А., Романенко А.И. Об интерпретации причин внезапной смерти детей // *Вопр. охр. мат.* — 1988. — № 1. — С. 19–21.
24. Ahmed A.E., Nicholson K.G., Nguyen-Van-Tam J.S. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989–1990 epidemic // *Lancet.* — 1995. — V. 346, № 8975. — P. 591–595.
25. Алексина С., Дорохова Н., Извольская З. и др. Опыт применения вакцины «Ваксигрипп» у детского и взрослого населения г. Москвы // *Вакцинация.* — 1999. — № 5. — С. 10.
26. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — V. 16, № 8. — P. 780.
27. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Document WHO/FCH/CAH/00.1. — Geneva: WHO, 2000.
28. Chirgwin K., Roblin P.M., Gelling M. et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* in Brooklyn // *J. Infect. Dis.* — 1991. — V. 163. — P. 757.
29. Grayston J.T., Aldous M.B., Easton A. et al. Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis // *Ibid.* — 1993. — V. 168. — P. 1231.
30. Ляшко В.В. Оптимизация скрининг-диагностики и стартового лечения острых пневмоний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
31. Wildin S.R., Chonmaitree T., Swischuk L.E. Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections // *Am. J. Dis. Child.* — 1988. — V. 142. — P. 43–46.
32. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children // *Eur. Respir. J.* — 1997. — V. 10, № 5. — P. 1125–1129.
33. Комиссия по антибиотической комиссии МЗ РФ и РАМН. «Антибактериальная терапия пневмоний у детей»: пособие для врачей. — М., 2000 // *Consilium medicum.* — 2001. — Прил. 4–9.
34. Edwards M.S. Antibacterial therapy in pregnancy and neonates // *Clin. Perinatol.* — 1997. — V. 24. — P. 251.
35. American Academy of Pediatrics. Herpes simplex // 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. — 25th ed. / ed. L.K. Pickering. — Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000. — P. 309.
36. Bartlett J.G., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333, № 24. — P. 1618–1624.
37. Chumpa A., Bachur R.G., Harper M.B. Bacteremia-associated pneumococcal pneumonia and the benefit of initial parenteral antimicrobial therapy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — V. 18, № 12. — P. 1081–1085.
38. Hardy K.A. A Review of Airway Clearance: New Techniques, Indications and Recommendations // *Respir. Care.* — 1994. — V. 39, № 5. — P. 440–452.
39. Ким С.В. Клиническая оценка кожно-сосудистых реакций и других показателей терморегуляции у детей при острых заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
40. Кудратова М.П. Клинико-функциональные критерии выздоровления от острой пневмонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
41. Манеров Ф.К. Диагностика и терапия острой пневмонии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 1992.
42. Grossman L., Wald E., Nair P., Papiez J. Roentgenographic follow-up of acute pneumonia in children // *Pediatrics.* — 1979. — V. 63. — P. 30–31.
43. Махмудов И.Ш. Альвеоло-капиллярный газообмен при острой пневмонии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
44. Кролик Е.Б. Функциональное состояние респираторной системы при obstructивных формах бронхита у детей в остром и отдалённом периодах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
45. Федоров А.М. Щадящие методы диагностики и лечения острой пневмонии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1992.
46. Temes R.T., Folles F., Kessler R.M. et al. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis // *Chest.* — 1996. — V. 110. — P. 102.
47. Hutchison B.G., Oxman A.D., Shannon H.S. et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis // *Can. Fam. Physician.* — 1999. — V. 45. — P. 2381–2393.
48. Fiore A.E. // *Emerg. Infect. Dis.* — 1999. — V. 5, № 6. — P. 828–831.
49. Уланова М.А. Иммуный ответ на пневмококковую инфекцию у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1992.

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Монтелукаст в лечении аллергических болезней

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ — ОСНОВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. В ОБЗОРЕ ПРЕДСТАВЛЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННОГО И ЭФФЕКТИВНОГО СРЕДСТВА ИЗ КЛАССА АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ — МОНТЕЛУКАСТА. СПЕЦИФИЧНЫЙ И ОБРАТИМЫЙ АНТАГОНИЗМ К ЛЕЙКОТРИЕНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ ОПРЕДЕЛЯЕТ ДВА ВАЖНЕЙШИХ ЭФФЕКТА ЭТОГО ПРЕПАРАТА: ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС И НА МЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ БРОНХОВ. В СТАТЬЕ ПОДРОБНО РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА В АЛЛЕРГОЛОГИИ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЭТОГО ПРЕПАРАТА, А ТАКЖЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ. ОБСУЖДЕНЫ ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНТЕЛУКАСТА ДЛЯ МОНОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ЭТОГО КЛАССА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОСТНАГРУЗОЧНЫЙ БРОНХОСПАЗМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, МОНТЕЛУКАСТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, ассистент кафедры детской аллергологии и клинической иммунологии ФПО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 967-14-21
 Статья поступила 05.04.2006 г., принята к печати 26.07.2006 г.

Нередко врач-аллерголог в своей практической деятельности сталкивается с ситуацией, когда пациент готов принимать любые лекарственные препараты, кроме «гормонов» [глюкокортикоидов (ГК)]. Особенно часто подобное негативное отношение к терапии ГК прослеживается среди родителей детей младшего возраста с аллергической патологией.

Современные представления о хроническом воспалении, лежащем в основе патогенеза аллергических заболеваний, определяют необходимость использования противовоспалительных препаратов, в первую очередь ГК. Бесспорно, ГК обладают высокой эффективностью; значительно уменьшая симптомы бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита, они позволяют достичь лучшего качества жизни пациентов. Тем не менее, у части больных с персистирующими симптомами монотерапия топическими ГК не позволяет добиться полного контроля над заболеванием даже при значительном увеличении их дозы. Кроме того, хорошо известна возможность развития толерантности к ГК при их длительном использовании. В последние годы появляется всё больше данных, что ГК не предотвращают прогрессирования и хронизации аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы.

Наконец, существует ещё один немаловажный аспект — эффективность терапии зависит не только от используемого препарата, но и от приверженности лечению самого пациента. «Стероидофобию» наблюдают у большинства больных. Особенно часто применение ГК пугает родителей маленьких пациентов. Среди них нарушения терапевтических рекомендаций врача — практически рядовая ситуация.

С учётом приведённых аргументов, просьбу больного выписать «любое лекарство, но только не гормоны» следует рассматривать с самых серьёзных позиций. Настоящий обзор посвящён одной из самых перспективных, но пока ещё недостаточно широко используемой в нашей стране группе лекарственных средств — антагонистам лейкотриеновых рецепторов и наиболее известному её представителю монтелукасту.

T.V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Montelukast in treating allergic diseases

ANTI-INFLAMMATORY MEDICATIONS ARE THE BASIS FOR PATHOGENETIC TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES. THE REVIEW COVERS DESCRIPTION OF THE MOST STUDIED AND EFFICIENT MEDICATION OF LEUKOTRIENE RECEPTORS' ANTAGONIST CATEGORY MONTELUKAST. SPECIFIC AND REVERSIBLE ANTAGONISM TO LEUKOTRIENE RECEPTORS SETS TWO MOST IMPORTANT EFFECTS OF THIS MEDICATION: TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESS AND INFLUENCE TO MUSCULAR CELLS OF BRONCHI. THE ARTICLE REVIEWS IN DETAIL THE POSSIBILITY OF APPLYING MONTELUKAST IN ALLERGOLOGY AS A BASIS THERAPY, PECULIARITIES OF ITS PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND SAFETY. ITS ADVANTAGES AND DISADVANTAGES FOR MONOTHERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS ARE DISCUSSED, AS WELL AS THE ROLE OF THIS CATEGORY OF MEDICATIONS IN COMBINED THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS, AND ITS INFLUENCE TO EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION.

KEY WORDS: ANTAGONISTS OF LEUKOTRIENE RECEPTORS, MONTELUKAST, BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, TREATMENT, CHILDREN.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

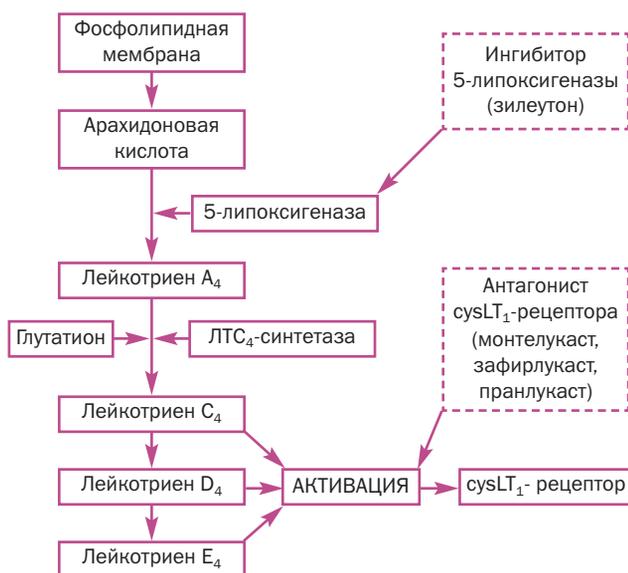
Лейкотриены (ЛТ) — важнейшие провоспалительные медиаторы, синтезируемые *de novo* клетками дыхательных путей (альвеолярными макрофагами и тучными клетками) и воспалительного инфильтрата (эозинофилами и нейтрофилами) при их активации. Цистеиновые лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 образуются из арахидоновой кислоты при участии 5-липоксигеназы и пептидаз (рис. 1). Эти медиаторы воспаления опосредуют бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, снижение мукоцилиарного клиренса, хемотаксис эозинофилов в дыхательные пути, пролиферацию мышечных клеток бронхов. Кроме того, лейкотриены стимулируют дифференцировку миофибробластов, способствуя развитию субэпителиального фиброза [1–3].

История создания антилейкотриеновых препаратов ведёт отсчёт с 1980-х гг. Первое лекарственное средство этой группы противоастматических препаратов было зарегистрировано во второй половине 1990-х. Среди используемых сегодня зафирлукаста, пранлукаста (в РФ не зарегистрирован) и монтелукаста, последнему принадлежит несомненный приоритет в клинической практике как наиболее изученному и хорошо себя зарекомендовавшему. Механизм действия антилейкотриеновых препаратов основывается на противодействии эффектам лейкотриенов на уровне их рецепторов (рис. 1). В частности, монтелукаст — специфический конкурентный антагонист рецепторов типа 1 цистеиновых лейкотриенов ($cysLT_1$ -рецептор) в дыхательных путях [4].

ФАРМАКОДИНАМИКА

Аффинность монтелукаста к лейкотриеновым рецепторам в 2,5–5 раз ниже, чем у LTD_4 , обладающего наибольшей аффинностью среди эндогенных лигандов. Фармакокинетические исследования показали, что способность к связыванию с $cysLT_1$ -рецепторами приблизительно одинакова у монтелукаста и зафирлукаста, и превышает таковую пранлукаста. Специфичный и обратимый антагонизм к лейкотриеновым рецепторам определяет два важнейших эффекта этого класса лекарств: воздействие на воспалительный процесс и на мышечные клетки бронхов.

Рис. 1. Схема синтеза лейкотриенов (ЛТ) и точки приложения современных антилейкотриеновых препаратов



На сегодняшний день хорошо известно, что монтелукаст подавляет бронхоконстрикцию, вызываемую у восприимчивых пациентов ацетилсалициловой кислотой, ингаляцией аллергена и физической нагрузкой [5–7]. У взрослых больных с постнагрузочным бронхоспазмом монтелукаст оказывает благоприятный эффект на газообмен в процессе выполнения нагрузки и на физическую работоспособность в целом [8].

Монтелукаст не только оказывает противовоспалительное действие на дыхательные пути, но также обладает отчётливым системным противовоспалительным эффектом. Известно, что повышение количества эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей (оцениваемое по их содержанию в индуцированной мокроте и бронхиальной лаважной жидкости), а также степень эозинофилии крови являются маркерами индуцированного лейкотриенами воспаления и степени тяжести заболевания. В рандомизированных исследованиях у детей и взрослых с персистирующей бронхиальной астмой показано снижение степени эозинофилии в крови и бронхиальном секрете на фоне лечения монтелукастом [9, 10]. В отличие от кромоглициевой кислоты, монтелукаст также способствует снижению содержания эозинофилов и LTC_4 в назальном секрете у детей [11]. Вместе с тем известно, что этот эффект менее выражен у больных, не получавших ГК. Напротив, у больных бронхиальной астмой, недостаточно контролируемой ингаляционными ГК, комбинация последних с монтелукастом способствует существенному снижению степени эозинофилии в индуцированной мокроте [12, 13]. Этот факт свидетельствует о том, что ГК подавляют воспаление в недостаточной степени. Монтелукаст также способствует снижению содержания другого маркера воспаления дыхательных путей — оксида азота в выдыхаемом воздухе. Примечательно, что этот эффект более выражен при комбинации монтелукаста с ингаляционными ГК, что ещё раз подчёркивает системное действие монтелукаста на дыхательные пути [14]. Воспалительный процесс в дыхательных путях может приводить к структурным нарушениям, ремоделированию с развитием субэпителиального фиброза и гиперплазии мышечных клеток бронхов. В процессах ремоделирования, по-видимому, одну из ключевых ролей играют тучные клетки и миофибробласты. Участие тучных клеток в патогенезе ремоделирования бронхов при бронхиальной астме реализуется в том числе посредством продукции лейкотриенов. В отличие от ГК, монтелукаст противодействует развитию субэпителиального фиброза и гиперплазии гладких мышц бронхов. Этот эффект монтелукаста нуждается в дальнейшем изучении [15].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность пероральной дозы монтелукаста 10 мг в сут у взрослых составляет более 64%. Максимальная концентрация препарата в крови у взрослых достигается в течение 3–4 ч, а у детей до 8 лет, получающих монтелукаст в дозе 4–5 мг в сут, — в течение 2,6 ч. Пиковая концентрация в плазме составляет 0,5 мг/л у детей в возрасте 6–15 лет и 0,47 мг/л у детей 2–5 лет, получающих монтелукаст в дозе 5 и 4 мг в сут соответственно [4, 16].

Монтелукаст преимущественно выводится с жёлчью, подвергаясь метаболизму в печени с участием цитохрома P 450. Период полувыведения монтелукаста у детей 2–14 лет (доза — 4–5 мг) составляет 3–4 ч [17].

Монтелукаст в малой степени взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном применении. В исследованиях у взрослых пациентов не было выявлено клинически значимого взаимодействия при одновременном приёме монтелукаста (10 мг в сут) и варфарина

на, дигоксина, терфенадина, фексофенадина, пероральных контрацептивов, теофиллина, преднизолона. Метаболизм монтелукаста ускоряется на фоне приёма фенобарбитала, хотя рекомендации о корректировке дозы при совместном использовании с барбитуратами пока не разработаны. Фармакокинетика монтелукаста не зависит от времени приёма (в утренние или вечерние часы), а также от употребления пищи [18].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДОЗА

Взрослым и подросткам с 15 лет монтелукаст назначают по 10 мг 1 раз в сут. Доза для детей в возрасте 6–14 лет составляет 5 мг 1 раз в сут, для детей от 6 мес до 4 лет — 4 мг 1 раз в сут (в РФ эту дозировку препарата пока не используют). Для детей дошкольного возраста препарат выпускают в форме жевательных таблеток. Дозирование препарата у детей основывается на фармакокинетических данных о концентрации препарата в плазме крови, сопоставимой с терапевтической концентрацией у взрослых [17].

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В настоящее время рассматривают следующие аспекты применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в аллергологии.

- ◆ Применение в качестве монотерапии бронхиальной астмы и аллергического ринита.
- ◆ Применение в составе комбинированной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита.
- ◆ Влияние на постнагрузочный бронхоспазм.

Необходимо отметить, что результаты исследований эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов и, в частности, монтелукаста, сходны в различных возрастных группах: у взрослых и подростков старше 15 лет, у детей 6–14 лет и у детей 2–5 лет. С учётом этого, а также в связи с относительно небольшим периодом применения монтелукаста в клинической практике и постепенным расширением показаний к его использованию, нам представляется целесообразным не ограничивать данное обобщение рамками детского возраста.

ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Эффективность монтелукаста в качестве базисного препарата для лечения бронхиальной астмы была продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных контролируемых испытаниях у взрослых и детей.

В двух 12-недельных исследованиях у взрослых, в которые были включены 1576 пациентов с лёгкой и среднетяжёлой бронхиальной астмой, монтелукаст оказывал значимый эффект как на клинические, так и на функциональные показатели течения заболевания, по сравнению с плацебо [7, 19, 20].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого испытания у 336 детей 6–14 лет с исходным значением ОФВ₁ от 50 до 85% должной величины, лечение монтелукастом в дозе 5 мг в сут в течение 8 нед способствовало значимому приросту ОФВ₁. У больных также существенно улучшились такие клинические показатели как частота обострений бронхиальной астмы, потребность в β-адреномиметиках и качество жизни [21]. По мере накопления опыта использования монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей стало очевидно, что препарат особенно эффективен в качестве монотерапии у больных с лёгкой формой болезни и достаточно высокими исходными показателями функции лёгких (ОФВ₁ более 75% должной). У этой группы

больных монтелукаст позволяет добиться полной стабилизации показателей бронхиальной проходимости и выраженного клинического улучшения [22].

Крупное многоцентровое исследование у 689 детей в возрасте 2–5 лет с персистирующей бронхиальной астмой показало, что монтелукаст в дозе 4 мг в сут, в отличие от плацебо, способствовал значимому снижению частоты дневных и ночных симптомов, уменьшал количество обращений к врачу, в том числе за экстренной медицинской помощью, а также снижал потребность в использовании ГК [23].

Возможности использования антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей раннего возраста сегодня находятся в фокусе внимания исследователей в связи с высокой эффективностью и безопасностью препаратов этой группы, преимуществами перорального приёма перед ингаляционным в данной возрастной группе. С учётом системного противовоспалительного действия, перспективы применения препаратов этой группы представляются гораздо более широкими, чем использование их только как противоастматических. В частности, проведено крупное исследование эффективности монтелукаста у 549 детей в возрасте 2–5 лет с вирус-индуцированной бронхиальной обструкцией [24]. Установлено, что монтелукаст снижает частоту эпизодов бронхиальной обструкции на 32%. По результатам ретроспективного анализа, среднее количество обострений за 1 год составило 1,6 у детей, получавших монтелукаст, и 2,34 у детей из группы плацебо-контроля. Монтелукаст способствовал увеличению продолжительности ремиссий и снижению частоты использования ГК.

Дети дошкольного возраста с бронхиальной астмой, получающие монтелукаст, обращаются за медицинской помощью, в том числе по экстренным показаниям, не чаще, чем пациенты, получающие базисную терапию кромоглициевой кислотой или ингаляционными ГК. Такой вывод был сделан по результатам длительного (в среднем 330 дней) открытого сравнительного исследования у 506 детей младшей возрастной группы [25].

Известно, что перенесённый в грудном возрасте острый бронхит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом, способствует у некоторых больных возникновению рецидивов бронхиальной обструкции. Проводят исследования эффективности профилактики этих состояний с помощью антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Эффект монтелукаста как дополнения к симптоматической терапии при бронхитах, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, изучали в рандомизированном плацебо-контролируемом испытании у детей 3–36 мес. Установлено, что монтелукаст, назначаемый на 28 сут при симптомах бронхита, способствует уменьшению тяжести заболевания и вероятности последующих обострений [26].

Представляет интерес ещё одно исследование противовоспалительного эффекта монтелукаста у детей в возрасте 2–14 лет. Монтелукаст назначали детям при первых признаках острого респираторного заболевания или обострения бронхиальной астмы на период от 7 дней (минимум) до конца симптомов острого заболевания (максимум). Установлено, что продолжительность заболевания на фоне лечения монтелукастом не изменялась, однако выраженность симптоматики и частота ночных симптомов значимо уменьшались. Примечательно, что монтелукаст снизил частоту госпитализаций на 45,6%, а частоту обращений к врачу в целом — на 23,6%. За счёт уменьшения тяжести болезни также снизилось количество пропусков школы детьми и работы родителями пациентов [27].

После подтверждения эффективности антилейкотриеновых препаратов и возможности их использования в качестве базисной противовоспалительной терапии, встал во-

прос об их применении у больных с бронхиальной астмой различной степени тяжести. Учитывая существенно более высокую безопасность антилейкотриеновых препаратов по сравнению с ингаляционными ГК, были проведены многочисленные исследования по сравнению эффективности этих двух групп лекарственных средств, результаты которых весьма противоречивы. Следует отметить, что в качестве критериев эффективности лечения бронхиальной астмы обычно используют клинические и функциональные параметры. Клинические критерии, как правило, включают частоту обострений и ночных симптомов, продолжительность ремиссий, степень постнагрузочного бронхоспазма, потребность в бронхолитиках, частоту обращений за медицинской помощью. К функциональным критериям относят показатели бронхиальной проходимости — ОФV₁ и ПСВ. Известна высокая взаимосвязь клинических и функциональных критериев у больных с бронхиальной астмой, с другой стороны, клиническая ремиссия не всегда сопровождается нормализацией функции лёгких, и наоборот, относительно сохранная функция лёгких может быть у пациента с неполной клинической ремиссией, что особенно часто наблюдают у детей. Эти аспекты важно учитывать при интерпретации результатов клинических исследований любого лекарственного средства, которые в определённой степени зависят от выбранных критериев оценки эффективности.

Сравнительные исследования эффективности монтелукаста и беклометазона у взрослых пациентов с бронхиальной астмой показали сопоставимую эффективность монотерапии обоими препаратами [28, 29]. Интересно отметить, что в исследовании E. Israel et al. (2002) было установлено, что при учёте только показателей функции лёгких, в частности динамики ОФV₁, можно сделать вывод о существенных преимуществах беклометазона, поскольку монтелукаст в меньшей степени влияет на функциональные показатели [28]. С другой стороны, на все клинические критерии, включая частоту обострений, оба препарата влияли в одинаковой степени.

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании с последующим 36-недельным открытым периодом наблюдения у 420 больных в возрасте 15–85 лет с лёгкой персистирующей астмой монтелукаст (10 мг в сут) и флутиказон (88 мкг 2 раза в сут) значимо улучшали качество жизни и снижали частоту симптомов (исследование MIAMI). Флутиказон превосходил монтелукаст как по влиянию на функциональные параметры лёгких, так и на частоту обострений бронхиальной астмы. Особенно значительным было различие у больных с исходно низкими показателями проходимости бронхов и высокой потребностью в бронхолитиках [30].

Аналогичные результаты были получены в крупном сравнительном исследовании эффективности монтелукаста и флутиказона у детей с лёгкой персистирующей бронхиальной астмой [31]. В течение 1 года 495 детей в возрасте 6–14 лет получали монтелукаст (5 мг в сут), 499 детей — флутиказон (200 мкг в сут). Качество жизни больных и функциональные показатели улучшились в обеих группах, однако монтелукаст существенно уступал флутиказону как по влиянию на частоту обострений, так и в плане улучшения функциональных показателей (исследование MOSAIC).

Таким образом, большинство исследований на сегодняшний день показали, что монтелукаст эффективен в качестве монотерапии лёгкой персистирующей бронхиальной астмы у детей и взрослых, хотя и уступает ингаляционным ГК. Вместе с тем необходимо отметить, что приверженность лечению у больных, получающих антагонисты лейкотриеновых рецепторов, значительно выше. При сопоста-

вимой эффективности приверженность лечению при применении монтелукаста почти вдвое превышает таковую при использовании ингаляционных ГК [32].

ВЛИЯНИЕ НА ПОСТНАГРУЗОЧНЫЙ БРОНХОСПАЗМ

Постнагрузочный бронхоспазм — частый симптом персистирующей бронхиальной астмы и достаточно хорошо коррелирует с тяжестью течения заболевания. Мнения о влиянии на постнагрузочный бронхоспазм ингаляционных противовоспалительных препаратов весьма противоречивы. В целом их протективный эффект в настоящее время признаётся недостаточным, с целью предотвращения бронхиальной астмы физического усилия обычно рекомендуют бронхолитики.

Появление антагонистов лейкотриеновых рецепторов открыло новые перспективы в профилактике постнагрузочных симптомов бронхиальной астмы. В отличие от β -адреномиметиков, механизм действия которых связан с прямой бронходилатацией, антагонисты лейкотриеновых рецепторов предотвращают развитие бронхоконстрикции при физической нагрузке [7].

Эффективность монтелукаста в профилактике постнагрузочного бронхоспазма была продемонстрирована во многих исследованиях. По сравнению с салметеролом, монтелукаст оказывает больший протективный эффект в течение всего периода лечения. По мнению авторов, это было связано со снижением эффективности салметерола, из-за развития толерантности к препарату. Этот феномен при лечении монтелукастом не наблюдали, вне зависимости от продолжительности курса терапии [33, 34].

В одном из исследований, проведённых у больных с недостаточно контролируемой бронхиальной астмой, оценивали выраженность постнагрузочного бронхоспазма и эффективность β -адреномиметика короткого действия в зависимости от варианта комбинированной терапии (ингаляционный ГК с салметеролом или монтелукастом). В результате было показано, что у больных, получавших в составе комбинированной терапии монтелукаст, постнагрузочный бронхоспазм был менее выражен, а эффект β -адреномиметика короткого действия развивался быстрее [35].

Известно, что постнагрузочная бронхоконстрикция может протекать двухфазно: у некоторых больных непосредственно после нагрузки развивается немедленная фаза, а через 3–8 ч — поздняя. Монтелукаст оказывает протективный эффект в отношении обеих фаз [36].

Превентивный эффект монтелукаста на постнагрузочный бронхоспазм при однократном назначении сохраняется на протяжении суток вне зависимости от времени приёма [37, 38].

ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Системное противовоспалительное действие монтелукаста обуславливает возможность его использования и при аллергическом воспалении верхних дыхательных путей. Эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов как базисной терапии аллергического ринита доказана во многих исследованиях. В последние годы активно изучают возможность использования антилейкотриеновых препаратов как в качестве монотерапии аллергического ринита, так и в комбинации с антигистаминными препаратами.

Комбинированная терапия монтелукастом (10 мг в сут) и цетиризином (10 мг в сут) не уступает по эффективности лечению мометазоном (200 мкг в сут). В обеих группах пациентов отмечены существенное улучшение назальной проходимости по данным функциональных исследований, а также положительная динамика клинических симптомов [39].

Исследования эффективности монтелукаста и лоратадина показали достоверное улучшение состояния больных с аллергическим сезонным ринитом на фоне лечения как антигистаминным препаратом, так и антагонистом лейкотриеновых рецепторов по сравнению с плацебо. При этом лоратадин значительно уступал по эффективности монтелукасту. Наилучшие результаты достигнуты при комбинированной терапии аллергического ринита монтелукастом и лоратадином [40, 41]. Монтелукаст обеспечивает длительный стабильный эффект и имеет существенное преимущество в плане влияния на ночные симптомы, что значительно улучшает качество жизни больных [42].

В плацебо-контролируемом рандомизированном испытании (815 пациентов) установлено, что базисная терапия монтелукастом при бронхиальной астме в сочетании с сезонным аллергическим ринитом уменьшает выраженность симптомов обоих заболеваний [43].

ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Национальные и международные руководства рекомендуют для лечения персистирующей бронхиальной астмы в качестве препаратов первого выбора ингаляционные ГК. Вместе с тем на сегодняшний день очевидно, что эти препараты, даже при использовании в высоких дозах, не всегда обеспечивают желаемый уровень контроля над симптомами заболевания. Существует две терапевтические стратегии у больных с недостаточным уровнем контроля бронхиальной астмы: дальнейшее повышение дозы ингаляционных ГК или дополнительное назначение препаратов других групп, прежде всего β_2 -адреномиметиков длительного действия или антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Клиническая эффективность повышения дозы ингаляционных ГК не всегда однозначна. Существуют данные о постепенном уменьшении их влияния на симптомы бронхиальной астмы, то есть о формировании толерантности и необходимости дальнейшего повышения дозы для достижения достаточного эффекта. С другой стороны, при повышении дозы ингаляционных ГК увеличивается риск побочных эффектов, в частности угнетения коры надпочечников, снижения темпов роста у детей, развития остеопороза и катаракты. Последнее обстоятельство ставит под сомнение целесообразность такой стратегии у детей. Комбинированное применение ингаляционных ГК и антагонистов лейкотриеновых рецепторов имеет вполне логичное патофизиологическое обоснование. Провоспалительная активность лейкотриенов подавляется ГК в незначительной степени, тогда как антагонисты лейкотриенов влияют именно на это звено патогенеза аллергических болезней.

Эффективность комбинированной терапии бронхиальной астмы ингаляционными ГК и антагонистами лейкотриеновых рецепторов подтверждена во многих исследованиях. Все исследователи однозначно отмечают потенцирующий эффект антилейкотриеновых препаратов. В частности, в ходе 16-недельного исследования комбинированной терапии будесонидом (400–1600 мкг в сут) и монтелукастом (10 мг в сут) у взрослых пациентов, выявлено снижение частоты обострений бронхиальной астмы по сравнению с монотерапией ингаляционными ГК. Положительная динамика прослеживалась как по клиническим, так и по функциональным критериям (исследование CASIOPEA) [44].

Комбинированная терапия ингаляционными ГК и монтелукастом у детей с лёгким персистирующим течением бронхиальной астмы способствовала существенному улучшению показателей бронхиальной проходимости, снижению частоты обострений на 23%, снижению потреб-

ности в β_2 -адреномиметиках и уменьшению степени эозинофилии в крови [45].

Большое значение имеет и ещё один аспект комбинированной терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов и ингаляционными ГК — возможность снижения дозы последних с течением времени. В одном из контролируемых рандомизированных испытаний было показано, что на фоне комбинированной базисной терапии с монтелукастом в течение 20 нед удалось уменьшить дозу ингаляционных ГК в среднем на 17% по сравнению с исходной. Вместе с тем у больных, получавших ингаляционные ГК и плацебо, за тот же период доза ГК была повышена в среднем на 64% от исходной [46].

В 2003 г. были опубликованы результаты крупнейшего многоцентрового исследования, которое позволило сделать однозначный вывод в пользу выбора комбинированной терапии в качестве стратегии повышения эффективности контроля над симптомами бронхиальной астмы [47]. В 12-недельном исследовании у 900 больных с недостаточно контролируемой персистирующей бронхиальной астмой, комбинированная терапия будесонидом (800 мкг в сут) и монтелукастом (10 мг в сут) была столь же эффективна, как и увеличение вдвое дозы будесонида. В обеих группах была достигнута отчётливая положительная динамика как по частоте симптомов заболевания, и по улучшению функциональных показателей. Дальнейший анализ результатов этого исследования показал, что особенно значимый эффект указанная комбинация препаратов оказывала у больных с сочетанием бронхиальной астмы и аллергического ринита. У больных с сочетанной аллергической патологией рост функциональных показателей на фоне комбинированной терапии будесонидом и монтелукастом был значительно выше, чем при увеличении вдвое дозы будесонида (исследование COMPACT) [48].

Таким образом, в многочисленных исследованиях с позиций доказательной медицины обоснованы большие эффективность и безопасность комбинированной терапии по сравнению с увеличением дозы ингаляционных ГК. Одновременно возник вопрос, какая комбинированная терапия наиболее эффективна: ингаляционные ГК в сочетании с ингаляционными формами пролонгированных бронхолитиков или антагонистами лейкотриеновых рецепторов? β_2 -адреномиметики длительного действия обеспечивают быстрый и стойкий бронходилатирующий эффект (табл. 1). Несмотря на существующие данные о возможном влиянии бронхолитиков длительного действия на количество эозинофилов и тучных клеток в биоптатах слизистой оболочки бронхов, особенно при их комбинированном применении с ингаляционными ГК, пока ещё преждевременно считать, что эти препараты обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом. Существует точка зрения, что комбинация ингаляционных ГК и антагонистов лейкотриеновых рецепторов, с учётом механизма действия последних, могла бы стать «золотым» стандартом в лечении аллергического воспаления [49]. Необходимы новые исследования, чтобы определить, насколько такое предположение соответствует действительности.

В 2003 г. были опубликованы результаты двух многоцентровых контролируемых испытаний, в которых оценивали эффективность комбинированной терапии ингаляционными ГК в комбинации с монтелукастом и салметеролом у больных с персистирующей бронхиальной астмой с исходным показателем ОФВ₁ в пределах 50–90% должной величины. В этих исследованиях в качестве критериев эффективности были выбраны частота обращений за медицинской помощью в связи с обострениями бронхиальной астмы, в том числе по экстренным показаниям, а также

Таблица 1. Основные эффекты β_2 -адреномиметиков длительного действия и антагонистов лейкотриеновых рецепторов

β_2 -Адреномиметики длительного действия	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Ингаляционные формы (местное действие)	Пероральные формы (системное действие)
Длительная мощная бронходилатация	Умеренный бронходилатирующий эффект (за счёт противовоспалительного действия)
Отсутствие клинически значимого противовоспалительного эффекта	Противовоспалительный эффект (дополнительный к эффекту ГК)

потребность в лечении системными ГК. По данным исследования, проведённого в Европе и Южной Америке (1490 пациентов), монтелукаст и салметерол в сочетании с ингаляционными ГК были одинаково эффективны. Обе комбинации лекарственных препаратов в одинаковой степени снижали частоту обострений и улучшали качество жизни. Частота побочных эффектов и переносимость обеих комбинаций также были сопоставимы. В отличие от салметерола, монтелукаст способствовал снижению количества эозинофилов в индуцированной мокроте и крови у больных [50]. Другое исследование с таким же дизайном, проведённое в США (1473 пациентов), выявило значительное улучшение течения болезни у 80% больных при комбинированной терапии с монтелукастом и у 83% при комбинированной терапии с салметеролом. В этом исследовании было выявлено статистически значимое преимущество комбинации ингаляционных ГК с салметеролом перед монтелукастом [44].

Большая эффективность салметерола по сравнению с монтелукастом в составе комбинированной терапии с ингаляционными ГК была продемонстрирована и в других исследованиях. Комбинированная терапия ингаляционными ГК и бронхолитиками длительного действия в большей степени влияла на функцию лёгких и частоту симптомов бронхиальной астмы [51, 52]. Следует отметить, что в этих исследованиях в качестве критериев включения, как правило, применяли функциональные показатели: исходное значение ОФВ₁ в диапазоне 50–80% должной величины и прирост этого показателя в стандартном тесте с бронхолитиком на 15%. Например, в исследовании Н. Nelson et al. (2000) обратимость бронхиальной обструкции составляла 23 и 24% соответственно в группах, получавших монтелукаст и салметерол, то есть в исследовании были включены пациенты с исходно хорошим ответом на β_2 -адреномиметики [51]. Стоит также отметить, что в большинстве сравнительных исследований салметерола и монтелукаста в качестве основного критерия оценки эффективности рассматривали функциональные показатели. В тех случаях, когда в качестве критериев эффективности терапии применяли не только функциональные показатели, а также маркёры воспаления, в частности, гиперреактивность дыхательных путей, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, эозинофилию мокроты и крови, исследователи отмечают преимущественный эффект монтелукаста на характеристики активности воспаления [53]. Сравнительные исследования монтелукаста с препаратами теофиллина в составе комбинированной терапии с ин-

галяционными ГК свидетельствуют о значительных преимуществах монтелукаста как по динамике клинико-функциональных показателей, так и в плане переносимости и безопасности [54].

РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Выбор препарата для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы зависит от степени тяжести течения заболевания. Основная цель лечения — профилактика обострений. Согласно современным национальным и международным руководствам по лечению и профилактике бронхиальной астмы, тяжесть течения заболевания определяют как клинические показатели частоты обострений заболевания, так и функциональные характеристики проходимости дыхательных путей. Как уже обсуждалось, эти параметры не всегда взаимосвязаны. Особенно часто несоответствие клинических показателей течения болезни и степени нарушения функции лёгких наблюдают у детей. К сожалению, современные классификации тяжести течения бронхиальной астмы, а вместе с ними и подходы к базисной терапии, не включают оценку степени выраженности воспаления дыхательных путей. Измерение уровня различных маркёров воспаления, таких как содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, эозинофилия индуцированной мокроты, оценка гиперреактивности дыхательных путей, пока ещё не относятся к рутинным исследованиям. В связи с этими несоответствиями дискуссия о преимуществах выбора того или иного средства для противовоспалительной терапии неизбежна, особенно если они имеют сопоставимую клиническую эффективность и различные точки приложения на уровне патогенетических механизмов [49].

В современной редакции GINA рекомендации по применению антагонистов лейкотриеновых рецепторов выглядят следующим образом (табл. 2). В отношении использования препаратов этого класса при лёгкой персистирующей бронхиальной астме (ступень 1) в целом вопросов не возникает. Они несколько уступают по эффективности ингаляционным ГК, но вполне могут рассматриваться как альтернативная терапия на этом этапе. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют отчётливое преимущество у больных с лёгкой бронхиальной астмой и низкой переносимостью физических нагрузок с развитием постнагрузочного бронхоспазма, у детей младшего возраста с лёгкой бронхиальной астмой, в том числе с интермиттирующей, с обострениями бронхиальной астмы на фоне вирусных инфекций. У больных со среднетяжёлой персистирующей бронхиальной астмой, плохо контролируемой низкими дозами инга-

Таблица 2. Рекомендации по применению антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей и взрослых (GINA)

Ступень 1	В качестве монотерапии у больных с лёгкой персистирующей бронхиальной астмой, особенно при наличии постнагрузочного бронхоспазма
Ступень 2	В качестве дополнительной терапии у больных, получающих ингаляционные ГК в низкой дозе
Ступень 3	В качестве дополнительной терапии у больных, получающих ингаляционные ГК в средней дозе
Ступень 4	В качестве дополнительной терапии у больных, получающих ингаляционные ГК в высокой дозе

ляционных ГК, монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов не показана. На этом этапе они могут рассматриваться как дополнение к базисной терапии ингаляционными ГК.

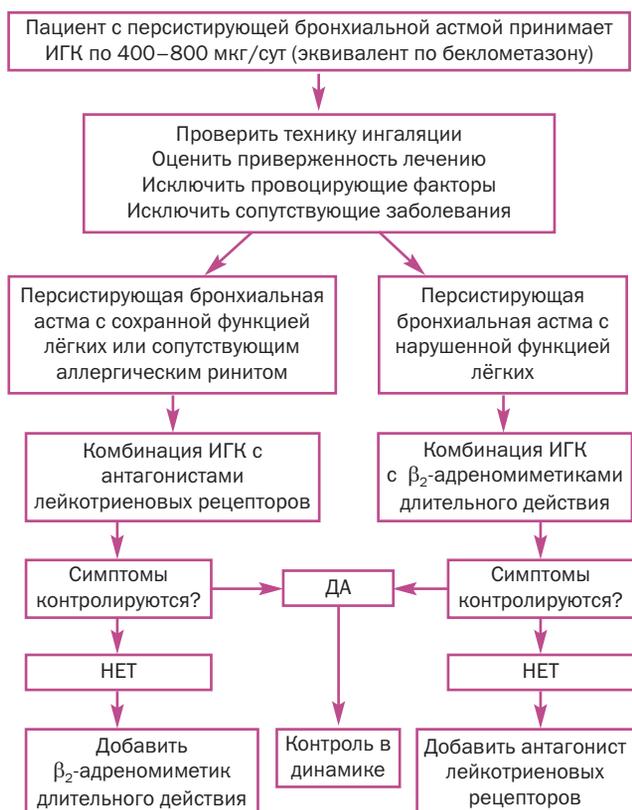
На уровне ступеней 2–4 возникает вопрос о преимуществах выбора для комбинированной терапии антагонистов лейкотриеновых рецепторов и β_2 -адреномиметиков длительного действия. Мы уже отмечали, что обе группы препаратов обладают своими преимуществами и недостатками. На основании комплексного анализа всех существующих на современном этапе данных по сравнительной эффективности различных вариантов комбинированной терапии, был предложен алгоритм выбора препаратов для базисной терапии, представленный на рис. 2 [55]. В нём максимально учтены все особенности механизма действия обсуждаемых лекарственных средств. Этот алгоритм подразумевает более корректный подбор больных для выбора базисной терапии, нежели градация по степени тяжести течения бронхиальной астмы.

Наконец, антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут составлять основу базисной терапии у больных с аспириновой астмой в силу специфики их механизма действия.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

Пероральная форма монтелукаста характеризуется хорошей переносимостью у пациентов независимо от возраста. Частота нежелательных эффектов, возникающих у больных на фоне лечения монтелукастом, не отличается от таковой в группе плацебо-контроля [21, 23]. В целом побочные эффекты лечения отмечают редко, характеризуются пациентами как лёгкие и умеренные, и в большинстве случаев представлены головной болью или диспепсией.

Рис. 2. Рекомендуемый алгоритм ступенчатой комбинированной терапии у больных с персистирующей бронхиальной астмой, получающих низкие и средние дозы ингаляционных ГК (ИГК) (по Currie G. et al., 2005)



Изучение профиля безопасности монтелукаста у детей в возрасте 2–5 лет показывает, что частота побочных эффектов значимо не различается у больных, получающих монтелукаст и плацебо. Этот вывод сделан на основании результатов двойного слепого плацебо-контролируемого испытания, включавшего 689 детей указанной возрастной группы [23]. Нежелательные симптомы были отмечены у 8% больных на фоне лечения монтелукастом в дозе 4 мг в сут и проявлялись чаще всего в виде кашля (13%), болей в животе (11%) и диареи (10%). По данным других исследователей, самым частым побочным эффектом монтелукаста у детей раннего возраста является диарея.

Развитие побочных эффектов на фоне лечения монтелукастом детей в возрасте 6–14 лет также не превышает их частоту в группе плацебо-контроля. По результатам рандомизированного двойного слепого испытания у 336 детей, получавших монтелукаст в дозе 5 мг/день, нежелательные эффекты отмечены в 6% случаев [21]. Наиболее частыми симптомами были фарингит (14%), присоединение интеркуррентной вирусной инфекции (8,5%) и лихорадка (7,5%). Длительный приём монтелукаста (более 1,5 лет) не увеличивает частоту и характер побочных эффектов препарата [18]. У взрослых пациентов и подростков, по данным метаанализа, включавшего 10 рандомизированных контролируемых испытаний, переносимость монтелукаста и плацебо также не различалась. Монтелукаст, применявшийся у взрослых в течение недели в дозах, превышающих рекомендуемую (10 мг в сут) в 20–90 раз, не вызывал появления побочных эффектов [18].

В литературе описаны случаи непреднамеренной передозировки монтелукаста у детей. Так, в одном случае однократный приём ребёнком монтелукаста в дозе 150 мг в сут не повлёк за собой каких-либо неблагоприятных последствий. В большинстве случаев при передозировке препарата не возникало нежелательных эффектов, а среди описанных симптомов в основном отмечают жажду, сонливость, мидриаз, гиперкинезы и боли в животе [56]. Известно, что некоторые противоастматические препараты, в том числе и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, могут вызывать системную эозинофилию, что обуславливает потенциальную возможность развития эозинофильного васкулита (синдрома Черджа–Стросс). Описано развитие этого состояния на фоне лечения антагонистами лейкотриеновых рецепторов, ингаляционными ГК, кромоглициевой кислотой, недокромилом, салметеролом.

Проведённый системный анализ данных 11 рандомизированных контролируемых испытаний показал, что ни у одного из получавших монтелукаст больных не было зарегистрировано такого побочного эффекта как синдром Черджа–Стросс. На сегодняшний день количество больных, получавших монтелукаст, превысило 33 млн. человек. Этот опыт позволяет сделать вывод, что вероятность развития системного эозинофильного васкулита при лечении антагонистами лейкотриеновых рецепторов не превышает такую в общей популяции больных бронхиальной астмой [18]. Недавнее эпидемиологическое исследование, в которое было включено 36 230 больных бронхиальной астмой, не получавших антагонисты лейкотриеновых рецепторов, продемонстрировало, что частота синдрома Черджа–Стросс составляет от 0 до 67 на 1 000 000 в зависимости от критериев диагностики и определения этого состояния [57].

Синдром Черджа–Стросс, как правило, развивается у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получавших значительное количество различных противоастматических препаратов, в том числе системные ГК. Клинические проявления эозинофильного васкулита обычно возникают во время или после снижения дозы системных ГК.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ СИНГУЛЯР®†

(монтелукаст натрия, MSD)

НОВОЕ в лечении
АСТМЫ у детей
и взрослых

БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ – ПРЕЖДЕ ВСЕГО

- Блокирует рецепторы цистеиноновых лейкотриенов – важных медиаторов воспаления при астме^{1,2}
- Эффективно уменьшает симптомы астмы^{1,2,3}
- Имеет хороший профиль переносимости^{1,2,3}
- Прост в применении³



Дети от 6 до 14 лет

Одна жевательная
таблетка **5 мг**
со вкусом вишни
ежедневно на ночь

Пациенты в возрасте 15 лет и старше

Одна таблетка **10 мг**
ежедневно на ночь



ИНСТРУКЦИЯ для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР® / SINGULAIR®

Торговое название: СИНГУЛЯР®. Международное непатентованное название: монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой/таблетки жевательные. СОСТАВ. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: активное вещество: монтелукаст – 10 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, натрия кроскармеллоза, гипролоза, магния стеарат. Состав оболочки, покрывающей таблетку: гипролоза, гипромеллоза, титана диоксид, красители – железа оксид красный и железа оксид желтый и воск карнаубский. 1 таблетка жевательная содержит: активное вещество: монтелукаст – 5 мг; вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, краситель – железа оксид красный, натрия кроскармеллоза, ароматизатор вишневый, аспартам и магния стеарат. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Лейкотриеновых рецепторов блокатор. КОД АТХ: R03D03. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириносенсибельных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы – дозу препарата следует принимать вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет. Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки. Подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется. Общие рекомендации. Терапевтическое действие СИНГУЛЯРА на показатели, отражающие течение астмы, развивается в течение первого дня. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды обострения астмы. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется. Назначение СИНГУЛЯРА одновременно с другими видами лечения астмы. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. В целом СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРА, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь, зуд, крапивницу и очень редко – эозинофильные инфильтраты печени); необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая аффективное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРА пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг в сутки, в течение 22 недель и в дозе 900 мг в сутки в течение 1 недели не выявлено. Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРА у детей профилю безопасности у взрослых и пожилых пациентов. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. Лечение бронходилататорами. СИНГУЛЯР можно добавить к лечению пациентов, у которых астма не контролируется применением одних бронходилататоров. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) на фоне терапии СИНГУЛЯРОМ дозу бронходилататоров можно постепенно снижать. Ингаляционные глюкокортикостероиды. Лечение СИНГУЛЯРОМ обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, получающим лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. При достижении стабилизации состояния пациента возможно снижение дозы глюкокортикостероидов. Дозу глюкокортикостероидов нужно снижать постепенно, под наблюдением врача. У некоторых пациентов прием ингаляционных глюкокортикостероидов может быть полностью отменен. Не рекомендуется резкая замена терапии ингаляционными кортикостероидами назначением СИНГУЛЯРА. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При острым течении астмы пациенту следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯРА влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

Список литературы: 1. Knorr B, Matz J, Bernstein JA et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: A randomized double-blind trial. JAMA 1998;279:1181–1186. 2. Price DB, Hernandez D, Magyar P et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003;58:211–216. 3. Данные компании MSD.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной Инструкцией для Врачей.



121059 Москва, площадь Европы, 2, гостиница "Славянская-Рэдиссон", Южное крыло.
Тел. (495) 941-82-75; факс (495) 941-82-76. www.msdd.ru

† СИНГУЛЯР® (монтелукаст натрия) – зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA
Авторские права компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA, 2006. Все права защищены. 07-2007-SGA-06-RUCB-013-JA

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)
Под контролем

Во всех описанных случаях развитию синдрома Черджа–Стросс у больных бронхиальной астмой предшествовала отмена ГК [58]. Причинная связь между использованием антагонистов лейкотриеновых рецепторов и синдромом Черджа–Стросс не доказана.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последние годы отчётливо прослеживается тенденция создания комбинированных лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза заболеваний. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в этом смысле весьма перспективны. Например, в недавнем эксперименте был продемонстрирован синергетический эффект монтелукаста и антитромбоксана [59]. Очевидно, представляет интерес изучение комбинации антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов в связи с ключевым значением в патогенезе аллергических болезней двух интегральных факторов — гистамина и лейкотриенов. Современные сведения о роли в развитии и персистенции воспаления при бронхиальной астме различных цитокинов дали стимул к изучению антицитокиновых лекарственных средств.

В последнее время появляется всё больше доказательств, что ингаляционные ГК, существенно повышая качество жизни больных с персистирующей бронхиальной астмой, всё же не влияют на прогрессирующее снижение функции лёгких. В этой связи особый интерес представляет изучение влияния длительного применения монтелукаста на функцию лёгких при бронхиальной астме. В последние годы проводят исследование влияния антагонистов лейкотриеновых рецепторов на процессы ремоделирования тканей [60].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов отличаются от других классов противоастматических препаратов специфичностью своего патогенетического воздействия, что определяет системный эффект при сочетанной аллергичес-

кой патологии. Уже сегодня можно говорить о том, что препараты этой группы имеют значимые преимущества в лечении больных с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом. Следует отметить, что не только аллергический, но и неаллергический ринит ассоциируется сегодня с повышенным риском развития бронхиальной астмы. У больных, страдающих хроническим риносинуситом, выявляют гиперпродукцию лейкотриенов вне зависимости от наличия у них атопии. В этой связи представляются весьма перспективными исследования антагонистов лейкотриеновых рецепторов при хроническом неаллергическом рините.

Клиническую эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов с учётом механизма их действия исследуют в настоящее время при целом ряде нереспираторных заболеваний, таких как отиты, крапивница, сезонный кератоконъюнктивит, атопический дерматит, воспалительные болезни желудочно-кишечного тракта, муковисцидоз. Представляют интерес результаты исследования эффективности монтелукаста у детей со средним отитом. Монтелукаст, назначавшийся дополнительно к амоксициллину в острый период заболевания, значимо снижал риск развития перфорации у больных в течение последующих 5 нед от начала болезни по сравнению с плацебо. Эти результаты ещё раз подчеркивают выраженный системный противовоспалительный эффект препарата [61].

Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов на современном этапе представляются эффективными противовоспалительными препаратами для профилактики обострений бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей и взрослых. Со времени первых клинических испытаний до сегодняшнего дня область применения этого класса лекарств постепенно расширяется. Вряд ли можно считать, что роль антилейкотриеновых средств в аллергологии и иммунологии уже чётко обозначена. Повидимому, возможности их применения в ближайшем будущем будут расширяться.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lazarus S.C. Inflammation, inflammatory mediators and mediator antagonists in asthma // *J. Clin. Pharmacol.* — 1998. — V. 38. — P. 577–582.
- Hisamatsu K., Gando T., Nakazawa T. et al. Effect of leukotriene C4 exposure on ciliated cells of the nasal mucosa // *Prostaglandins.* — 1996. — V. 51. — P. 69–79.
- Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T. et al. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways // *Lancet.* — 1993. — V. 341. — P. 989–990.
- Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age // *Paed Drugs.* — 2002. — V. 4, № 2. — P. 123–139.
- Kuna P., Malmstorm L., Dahen S.E. et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1995. — V. 73. — P. 191–201.
- Diamant Z., Grootendorst D.C., Veselic-Charvat M. et al. The effect of montelukast, a cysteinil leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 1999. — V. 29. — P. 42–51.
- Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 393, № 3. — P. 147–152.
- Steinshmann S., Sandsund M., Sue-Chu M., Bjermer L. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction // *Chest.* — 2004. — V. 126. — P. 1154–1160.
- Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F. et al. Montelukast reduces eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial // *Eur. Respir. J.* — 1999. — V. 14. — P. 12–18.
- Jayaram L., Pizzichini E., Lemiere C. et al. Steroid naive eosinophilic asthma: antiinflammatory effects of fluticasone and montelukast // *Thorax.* — 2005. — V. 60. — P. 100–105.
- Volovitz B., Tabachnik E., Nussinivitch M. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotriens in the respiratory tract of children with persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — V. 104. — P. 1162–1167.
- Robinson D.S., Campbell D., Barnes P.J. Addition of leukotriene antagonist to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2001. — V. 357, № 9273. — P. 2007–2011.
- Jayaram L., Duong M., Pizzichini M.M. et al. Future of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma // *Eur. Respir. J.* — 2005. — V. 25. — P. 41–46.
- Ghiro L., Zanonato S., Rampon O. et al. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children // *Eur. Respir. J.* — 2002. — V. 20, № 3. — P. 630–634.
- Henderson W.R.Jr., Tang L.O., Chu S.J. et al. A role for cysteinil leukotriens in airway remodeling in a mouse model // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — V. 165, № 1. — P. 108–116.
- Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2 to 14 years of age // *Am. J. Respir. Med.* — 2002. — V. 1, № 3. — P. 225–228.
- Knorr B., Holland S., Rogers D. et al. Montelukast adult (10 mg film-coated tablet) and pediatric (5 mg-chewable tablet) dose selection // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106. — P. S171–178.
- Storms W., Michele T.M., Knorr B. et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — V. 31, № 1. — P. 77–87.

19. Noonan M.J., Chervinsky P., Brandon M. et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. *Montelukast: asthma study group // Eur. Respir. J.* — 1998. — V. 11, № 6. — P. 1232–1239.
20. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Montelukast clinical research study group // Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 158, № 11. — P. 1213–1220.
21. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-years-old children: a randomised, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group // JAMA.* — 1998. — V. 279, № 15. — P. 1181–1186.
22. Becker A., Swern A., Tozzi C.A. et al. Montelukast in asthmatic patients 6–14-years-old with an FEV1>75% // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 10. — P. 1651–1659.
23. Knorr B., Franchi I.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics.* — 2001. — V. 108, № 3. — E48.
24. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — V. 171, № 4. — P. 315–322.
25. Davies G.M., Dasbach E.J., Santanello N.C. et al. The effect of montelukast versus usual care on healthcare resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma // *Clin. Ther.* — 2004. — V. 26, № 11. — P. 1895–1904.
26. Bisgaard H., Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — V. 167, № 3. — P. 379–383.
27. Robertson C.F. Henry R.L., Mellis C. et al. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empr Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, USA, [A53] Poster C71, May 2004.
28. Israel E., Chervinsky P.S., Friedman B. et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 110, № 6. — P. 847–854.
29. Baumgartner R.A., Martinez G., Edelman J.M. et al. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone // *Eur. Respir. J.* — 2003. — V. 21, № 1. — P. 123–128.
30. Zeiger R.S., Bird S.R., Kaplan M.S. et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial // *Am. J. Med.* — 2005. — V. 118. — P. 649–657.
31. Garcia G., Wahn U., Gilles L. et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC Study // *Pediatrics.* — 2005. — V. 116. — P. 360–369.
32. Maspero J., Duenas-Meza E., Volovitz B. et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2001. — V. 17, № 2. — P. 96–104.
33. Villaran C., O'Neill S.J., Helbing A. et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Montelukast/Salmeterol Exercise study Group // J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — V. 104, № 3 (pt1). — P. 547–553.
34. Edelman J.M., Turpin J.A., Bronsky E.A. et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomised, double-blind trial. *Exercise study Group // Ann. Intern. Med.* — 2000. — V. 132, № 2. — P. 97–104.
35. Storms W., Chervinsky P., Ghannam A.F. et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilatation after challenge // *Resp. Med.* — 2004. — V. 98. — P. 1051–1062.
36. Melo R., Sole D., Naspitz C. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111. — P. 301–307.
37. Pajaron-Fernandez M., Garcia-Rubia S., Sanchez-Solis M., Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2006. — V. 41, № 3. — P. 222–227.
38. Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G. et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14-year-old children with asthma // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 133. — P. 424–428.
39. Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Lipworth B.J. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — V. 31, № 1. — P. 61–68.
40. Philip G., Malmstorm K., Hampel F.C. et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. — V. 32, № 7. — P. 1020–1028.
41. Chervinsky P., Philip G., Malice M.P. et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — V. 92, № 3. — P. 367–373.
42. Van Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period // *Allergy.* — 2003. — V. 58, № 12. — P. 1268–1276.
43. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 10. — P. 1549–1558.
44. Vaquerizo M.J., Casan P., Castillo J. et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma // *Thorax.* — 2003. — V. 58, № 3. — P. 204–210.
45. Simons F.E., Villa J.R., Lee B.W. et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138, № 5. — P. 694–698.
46. Phipatanakul W., Greene C., Downes S.J. et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — V. 91, № 1. — P. 49–54.
47. Price D.B., Hernandez D., Magyar P. et al. Randomized controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma // *Thorax.* — 2003. — V. 58, № 3. — P. 211–216.
48. Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // *Allergy.* — 2006. — V. 61. — P. 737–742.
49. Diamant Z., van der Molen T., Treating asthma: is there a place for leukotriene receptor antagonists? // *Respir. Med.* — 2005. — V. 99. — P. 655–662.
50. Bjermer L., Bisgaard H., Bousquet J. et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial // *BMJ.* — 2003. — V. 327. — P. 891–897.
51. Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E. et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106, № 6. — P. 1088–1095.
52. Fish J.E., Israel E., Murray J.J. et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy // *Chest.* — 2001. — V. 120. — P. 423–430.
53. Currie G., Lee D., Haggart K. et al. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — V. 167. — P. 1232–1238.
54. Shah A.R., Sharples L.D., Solanki R.N., Shah K.V. Double-blind, randomised, controlled trial assessing controller medications in asthma // *Respiration.* — 2006. — V. 481 / Published online 09.01.06: www.karger.com.
55. Currie G.P., Lee D., Srivastava P. Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? // *Chest.* — 2005. — V. 128. — P. 2954–2962.
56. Merck and Co. Inc. Singulair (montelukast) prescribing information. Rahway (NJ). 2001.
57. Loughlin J.E., Cole J.A., Rothman K.J., Johnson E.S. Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 88, № 3. — P. 319–325.
58. Kemp J.P. Recent advances in the management of asthma using leukotriene modifiers // *Am. J. Respir. Med.* — 2003. — V. 2. — P. 139–156.
59. Wohlsen A., Martin C., Vollmer E. et al. The early allergic response in small airways of human precision-cut lung slices // *Eur. Respir. J.* — 2003. — V. 21, № 6. — P. 1024–1032.
60. Pifferi M., Caramella D., Ragazzo V. et al. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study // *Ped. Allergy Immunol.* — 2004. — V. 15, № 5. — P. 472–473.
61. Cobs J.T. The effect of montelukast sodium on the duration of effusion of otitis media // *Clin. Pediatr.* — 2004. — V. 43, № 6. — P. 529–533.

Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Н.И. Вознесенская, Р.М. Торшхоева, К.Е. Эфендиева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности применения пролонгированного β_2 -адреномиметика формотерола в лечении детей с бронхиальной астмой

ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ФОРМОТЕРОЛА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. ПОДРОБНО ОПИСАНЫ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ПРЕПАРАТА. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ПРОБЛЕМЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОРМОТЕРОЛА И ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФОРМОТЕРОЛ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный врач консультативно-
диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 11.04.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

42

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространённых во всём мире хронических заболеваний, представляющее значительную социальную проблему, как для детей, так и для взрослых. Существуют убедительные данные о том, что за последние 20 лет распространённость заболевания значительно увеличилась, особенно среди детского населения. По данным «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2004) распространённость симптомов БА у детей чрезвычайно варьирует и составляет в различных популяциях от 0 до 30% [1].

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого играют роль многие клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает гиперреактивность дыхательных путей, приводящую к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространённой, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [1].

Лекарственные средства, применяемые для терапии БА, направлены на обеспечение проходимости дыхательных путей (препараты, облегчающие симптомы или «средства скорой помощи»), а также на уменьшение воспаления и контроль над симптомами заболевания (препараты базисной терапии). К средствам базисной терапии последним относят лекарственные средства с противовоспалительным эффектом (глюкокортикоиды (ГК), кромоны, антилейкотриеновые средства, анти-IgE и антицитокинные препараты) и длительнодействующие бронходилататоры (β_2 -адреномиметики длительного действия, препараты теофиллина с замедленным высвобождением). Наиболее эффективными средствами базисной терапии в настоящее время считают ингаляционные ГК. К средствам, облегчающим симптомы, относят ингаляционные короткодействующие β_2 -адреномиметики (наиболее эффективные бронходилататоры), антихолинергические препараты, препараты теофиллина с немедленным высвобождением и пероральные короткодействующие β_2 -адреномиметики [2].

**Yu.G. Levina, L.S. Namazova, V.V. Botvinieva,
N.I. Voznesenskaya, R.M. Torshkhoyeva, K.Ye. Efendiyeva**

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Peculiarities of therapy with
long-acting β_2 -adrenergic
agonist formoterol
for asthma in children**

INFORMATION ON CLINICAL USE OF LONG-ACTING β_2 -ADRENERGIC AGONIST FORMOTEROL IN CHILDREN WITH ASTHMA IS PRESENTED. PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS ARE SCRUTINIZED IN DETAIL. COMBINED THERAPY FOR ASTHMA WITH FORMOTEROL AND INHALED CORTICOSTEROIDS IS SPOTLIGHTED.

KEY WORDS: FORMOTEROL, BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN.

Неадекватное лечение БА у детей приводит к неконтролируемому течению заболевания с сохранением воспалительных изменений в бронхах и персистенцией бронхиальной обструкции, и частому использованию бронхолитиков. Неконтролируемое течение БА любой степени тяжести значительно ухудшает качество жизни пациентов в результате ограничения их физической и социальной активности [3].

Адекватное ведение больных БА чаще всего позволяет эффективно контролировать симптомы заболевания. Цели лечения больных БА включают [1]:

- достижение и поддержание контроля над симптомами болезни;
- предотвращение обострений БА;
- поддержание функций лёгких по возможности на уровне, близком к нормальным показателям;
- поддержание нормального уровня активности, в том числе физической;
- исключение побочных эффектов противоастматических препаратов;
- предотвращение развития необратимой бронхиальной обструкции;
- предотвращение связанной с БА смертности.

К показателям контроля заболевания «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» относят следующие [1]:

- минимальная выраженность (в идеале отсутствие) хронических симптомов БА, включая ночные;
- минимальные (нечастые) обострения;
- отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи;
- минимальная потребность (в идеале отсутствие) в β_2 -адреномиметиках (по мере необходимости);
- отсутствие ограничений активности, в том числе физической;
- суточные колебания пиковой скорости выдоха менее 20%;
- нормальные (близкие к нормальным) показатели пиковой скорости выдоха;
- минимальная выраженность (или отсутствие) нежелательных эффектов лекарственных препаратов.

β_2 -адреномиметики используют для лечения БА с 60-х гг. XX века. Препараты этой группы вызывают расширение бронхов за счёт воздействия на β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры стенки дыхательных путей. Фармакологические свойства β_2 -адреномиметиков определяются их способностью стимулировать β_1 - и β_2 -адренорецепторы различных клеток. У первых β_2 -адреномиметиков (в частности, изопреналина избирательность действия была низкой, что приводило не только к расширению бронхов, но и множеству нежелательных побочных эффектов. Это вынудило продолжить поиск препаратов, действующих преимущественно на β_2 -адренорецепторы бронхов. В результате был создан «золотой стандарт» короткодействующих β_2 -адреномиметиков — сальбутамол. Параллельно был синтезирован и фенотерол, обладающий большим количеством нежелательных эффектов, поэтому у детей его применяют редко. Поскольку сальбутамол и фенотерол обладают малой продолжительностью действия (4–6 ч), их назначение не позволяет контролировать ночные симптомы БА. Дальнейшие исследования привели к синтезу β_2 -адреномиметиков длительного действия — формотерола и салметерола. Классификация β_2 -адреномиметиков в зависимости от начала и продолжительности их действия представлена в таблице.

Эффект β_2 -адреномиметиков длительного действия сохраняется в течение 12 ч. Установлено, что при связывании

Таблица. Классификация β_2 -адреномиметиков

Начало действия	Длительность действия	
	Короткая	Длительная
Быстрое	Фенотерол Сальбутамол Тербуталин	Формотерол
Медленное		Салметерол

молекулы β_2 -адреномиметика с β_2 -адренорецептором и активации последнего происходит увеличение внутриклеточной концентрации циклической АМФ, что вызывает релаксацию гладкой мускулатуры бронхов и подавление выброса медиаторов воспаления из тучных клеток. Пролонгированные препараты обеспечивают лучший контроль симптомов и показателей функций лёгких у больных БА (по сравнению с β_2 -адреномиметиками короткого действия) и улучшают качество жизни пациентов [5].

Липофильность — ключевой фактор, определяющий время начала и продолжительность бронхолитического эффекта β_2 -адреномиметика; плазмалемма (клеточная мембрана) играет роль своеобразного депо препарата. β_2 -адреномиметики длительного действия обладают длинными липофильными боковыми цепями, благодаря чему фиксируются в смежных по отношению к β_2 -адренорецептору областях клеточной мембраны, что пролонгирует эффект препарата. При этом объективно достигается максимальный бронходилатирующий эффект и минимизируется побочное действие [6].

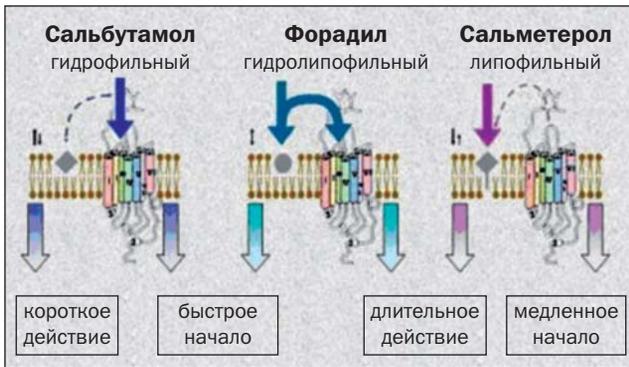
Сальбутамол — высокогидрофильное соединение, благодаря чему может перемещаться из экстрацеллюлярной области непосредственно в сердцевину β_2 -адренорецептора, где формируются ионные взаимодействия между молекулой препарата и активным сайтом рецептора, что обеспечивает быстрое начала действия [7]. Когда ионные связи нарушаются, молекула препарата отсоединяется от активного сайта и удаляется путём диффузии. Другая молекула может попадать в активный сайт тем же способом. Количество молекул сальбутамола в жидкой фазе зависит от принятой дозы препарата, однако они обычно быстро удаляются путём диффузии, что и определяет короткую продолжительность действия.

Формотерол обладает средней липофильностью. Молекулы формотерола могут непосредственно проникать в сердцевину β_2 -адренорецептора и напрямую взаимодействовать с активными сайтами, обеспечивая таким образом быстрое наступление эффекта. Тем не менее, большая часть молекул диффундируют в клеточную мембрану, где таким образом формируется депо формотерола (его размеры зависят от дозы принятого препарата). Когда молекула формотерола отсоединяется от активного сайта, другая депонированная молекула занимает её место, проникая из мембраны в экстрацеллюлярную водную область. Поэтому формотерол имеет более длительную продолжительность действия, зависящую от дозы препарата [8].

Салметерол значительно более липофилен, чем формотерол, и начинает действовать через больший период времени, что связано с малой скоростью диффузии через клеточную мембрану в β_2 -адренорецептор (рис. 1).

Первое упоминание о формотероле как о стандартном β_2 -адреномиметике для перорального приёма датируется 1976 г., однако лишь спустя 10 лет было открыто уникальное свойство препарата — пролонгированная бронходилатация при его ингаляционном введении [9]. Формотерол в первые стали применять в Японии в 1986 г. в форме таблеток и сиропа. С 1990 г. начал применяться аэрозольную лекарственную форму формотерола, разработанную

Рис. 1. Теория диффузной макрокинетики (по G.P. Anderson, 1993)



фирмой Сибя (Швейцария), а с 1994 г. его начали выпускать в форме порошкового ингалятора. В России формотерол представлен двумя препаратами: Форадил (Новартис Фарма, Швейцария) и Оксис Турбухалер (Астра Зенека, Великобритания). Форадил представляет собой порошок для ингаляций, вводимый с помощью специального устройства — «Аэролайзера» (Novartis Pharma AG, Швейцария). При использовании порошкового ингалятора больным рекомендуют вдыхать через устройство с максимальным усилием — такой приём позволяет обеспечить максимальный инспираторный поток, что повышает респираторную фракцию аэрозоля. С другой стороны, очень быстрая ингаляция снижает депозицию в периферических отделах бронхиального дерева, что особенно актуально для порошковых ингаляторов с низким сопротивлением. Задержка дыхания после ингаляции, наклон головы и вдох от уровня более низких лёгочных объёмов не влияют на эффективность порошкового ингалятора [10]. Необходимо помнить, что при использовании порошкового ингалятора пациент не должен выдыхать в ингалятор перед ингаляцией, чтобы не «выдуть» дозу из ингалятора.

К достоинствам капсульных моделей порошковых ингаляторов относятся точность дозирования препарата, компактный размер, защита лекарственной субстанции от влажности, возможность назначения большой дозы препарата (до 20–30 мг) и низкая стоимость. К недостаткам следует отнести неудобство, связанное с частой заправкой ингалятора, и технические проблемы (неадекватное вскрытие капсулы, её застревание в камере ингалятора и возможность ингаляции частиц капсулы) [11]. Впрочем, необходимость заправки порошкового ингалятора перед каждой ингаляцией не представляет большой проблемы при использовании бронхолитика пролонгированного действия, например, формотерола (Форадил), который назначают не чаще 1–2 раз в сут, однако это может вызвать определённые неудобства при использовании других препаратов, вводимых чаще 3 раз в сутки.

Ингалятор «Аэролайзер» (ранее называвшийся «Циклохалер») представляет активируемый дыханием однозарядный порошковый ингалятор. При проведении ингаляции капсулу помещают во внутреннюю ячейку «Аэролайзера» и прокалывают нажатием на кнопки по бокам ингалятора. Во время ингаляции поток воздуха подхватывает капсулу и заставляет её вращаться, таким образом порошок высвобождается и перемешивается с вдыхаемым воздухом. Это обеспечивает полезную обратную связь, позволяющую контролировать доставку дозы, что особенно важно у детей, более склонных, чем взрослые, к неадекватному дозированию. Пациент может видеть дозу в капсуле и убедиться в отпуске дозы, слышит, как вращается капсула во время ингаляции, ощущает вкус лактозы во рту и, таким образом, контролирует

ее опорожнение капсулы. Кроме того, дополнительным средством контроля адекватности ингаляции служит наступление бронходилатации, которая при применении формотерола развивается в течение нескольких минут.

Величина воздушного потока через ингаляционное устройство, активируемое дыханием, зависит от величины его сопротивления потоку воздуха. У ингалятора «Аэролайзер» сопротивление умеренное, что позволяет применять его при более низких инспираторных потоках (30 л/мин). Тем не менее, эффективность «Аэролайзера» также зависит от величины потока. В исследовании *in vitro* показано снижение фракции респираторных частиц с уменьшением инспираторного потока: срединный массовый аэродинамический диаметр частиц составлял 7,2 и 5,3 мкм при потоках 40 и 80 л/мин соответственно [13].

Умеренное сопротивление ингалятора позволяет пациенту (или его родителю/опекуну) полностью контролировать дозирование, сводя к минимуму риск передозировки или приёма недостаточной дозы. Это особенно важно для детей, у которых выше вероятность низкой скорости вдоха из-за внутренних ограничений воздушного потока и/или неспособности правильно пользоваться ингалятором. Исследования с применением «Аэролайзера» у детей в возрасте 6–11 лет показали, что почти все они, в том числе и с тяжёлой БА, могут достичь пиковой скорости вдоха 60 л/мин [11, 14, 15].

При исследовании бронхорасширяющего эффекта формотерола (12 мг), вводимого с помощью «Аэролайзера» или «Турбухалера», значимых различий между двумя порошковыми ингаляторами относительно изменения ОФВ₁ через 12 ч по сравнению с исходными показателями выявлено не было. Прирост ОФВ₁ при применении формотерола по сравнению с плацебо был одинаково высоким для обоих порошковых ингаляторов. Таким образом, эффективность формотерола при использовании порошкового ингалятора «Аэролайзера» и «Турбухалера» одинакова [16].

Сравнение клинической эффективности и удобства применения ингаляторов «Аэролайзер» и «Турбухалер» было проведено в рандомизированном мультицентровом параллельном исследовании [17]. У 200 больных БА, не достигшим контроля над заболеванием на фоне терапии ингаляционными ГК, дополнительно назначили формотерол в дозе 12 мкг 2 раза в сут через «Аэролайзер» или «Турбухалер» в течение 4 нед. Правильная техника ингаляции отмечена у 86% пациентов, применявших «Турбухалер» и у 98% пациентов, применявших «Аэролайзер». Каких-либо различий в клинической эффективности формотерола при его введении с помощью указанных ингаляторов выявлено не было. В то же время было отмечено, что «Аэролайзер» более прост в применении по сравнению с «Турбухалером».

Формотерол в форме ингаляций начинает оказывать действие уже через 3 мин, максимальный эффект развивается через 30–60 мин, то есть почти также, как у β₂-адреномиметика короткого действия сальбутамола [18, 19]. Формотерол в дозе 24 мкг увеличивает ОФВ₁ на 15% через 6–8 мин [20]. По силе воздействия на β₂-адренорецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей формотерол приблизительно в 2 раза сильнее салметерола [6]. Бронхорасширяющий эффект формотерола зависит от дозы: продолжительность действия после ингаляции 6, 12 и 24 мкг составляет 5, 7–8 и 10 ч соответственно, что определяется механизмом его мембранного депонирования. Формотерол предупреждает возникновение бронхоспазма, вызываемого метахолином, в течение 12 ч, и купирует бронхообструкцию, спровоцированную физической нагрузкой и гипервентиляцией, в течение 4 ч после ингаляции [21]. Таким образом, особенность формотерола состо-

ит в том, что его можно использовать как для неотложной, так и для поддерживающей терапии.

В исследовании M. Palmqvist у больных, получавших формотерол, резистентность к действию неспецифических стимулов, сужающих бронхи, была более высокой [22]. Кроме того, протективный эффект формотерола (в отличие от салметерола) носил дозозависимый характер.

В обзоре J. Kottakis et al. указывается на эффективность формотерола при отсутствии клинического эффекта от салметерола. Контролируемые исследования показали, что у части больных БА формотерол оказывает эффект при отсутствии клинического ответа на салметерол [23].

Эффективность и безопасность формотерола изучена в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании. Препарат в дозе 12 или 24 мкг был назначен на 12 мес 518 детям в возрасте 5–12 лет с БА, получавшим противовоспалительные препараты, но всё ещё нуждавшимся в ежедневном применении β_2 -адреномиметиков короткого действия для облегчения симптомов. ОФВ₁ после первой ингаляции препарата, а также через 3 и 12 мес от начала терапии был существенно выше у пациентов, получавших формотерол (как по 12, так и по 24 мкг), чем в контрольной группе. Исследование продемонстрировало, что у детей с БА и неадекватным контролем симптомов на фоне противовоспалительной терапии дополнительное назначение ингаляционного формотерола улучшает функцию лёгких, уменьшает число ночных симптомов и необходимость в применении β_2 -адреномиметиков короткого действия. Данные исследования также подтверждают, что регулярное применение мощного бронходилататора длительного действия безопасно и хорошо переносится при условии, что пациенты также получают ингаляционные ГК в качестве противовоспалительной терапии. Тем не менее, следует помнить, что не следует уменьшать ни объём противовоспалительной терапии, ни регулярность мониторинга течения заболевания, даже если назначение β -адреномиметиков длительного действия позволило достичь уменьшения выраженности симптомов и улучшения функции лёгких [24].

Хорошие результаты также получены при исследовании «гибкого» режим дозирования формотерола (регулярный приём 2 раза в сут в сочетании с периодическим использованием в качестве препарата для облегчения симптомов). Суммарная доза формотерола в большинстве случаев (96% из 2452 дней лечения) не превышала 48 мкг/сут. В течение 9–12 мес последующего наблюдения эффективность формотерола при таком режиме дозирования сохранялась, а каких либо сомнений в безопасности препарата не возникло [14].

В последнее время большое внимание уделяют противовоспалительному действию β_2 -адреномиметиков, хотя его клиническое значение по всей видимости не столь значительно [25]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании оценивали влияние формотерола на клинические показатели и медиаторы воспаления у 34 детей в возрасте 6–18 лет с атопической БА средней степени тяжести [26]. В ходе этого исследования было установлено, что формотерол не только уменьшает выраженность симптомов и улучшает функцию лёгких у детей, но также уменьшает содержание в крови эозинофилов, эозинофильного катионного белка и интерлейкина 4. Результаты исследования предполагают, что формотерол обладает определённым противовоспалительным эффектом, хотя и недостаточным выраженным, чтобы рассматривать препарат как средство базисной противовоспалительной терапии [26].

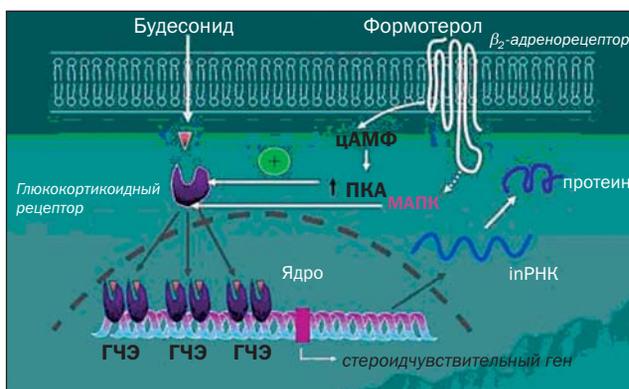
Существуют данные о возможном маскировании воспаления при применении β_2 -адреномиметиков длительного действия [27–29]. В то же время, по данным других авторов, маскирование воспаления дыхательных путей на фоне комбинированной терапии ингаляционными ГК и β_2 -адреномиметиками длительного действия отсутствует, что подтверждают результаты морфологических исследований при комбинированном лечении будесонидом с формотеролом и монотерапии будесонидом [23, 30–32].

Ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия следует назначать до повышения дозы ингаляционных ГК в тех случаях, когда стандартные дозы последних не позволяют достичь контроля БА. Поскольку длительная терапия ингаляционными β_2 -адреномиметиками длительного действия не оказывает достаточного влияния на перестраивающее воспаление дыхательных путей при БА, их всегда следует применять в сочетании с ингаляционными ГК [33, 34]. Дополнительное назначение ингаляционных β_2 -адреномиметиков длительного действия пациентам, получающим ингаляционные ГК уменьшает выраженность симптомов (в том числе ночных), улучшает функцию лёгких, уменьшает потребность в ингаляционных β_2 -адреномиметиках короткого действия, а также снижает частоту обострений [35–39].

В настоящее время существуют убедительные данные, что ингаляционные ГК и β_2 -адреномиметики длительного действия обладают комплементарным (взаимно усиливающим) механизмом действия [40–43]. ГК могут оказывать несколько эффектов на β_2 -адренорецепторы, в частности, способствовать поддержанию их высокой чувствительности и увеличивать синтез протеина β_2 -адренорецептора на уровне транскрипции генов [44]. С другой стороны, в ходе каскада биохимических реакций, возникающих при связывании β_2 -адреномиметика длительного действия с β_2 -адренорецептором, происходит активация митоген-активируемой протеинкиназы [45]. Последняя фосфорилирует неактивный глюкокортикоидный рецептор, что повышает его чувствительность [46, 47] (рис. 2).

Включение ингаляционного β_2 -адреномиметика длительного действия в схему лечения больных, у которых БА не удаётся контролировать низкими или высокими дозами ингаляционных ГК, более эффективно, чем увеличение дозы ингаляционных ГК в 2 раза и более [38, 40, 41]. Ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия также можно применять для профилактики бронхоспазма, спровоцированного физической нагрузкой, поскольку они обеспечивают более длительный защитный эффект, чем ингаляционные β_2 -адреномиметики короткого действия [48]. Быстрое начало и большая продолжительность

Рис. 2. Эффект формотерола на рецепторы ГК [46]



действия формотерола позволяет больным с бронхоконстрикцией, вызванной физической нагрузкой, более полно участвовать в целом ряде видов деятельности, от ежедневных занятий, не требующих усилий, до интенсивных физических нагрузок [4].

Дети хорошо переносят длительное лечение формотеролом в сочетании с базисной противовоспалительной терапией, а также его применение по требованию. Побочные эффекты формотерола сопоставимы с таковыми β_2 -адреномиметиков короткого действия, причём возникают они достаточно редко [4, 12, 14, 30]. Стимуляция β_2 -адренорецепторов сосудов приводит к снижению диастолического артериального давления и тахикардии. Метаболические изменения (гипокалиемия) могут привести к удлинению интервала QT, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -адренорецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных сахарным диабетом рекомендуют дополнительный контроль концентрации глюкозы в крови. Побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении с другими симпатомиметиками. β_2 -адреноблокаторы могут ослаблять действие формотерола. Одновременное назначение ксантинов, ГК, диуретиков может усилить гипокалиемическое действие препарата. При назначении формотерола пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы или трициклические антидепрессанты, возможно усиление его действия на сердечно-сосудистую систему. Одновременное применение формотерола с хинидином, сердечными гликозидами, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными препаратами и трициклическими антидепрессантами может сопровождаться удлинением интервала QT и повышением риска развития желудочковых аритмий.

Цель нашего исследования заключалась в оценке эффективности сочетанного применения β_2 -адреномиметика длительного действия формотерола (Форадила) и ингаляционного ГК флутиказона (Фликсотид), и двух комбинированных препаратов — салметерола + флутиказона (Серетид) и формотерола + будесонида (Симбикорт), при БА среднетяжёлого и тяжёлого течения у детей. Наш опыт применения бронходилататоров пролонгированного действия также показывает их высокую эффективность и безопасность.

Под наблюдением находилось 35 детей в возрасте 6–17 лет с БА среднетяжёлого и тяжёлого течения, у которых контроля заболевания на фоне монотерапии ингаляционными ГК достичь не удалось. В зависимости от назначенных препаратов дети были разделены на 3 группы. Пациенты I группы (12 детей) получали формотерол (12 мкг) и флутиказон (125 или 250 мкг) 2 раза в сут, II группы (11 детей) — салметерол + флутиказон (100/50 или 250/50 мкг) 2 раза в сут, III группы (12 детей) — формотерол + будесонид (160/4,5 мкг) по 1–2 ингаляции 2 раза в сут. Дозу препаратов определяли в соответствии со степенью тяжести заболевания с учётом рекомендаций, изложенных в «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы». Учитывали данные спирографии, пикфлоуметрии, частоту приступов затруднения дыхания, физикальные данные бронхообструкции, частоту сердечных сокращений, дополнительное применение короткодействующих β_2 -адреномиметиков (сальбутамола), системных ГК. Также анализировали показатели иммунного ответа (уровни общего IgE, цитокинов в крови).

На фоне лечения отмечено значимое снижение частоты эпизодов затруднения дыхания, выраженности дневных и ночных симптомов БА, увеличение показателей спирографии и утренней и вечерней пиковой скорости выдоха,

уменьшение показателей суточной лабильности бронхов (рис. 3–5). У подавляющего большинства больных необходимо в дополнительном назначении сальбутамола, пероральных теофиллинов, системных ГК не возникла. Нежелательные явления (головокружение, тремор, тахикардия, кашель, першение в горле) на фоне проводимой терапии были минимальными и не потребовали отмены препарата. Установлено значимое снижение концентрации в сыворотке крови IgE, интерлейкина 4, интерлейкина 13, повышение — интерферона γ , интерлейкина 10, интерлейкина 12 (рис. 6–7). Выявленные изменения цитокинового статуса свидетельствуют о переключении иммунного ответа с Th₂- на Th₁-тип.

Выявлено, что комбинированная терапия указанным пре-

Рис. 3. Динамика утренних показателей пиковой скорости выдоха по отношению к норме за 6 мес лечения, %

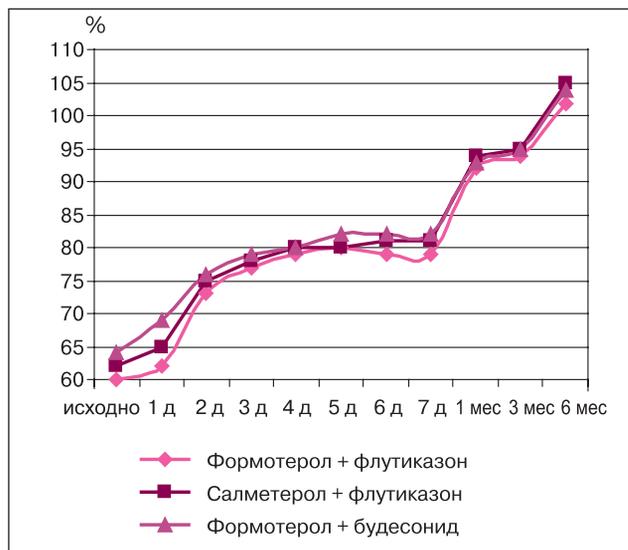
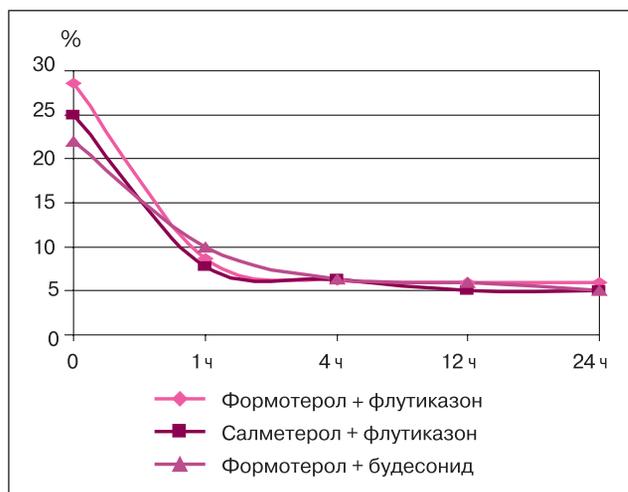


Рис. 4. Динамика суточной лабильности бронхов, %



паратом эффективна и безопасна у детей со среднетяжёлой и тяжёлой персистирующей БА, не достигших контроля на фоне монотерапии ингаляционными ГК.

Таким образом, применение формотерола показано при среднетяжёлой и тяжёлой БА в качестве базисной терапии в сочетании с ингаляционными ГК, а также для профилактики бронхоспазма, вызываемого ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой. Возможно использование препарата по потребности для облегчения симптомов БА.

welcome

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!



формотерол
Форадил

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Формотерола фумарат. Капсулы с порошком для ингаляций. 1 капсула – 12 мкг. **Показания.** Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме. Профилактика бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом или вдыханием аллергенов. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при наличии как обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкции. **Дозы и способ применения. Для взрослых** доза препарата для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При необходимости можно дополнительно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем 2 дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. Больным бронхиальной астмой тяжелого течения может потребоваться разовая доза 24 мкг. **Детям в возрасте 5 лет и старше** для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг (содержимое 1 капсулы) 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) в день, но не чаще, чем 2 дня в неделю. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. Детский возраст до 5 лет. Кормление грудью. **Предосторожности.** Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточности, идиопатическим подклапаным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. После начала лечения Форадилом пациентам следует продолжать противовоспалительную терапию без изменений. Риск развития тяжелой гипохалиемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксально го бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы астмы сохраняются, необходим пересмотр врачом базовой терапии. Избегать применения препарата при беременности и в период лактации. Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения автомашин или управления механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. **Взаимодействия.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дизопирамид, проксинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: ажитация, чувство тревоги, нервозность, бессонница, головокружение, искажение вкусовых ощущений, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани, судороги в мышцах, миалгии. Очень редко: реакции повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), тошнота. **Форма выпуска.** 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

“НОВАРТИС ФАРМА АГ”, ПРОИЗВЕДЕНО “НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ” ШВЕЙЦАРИЯ

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ
можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисез Инк.:**
123104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268,
www.novartis.ru

Рис. 5. Достижение контроля над симптомами бронхиальной астмы у пациентов в группах

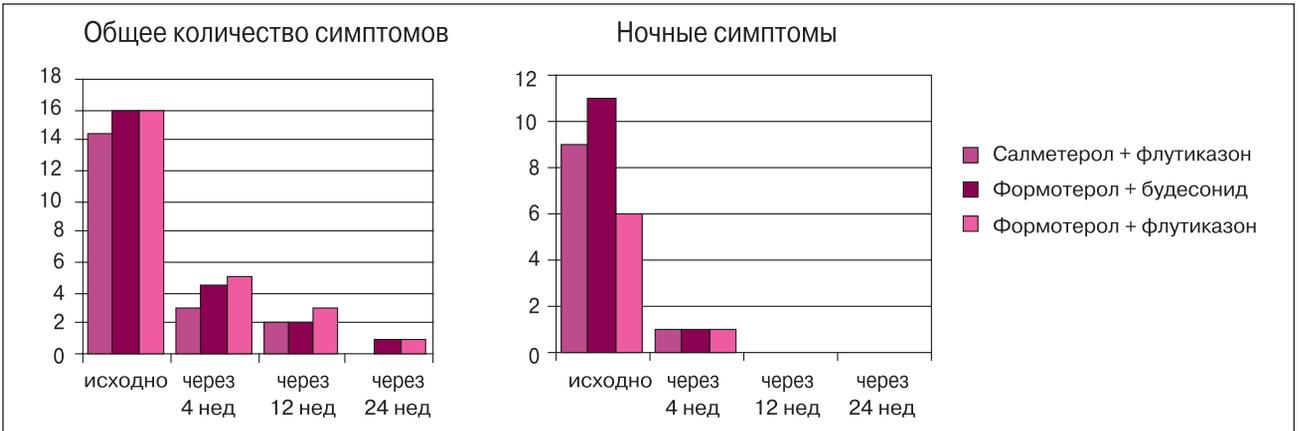
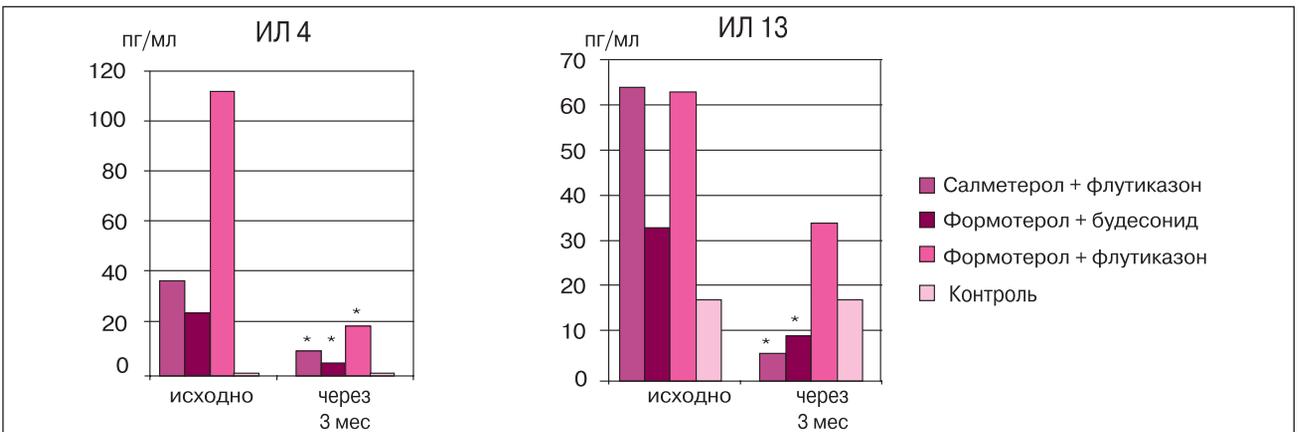
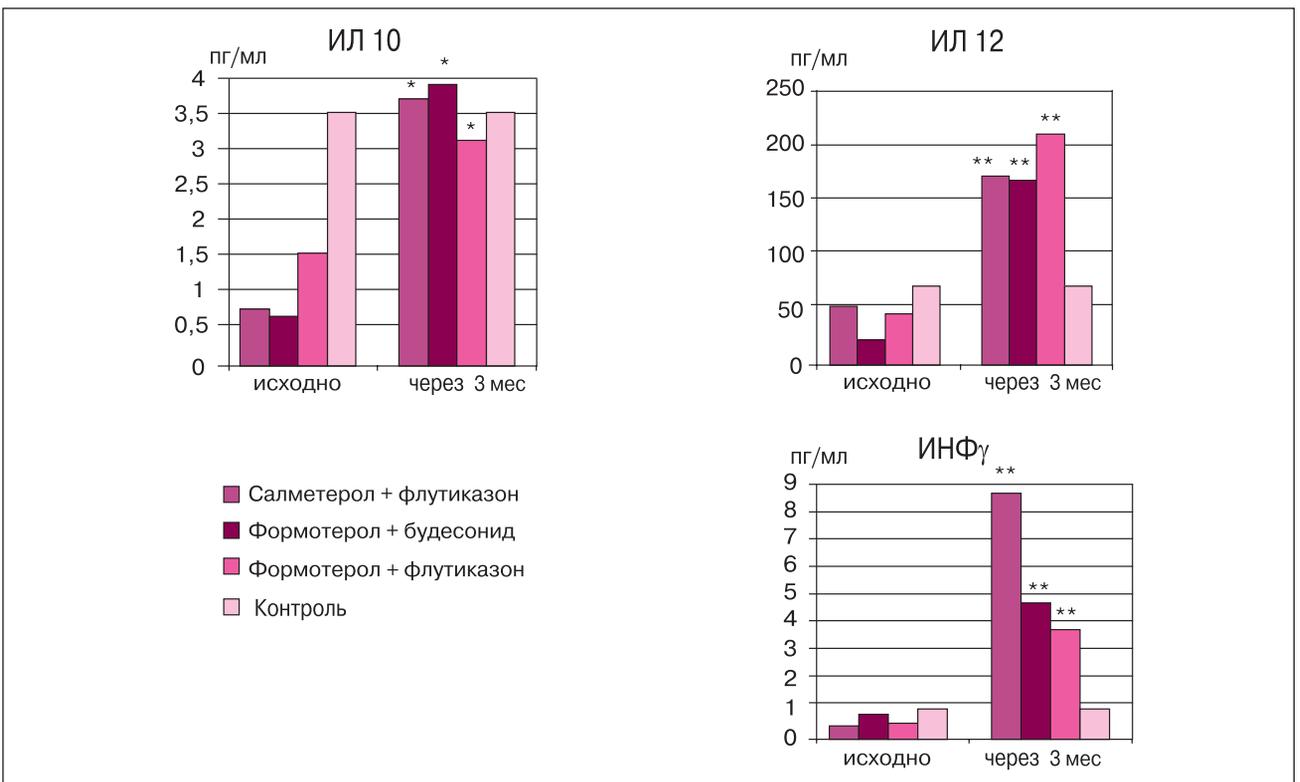


Рис. 6. Динамика концентрации интерлейкина 4 и интерлейкина 13 в сыворотке крови



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Рис. 7. Динамика концентрации интерлейкина 10 (ИЛ 10), интерлейкина 12 (ИЛ 12) и интерферона γ (ИНФ γ) в сыворотке крови



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы (GINA). — 2004.
2. Бронхиальная астма / Педиатрия. Клинические рекомендации. — М., 2005. — С. 46–47.
3. Геппе Н.А., Гребенева И.В., Карпушкина А.В. Материалы научно-практической конференции «Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика». — М., 1999. — 13 с.
4. Bronsky E.A., Yegen U., Yeh C.M. et al. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 89, № 4. — P. 407–412.
5. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Пролонгированные b2-агонисты: место в терапии обструктивных болезней лёгких // *Consilium Medicum.* — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 115–119.
6. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol // *Life Sciences.* — 1993. — V. 52. — P. 2131–2147.
7. Tota M.R., Candelore M.R., Dixon R.A., Strader C.D. Biophysical and genetic analysis of the ligand-binding site of the beta-adrenoceptor // *Trends Pharmacological Science.* — 1991. — V. 12. — P. 4–6.
8. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator // *Life Sciences.* — 1993. — V. 52. — P. 2145–2160.
9. Lofdahl C.G., Svedmyr N. The use of beta 2-adrenoceptor agonists in the treatment of bronchial asthma // *Pharmacol. Toxicol.* — 1996. — V. 78, № 1. — P. 3–11.
10. Pedersen S. Delivery options for inhaled therapy in children over the age of 6 years // *J. Aerosol. Med.* — 1997. — V. 10, Suppl. 1. — P. 41–44.
11. Niclson K.G., Skov M., Mug B. et al. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer // *Eur. Resp. J.* — 1997. — V. 10. — P. 2105–2109.
12. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. et al. RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial // *Eur. Resp. J.* — 2003. — V. 22, № 5. — P. 787–794.
13. van der Kolk H., Zanen P., Tushuizen E., Gusdorf C.F. The effect of inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation system // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1991. — Spec № 3. — P. 415–418.
14. Pearlman D.S., Kottakis J., Till D., Della Cioppa G. Formoterol delivered via a dry powder inhaler (Aerolizer): results from long-term clinical trials in children // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002. — V. 18, № 8. — P. 445–455.
15. Mehra S., Bronsky E.A., Pfister P. The Aerolizer dry powder inhaler allows successful administration of formoterol to pediatric and adult patients with varying degrees of asthma // *Chest.* — 2002. — V. 122 (Suppl.). — 83 p.
16. Lotvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler // *Can. Respir. J.* — 1999. — V. 6, № 5. — P. 412–416.
17. Eliraz A., Ramirez-Rivera A., Ferranti P. et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — V. 55, № 3. — P. 164–170.
18. von Berg A., Berdel D. Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established beta-2-agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma // *Pediatr. Pulmonol.* — 1989. — V. 7. — P. 89–93.
19. Graff-Lonnevig V., Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol // *Clin. Exp. Allergy.* — 1990. — V. 20. — P. 429–432.
20. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action // *Eur. Resp. J.* — 1996. — V. 9. — P. 1684–1688.
21. McAlpine L.G., Thomas N.C. Prophylaxis of exercise-induced asthma with inhaled formoterol, a long-acting beta 2-adrenergic agonist // *Respir. Med.* — 1990. — V. 84. — 293 p.
22. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients // *AMJ Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — V. 160. — P. 244–249.
23. Kottakis J., Wood R., Le Gros V., Della Cioppa G. Clinical efficacy with formoterol in the absence of a response to salmeterol: a review // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — V. 55. — P. 476–479.
24. Bensch G., Berger W.E., Blokhin B.M. et al. International Study Group on Foradil Evaluation in Pediatric Asthma. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 89, № 2. — P. 180–190.
25. Barnes P.J. Effect of beta-agonists on inflammatory cells // *J. Allerg. and Clin. Immunol.* — 1999. — V. 104. — P. 10–17.
26. Stelmach I., Gorski P., Jerzynska J. et al. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 89, № 1. — P. 67–73.
27. Mcivor R.A., Pizzichini E., Turner M.O. et al. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma // *Crit. Care Med.* — 1998. — V. 158, № 3. — P. 924–930.
28. Pizzichini M.M., Kidney J.C., Wong B.J. et al. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses // *Eur. Resp. J.* — 1996. — V. 9. — P. 449–455.
29. Wong B.J., Dolovich J., Ramsdale E.H. et al. Formoterol compared with beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — V. 146. — P. 1156–1160.
30. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 161 (3 Pt 1). — P. 996–1001.
31. De Blic J., Kuusela L.A. Formoterol dry powder capsules for inhalation in children with asthma treated over one year // *Eur. Resp. J.* — 1995. — V. 8 (suppl. 19). — 146 p.
32. Геппе Н.А. Различные аспекты применения формотерола при бронхиальной астме у детей // *Consilium medicum.* — 2003. — Т. 5, № 9.
33. Lemanske R.F.Jr., Sorkness C.A., Mauger E.A. et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — V. 285. — P. 2594–2603.
34. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — V. 285. — P. 2583–2593.
35. Pearlman D.S., Chervinsky P., LaForce C. et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — V. 327. — P. 1420–1425.
36. Kesten S., Chapman K.R., Broder I. et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma // *Am Rev. Respir. Dis.* — 1991. — V. 144. — P. 622–625.
37. Wenzel S.E., Lumry W., Manning M. et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — V. 80. — P. 463–470.
38. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACT) International Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1405–1411.
39. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) // *BMJ.* — 2000. — V. 320. — P. 1368–1673.
40. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid // *Lancet.* — 1994. — V. 344. — P. 219–224.
41. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N. et al. Comparison of addition of SM to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — V. 153. — P. 1481–1488.
42. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова Р.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропionato и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой // *Пульмонология.* — 1998. — Т. 8, № 3. — С. 64–70.
43. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Бунатян А.Ф. и др. Дифференцированный подход к назначению ингаляционных кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме у детей // *Пульмонология.* — 1999. — Т. 9, № 4. — С. 71–76.
44. Collins S., Caron M.G., Lefkowitz R.J. Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids // *J. Biol. Chem.* — 1988. — V. 263. — P. 9067–9070.
45. Dowling R.B., Rayner C.F., Rutman A., Jackson A.D. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 155. — P. 327–336.
46. Krstic M.D., Rogatsky I., Yamamoto K.R., Garabedian M.J. Mitogen-activated and cyclin-dependent protein kinases selectively and differentially modulate transcriptional enhancement by the glucocorticoid receptor // *Mol. Cell. Biol.* — 1997. — V. 17. — P. 947–954.
47. Eickelberg O., Roth M., Lox et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells // *J. Biol. Mol. Chem.* — 1999. — V. 274. — P. 1005–1010.
48. Nelson J.A., Strauss L., Skowronski M. et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 339. — P. 141–146.

В.Д. Толстова, Н.И. Капранов

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения

С СОВРЕМЕННЫХ ПОЗИЦИЙ РАССМОТРЕНЫ ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО НОВЫМ МЕТОДАМ СКРИНИНГА ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОБОСНОВАНЫ ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И МУКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МУКОВИСЦИДОЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Капранов Николай Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического
отдела муковисцидоза НИИ клинической
генетики Медико-генетического
научного центра РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 115478, Москва,
ул. Москворечье, д. 1,
тел. (495) 195-27-58
Статья поступила 17.05.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

50

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее частых моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования и полиорганной манифестацией. Частота МВ колеблется среди представителей белой расы от 1:600 до 1:18 000, а в РФ составляет 1 случай на 4900 новорожденных (табл. 1).

В развитых странах, включая Россию, МВ — важная медико-социальная проблема. Это связано, с одной стороны, с ранней инвалидизацией больных, необходимостью активного диспансерного наблюдения, постоянного комплексного дорогостоящего лечения, а с другой стороны — со значительными успехами в области ранней диагностики и современного лечения [1–2]. В последние годы наблюдают рост количества больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной его трансформации из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

Важнейшим достижением в исследовании МВ стала идентификация в 1980 г. гена, кодирующего белок муковисцидозного трансмембранного регулятора. В результате генетического анализа и позиционного клонирования было установлено, что ген МВ расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяжённость приблизительно 250 000 пар нуклеотидов и включает 27 экзонов. Ген МВ относится к суперсемье АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток жизненно важных органов и систем и функционирующим как цАМФ-зависимый хлорный канал. В настоящее время известно более 1200 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ, из которых большинство относится к редким или даже уникальным [3]. Отмечено влияние мутации муковисцидозного трансмембранного регулятора на тяжесть заболевания, что определяется её типом (миссенс-мутации, делеционный сдвиг рамки и т.д.), воздействием на структуру и функцию (класс мутации) (табл. 2) и положением внутри гена (локализация в функциональных или структурных регионах) [4].

В ходе мультицентровых исследований, проводившихся в 17 странах Центральной и Восточной Европы, включая Россию, определён список из 33 основных мутаций, имеющих важное диагностическое значение для этих стран. В России наиболее часто наблюдают 12 мутаций, на их долю приходится 75% обследованных мутантных хромосом.

Открытие гена МВ положило начало ДНК-диагностике заболевания, что в настоящее время позволяет проводить эффективную профилактику МВ. В РФ

V.D. Tolstova, N.I. Kapranov

Medical Genetic Scientific Center, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Cystic fibrosis: present day
aspects of diagnostics and
treatment**

ISSUES OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND TREATMENT ARE INSPECTED FROM THE PRESENT DAY POINT OF VIEW FOCUSING ON NOVEL SCREENING METHODS USED FOR EARLY DIAGNOSTICS OF THE DISEASE. THE ARTICLE GIVES GROUNDED KEY PRINCIPLES OF COMPLEX TREATMENT INCLUDING RATIONAL USE OF ANTIBACTERIAL AND MUCOLYTIC AGENTS.

KEY WORDS: CYSTIC FIBROSIS, DIAGNOSTICS, TREATMENT, CHILDREN.

Таблица 1. Частота муковисцидоза в некоторых странах*

Страна	Частота (количество новорождённых на 1 случай МВ)
Финляндия	25 000
Турция	10 000
Швеция	7300
Польша	6000
Россия	4900
Дания	4700
Нидерланды	3650
Греция	3500
Испания	3500
Германия	3300
Чехия	2833
Великобритания	2600
Италия	2438
Франция	2350
Швейцария	2000
Шотландия (Великобритания)	1984
Ирландия	1800
США	3500
Бразилия	6902
Чили	4000
Куба	3900
Объединённые Арабские Эмираты	15 876
Индия	40 000–100 000
Япония	100 000–350 000
Австралия	2500

* Report of a Joint Meeting. The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis // WHO/HGN/CF/WG/04.02. P. 15.

ДНК-диагностику проводят в Москве, Санкт-Петербурге, Уфе, Томске, Красноярске и налаживают в ряде других региональных центров диагностики и лечения МВ. Генетические исследования лежат в основе фундаментальных работ новых этиопатогенетических подходов к лечению заболевания.

Тяжесть течения болезни и её прогноз во многом определяются ранней диагностикой и своевременной постановкой больного на учёт в региональном центре МВ. У большинства пациентов первые симптомы заболевания появляются уже на первом году жизни. У 20% новорождённых с МВ

развивается мекониальный илеус. Ранняя диагностика заболевания — одна из важнейших целей национальной программы по неонатальному скринингу на МВ. С 2006 г. МВ включён в число наследственных болезней, скрининг которых необходим у новорождённых.

Новые критерии диагностики МВ были разработаны в 1998 г. Они включают два диагностических блока:

1. Один из характерных клинических симптомов, или случай МВ в семье, или положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину.

2. Повышенная концентрация хлоридов в поте (более 60 ммоль/л), или две идентифицированные мутации, или положительный тест по измерению разности назальных потенциалов (в пределах от -40 до -90 мВ).

Диагноз считают достоверным при наличии хотя бы одного критерия из каждого блока [5]. В связи с дороговизной генетического исследования, доступностью ДНК-диагностики лишь немногим региональным центрам, а также трудностями с определением разности назальных потенциалов диагностика МВ в России ещё какое-то время будет базироваться на наличии хронического бронхолёгочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста, МВ у сибсов. Для постановки диагноза МВ достаточно сочетания любых двух из этих четырёх признаков.

Изменения со стороны бронхолёгочной системы обычно появляются в первые недели или месяцы жизни ребёнка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. В результате этих ранних изменений развивается обтурация периферических дыхательных путей, что приводит к нарушению механизма самоочищения бронхов. Это способствует развитию бактериальной инфекции и воспаления. Формируется так называемый порочный круг (рис. 1). Вирусная инфекция повышает риск и обычно ускоряет развитие бактериального поражения. Дыхательные расстройства, вызванные хронической лёгочной инфекцией, играют определяющую роль в заболеваемости и смертности, становясь причиной летального исхода более чем у 90% больных [2, 6].

Спектр бактериальных патогенов при МВ остаётся ограниченным. Наиболее распространены *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* (мукоидная и немуккоидная формы). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*, отличающейся полирезистентностью к антибиотикам, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter spp.*, *Alcaligenes spp.* и ряда других микробных агентов [1–3].

Патогенез хронической синегнойной лёгочной инфекции при МВ связывают преимущественно с III типом реакций гиперчувствительности, характеризующимся продукцией антител против бактериальных антигенов, образованием иммунных комплексов и миграцией большого количества нейтрофилов в зону повреждения [7, 8]. Колонизация

Таблица 2. Классы мутаций в гене CFTR

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V	Класс VI
Нарушение синтеза протеина	Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК	Изменение свойств регуляции других ионных каналов
G542X W1282X R553X 621+1C-T 2143delT 1677delTA	F508del N1303K I507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849+10kbC-T A455E IVS8(5T) 1811+1,6kbA-G	G551D

Рис. 1. Схема нарушения функции бронхолёгочной системы у больных муковисцидозом



Pseudomonas aeruginosa вызывает выраженный воспалительный ответ, сопровождающийся высвобождением большого количества цитокинов, таких, как интерлейкин 8, который является хемоаттрактантом нейтрофилов. Изначально немуконидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные с формированием биофильма вокруг микроколоний, что делает их резистентными к фагоцитам и ограничивает проникновение антибиотиков в очаг воспаления [8].

Хронической стадии инфекционного процесса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, предшествуют месяцы и даже годы интермиттирующей или низкой степени колонизации. В этот период клиническая симптоматика бактериальной инфекции нижних дыхательных путей либо совсем отсутствует, либо слабо выражена, а показатели функции внешнего дыхания остаются стабильными. Элиминация синегнойной инфекции возможна только на этом этапе, поэтому особое внимание уделяют больным с первым высевам *Pseudomonas aeruginosa*.

Нарушение стула наблюдают с первых дней жизни у 47,3% больных МВ, а к 1 году — у 76,6% [9, 10]. Известно, что у 85–90% больных МВ (по нашим данным — у 95,3%) развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы, проявляющаяся в основном нарушением ассимиляции жиров и стеатореей той или иной степени. В связи с этим среди больных МВ широко распространён дефицит жирорастворимых витаминов, β-каротина и полиненасыщенных жирных кислот. Нарушение всасывания липофильных антиоксидантов усугубляет системный оксидативный стресс, усиливает повреждение органов и тканей свободными радикалами, а также способствует чрезмерному воспалительному ответу. Оксидативный стресс и, как следствие, интенсивное перекисное окисление липидов, может усугублять недостаточность полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к изменению мембранного состава клеток иммунной системы и нарушает их активность.

Поражение гепатобилиарной системы — прямое следствие базисного дефекта при МВ. Несмотря на то что при-

знаки фиброза той или иной степени выявляют практически у всех больных МВ, эти изменения только у 5–10% пациентов приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии [2]. Эхографические признаки изменения гепатобилиарной системы мы наблюдали у 92% больных МВ. Желчнокаменная болезнь развивалась у 1,9% больных, причём частота холелитиаза не зависела от пола, но нарастала с увеличением возраста пациентов. Так, у детей до 6 лет желчнокаменную болезнь мы не наблюдали. В возрасте 7–14 лет её частота составила 2,33%, а после 15 лет — 4,08%. Из 423 детей с МВ у 32 (7,5%) по данным комплексного клиничко-функционального обследования был выявлен билиарный цирроз печени, с развитием синдрома портальной гипертензии — у 54%. Средний возраст установления диагноза «цирроз печени» по всей группе составил 8,5 лет (от 3 лет 3 мес до 14 лет 7 мес). Возраст развития синдрома портальной гипертензии варьировал от 4 лет 1 мес до 14 лет 6 мес. Цирроз печени осложнился печёночной недостаточностью у 3 наблюдаемых больных.

Лечение больных МВ проводят в специализированных центрах. Полиорганный поражение при МВ определяет комплексный подход к лечению. Последнее не ограничивают рамками медикаментозной терапии — больным МВ необходима комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестёр, диетологов, физиотерапевтов, психологов и социальных работников. Обязательные составляющие лечения больных МВ включают лечебную физкультуру (физиотерапию, кинезитерапию), муколитическую, антибиотико-, витамин- и ферментотерапию; витаминотерапию, диету, купирование осложнений.

Основу терапии в настоящее время составляют микросферические панкреатические ферменты с pH-чувствительной оболочкой, позволяющие корректировать синдром мальабсорбции и нормализовать физический статус [10]. Панкреатические ферменты принимают во время еды (непосредственно перед приёмом пищи либо в 2 приёма — перед едой и между первым и вторым блюдом). Капсулы, содержащие мелкие покрытые оболочкой микросферы с панкреатином («Креон»), можно вскрывать и принимать с небольшим количеством пищи [1, 9].

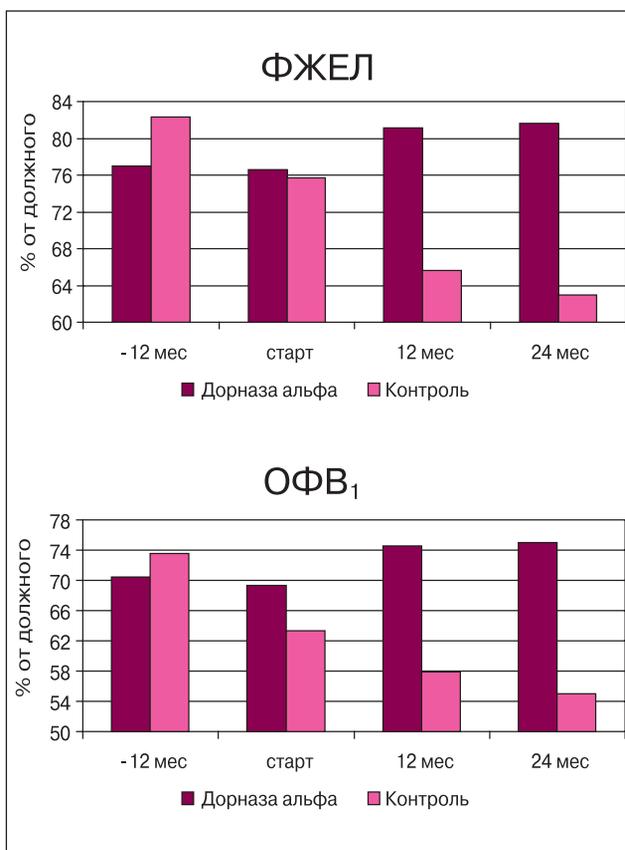
Диета при МВ по составу должна быть максимально приближённой к нормальной, богатой белками, без ограничений в количестве жиров. Считают, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120–150% такового у здоровых детей того же возраста; 35–45% всей энергетической потребности должны обеспечивать жиры, 15% — белки, 45–50% — углеводы. Применение высокоэффективных современных панкреатических ферментов в большинстве случаев позволяет компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специализированных лечебных пищевых добавок [9, 10].

Муколитическая терапия — важный компонент в лечении МВ, она направлена на разжижение бронхиального секрета и поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты. Внедрение с 1998 г. в терапию больных с МВ современного генно-инженерного муколитика дорназы альфа значительно повысило эффективность лечения. В настоящее время накоплен значительный международный и отечественный опыт применения дорназы альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) у больных МВ, свидетельствующий об эффективности и безопасности данного препарата [11, 12]. Дорназа альфа — очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы 1, вызыва-

ющей гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что уменьшает её вязкость и улучшает мукоцилиарный клиренс. Доказана большая эффективность дорназы альфа по сравнению с традиционными муколитиками (ацетилцистеином, амброксолом) [12]. Помимо муколитического эффекта дорназа альфа обладает противовоспалительным действием, что подтверждается снижением концентрации нейтрофильной эластазы и ИЛ 8 в мокроте и в бронхоальвеолярной жидкости у больных с высевом мукоидной формы синегнойной палочки, а также подавляет процесс формирования биоплёнки (биофильма) [13]. Наши 3-летние наблюдения за 70 больными, получающими дорназу альфа, доказали высокую эффективность препарата. У больных снизилась частота респираторных эпизодов (на 29%), уменьшились тяжесть течения бронхолёгочных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов антибактериальной терапии. Отмечено клинически значимое увеличение весо-ростового индекса на 7%, улучшение показателей функциональной жизненной ёмкости лёгких и объёма форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) на 4 и 3% соответственно, при их ежегодном естественном снижении на 4–6% в контрольной группе (рис. 2). На фоне терапии дорназой альфа снизилась степень обсеменения мокроты *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [1–3]. Препарат назначают ежедневно в одно и то же время в дозе 2,5 мг в виде ингаляций через компрессорный ингалятор.

При хронической бронхолёгочной патологии важную роль играет антибиотикотерапия [1, 3, 7]. Выбор препарата определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам. Бактериологическое исследование мокроты у больных МВ следует проводить не реже, чем 1 раз в 3 мес. Особенности фармакокинетики антибиотиков при МВ (ускорение метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса, более низкая максимальная концентрация в сыворотке крови), внутрибронхиальное

Рис. 2. Динамика функциональной жизненной ёмкости лёгких и объёма форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) на фоне применения дорназы альфа (Пулмозима)



расположение микроорганизмов и их высокая резистентность к антибиотикам, плохое проникновение в мокроту большинства антибактериальных препаратов обуславливают необходимость введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков (табл. 3).

Таблица 3. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Путь введения	Число приёмов в день
Амикацин	30–35 мг/кг	350–450 мг 2 раза в день	Внутривенно	2–3
	Концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения не более 30 мкг/мл			
Гентамицин	8–12 мг/кг	10 мг/кг	Внутривенно	1–3
Тобрамицин	Концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения 3–4 доз не более 10–12 мкг/мл			
Ципрофлоксацин	15–40 мг/кг	1,5–2 г	Перорально	2
	10 мг/кг	400 мг 2 раза в день	Внутривенно	2
Цефтазидим	150–300 мг/кг	6–9 г	Внутривенно	2–3
Цефтриаксон (Роцефин)	50–80 мг/кг	4 г	Внутривенно, внутримышечно	1
Цефепим	150 мг/кг	6 г	Внутривенно	3
Пиперациллин	200–300 мг/кг	12–16 г	Внутривенно	3
Пиперациллин + тазобактам				
Тикарциллин	200–400 мг/кг	12–16 г	Внутривенно	4
Азлоциллин	300 мг/кг	15 г	Внутривенно	3–4
Карбенициллин	500 мг/кг		Внутривенно	4
Имипенем	50–75 мг/кг	2–4 г	Внутривенно	3–4
Меропенем	60–120 мг/кг	3–6 г	Внутривенно	3

Определённые надежды на более успешную эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa* связывают с длительным назначением макролидов в низких дозах, подавляющих продукцию альгината путём ингибирования гуанозин-D-манноза дегидрогеназы — одного из ферментов, необходимых для синтеза альгината, а также разрушающих биоплёнку, защищающий микроколонию *Pseudomonas aeruginosa* [3, 14, 15]. Результаты проведённых нами исследований показали, что длительный приём макролидов в малых дозах (кларитромицина по 250 мг в сут через день, азитромицина по 250 мг в сут через два дня на третий) замедляет прогрессирование хронического бронхолёгочного процесса у больных МВ, что позволяет рекомендовать указанные препараты при хронической колонизации синегнойной палочкой [14].

Один из важных компонентов терапии при МВ — кинезитерапия, основная цель которой заключается в очищении бронхиального дерева от вязкой мокроты. Регулярно проводимая (не менее 2 раз в сут) кинезитерапия обеспечивает эффективность муколитической и антибактериальной терапии. Занятия кинезитерапией необходимо начинать с момента постановки диагноза МВ независимо от возраста ребёнка. Чаще используют перкуSSION и вибрацию грудной клетки (хлопфмассаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж. Также разработаны дыхательные упражнения с помощью «флаттера», «корнета» и «ПЕП-маски» [16].

До настоящего времени не существует методов лечения, способных предотвратить развитие цирроза печени у больных МВ. В последние годы большое внимание уделяют урсодеооксиголевой кислоте. Этот препарат способен вытеснять липофильные кислоты из внутрипечёночной циркуляции. Длительное (более 3 мес) назначение урсодеооксиголевой кислоты в высоких дозах (20–30 мг/кг в сут) больным МВ оказывает холеретическое, холекинетическое, цитопротективное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [2, 17]. В Российском центре муковисцидоза с 1994 г. данный препарат назначают всем больным МВ с гепатомегалией, синдромом холестаза, циррозом печени с синдромом портальной гипертензии или без такового. Приблизительно 30% больных МВ из различных регионов России и 80% детей из Москвы получают урсодеооксиголевую кислоту в дозе 15–30 мг/кг в сут постоянно в комплексе базисной терапии (длительность непрерывной терапии у некоторых детей превышает 6 лет) [18, 19].

Для предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии на фоне цирроза печени целесообразны такие методы лечения, как эндоскопическое склерозирование или лигирование, трансюгулярное интрапечёночное портосистемное шунтирование с последующей трансплантацией печени. В настоящее время в России возможно проведение частичной трансплантации печени от живых доноров. Операции портосистемного шунтирова-

ния, несмотря на их эффективность в предотвращении гастроэзофагеальных кровотечений, не показаны из-за высокого риска развития печёночной недостаточности [2, 16]. При развитии синдрома гиперспленизма альтернативой может быть проведение частичной спленэктомии [18, 19]. Важное значение при МВ имеет коррекция сопутствующей патологии и осложнений, таких, как хроническое лёгочное сердце, назальный полипоз, гастроэзофагеальный рефлюкс, сахарный диабет, дисметаболическая нефропатия.

У 60–80% больных МВ отмечают признаки обменной нефропатии, нефролитиаза, в основе которых лежит дестабилизация клеточных мембран. Описано развитие острой почечной недостаточности на фоне амилоидоза почек у больных МВ старшего возраста. Для коррекции метаболических нарушений в почках мы рекомендуем этидроновую кислоту, давно и хорошо зарекомендовавшую себя в нефрологической практике [20].

МВ — одно из первых заболеваний, при котором начали разрабатывать генную терапию. К проблемам, связанным с генной терапией, относят низкий уровень экспрессии гена и её преходящий характер, развитие иммунного ответа на белок вектора, а также местных и системных воспалительных реакций [11, 21].

Альтернативой генной терапии служит применение веществ, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного муковисцидозного трансмембранного регулятора. В настоящее время проводят исследования эффективности аминокликозидов (при мутациях типа 1 — G542X, W1282X и др.), фенилбутирата натрия, циклопентилксантина, генестина (при мутациях типа 2, в том числе F508del) [22].

В настоящее время стоимость лечения одного пациента с МВ в Москве составляет приблизительно 23 830 \$ в год, в других регионах России она варьирует от 3000 до 10 000 \$. Высокая стоимость лечения связана преимущественно с применением таких высокотехнологичных препаратов, как дорназа альфа (Пульмозим) и Креон. С другой стороны, благодаря этим препаратам продолжительность жизни больных с МВ увеличилась с 16 лет в 1993 г. до 27,9 лет в 2003–2004 г. С января 2005 г., с началом работы программы дополнительного лекарственного обеспечения больных, в соответствии с реализацией Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ, эти препараты стали доступны по всем регионам России, что вселяет надежду на дальнейшее увеличение продолжительности жизни и улучшение её качества у данной категории пациентов.

Таким образом, диагностика и лечение МВ остаются актуальной проблемой педиатрии. Достижения современной науки позволяют проводить скрининг на МВ у новорождённых, что обеспечивает диагностику и начало комплексного лечения современными антибактериальными, ферментными и другими препаратами на ранних стадиях болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. — М.: Медпрактика, 2001. — 76 с.
- Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic Fibrosis. — London, UK, 2000. — 477 p.
- Капранов Н.И. Фармакотерапия при бронхолёгочных поражениях у детей, больных муковисцидозом // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. — М.: Медпрактика, 2002. — Т. 1. — С. 187–201.
- Cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. — 1993. — V. 329. — 1308 p.
- Rosenstein B.J., Zeitlin P.L. Cystic fibrosis // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 277–282.
- Armstrong D.S., Grimwood K., Cardin J.B. et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — V. 156. — P. 1197–1204.

7. Doering G., Conway S.P., Heijerman H.G.M. et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus // *Eur. Respir. J.* — 2000. — V. 16. — P. 749–767.
8. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients // *Acta Paediatr. Scand.* — 1982. — V. 301. — P. 33–54.
9. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 45 с.
10. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // *Journal of cystic Fibrosis.* — 2002. — V. 1. — P. 51–75.
11. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза — СПб.: Интермедика, 2002. — 256 с.
12. Suri R.J., Metcalfe C., Lees B. et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial // *The Lancet.* — 2001. — V. 358. — P. 1316–1321.
13. Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation // *Science.* — 2002. — V. 295, № 5559. — 1487 p.
14. Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей // *Пульмонология.* — 2001. — № 3. — С. 41–45.
15. Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., Rosenthal M. Long term azitromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial // *Lancet.* — 2002. — V. 360. — P. 979–983.
16. Симонова О.И. Кинезитерапия в комплексном лечении больных муковисцидозом // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 46 с.
17. Thalhammer G.H., Eber E., Uranus E. et al. Partial splenectomy in cystic fibrosis patients with hypersplenism // *Archives of Disease in Childhood.* — 2003. — V. 88. — P. 143–146.
18. Сухов М.Н. Лечение больных муковисцидозом с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 24 с.
19. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 22 с.
20. Толстова В.Д. Характер поражения почек у детей, больных муковисцидозом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 22 с.
21. Ostedgaard L.S., Zabner J., Vermeer D.W. et al. CFTR with a partially deleted R domain corrects the cystic fibrosis chloride transport defect in human airway epithelia in vitro and in mouse nasal mucosa in vivo // *PNAS USA.* — 2002. — V. 99. — P. 3093–3098.
22. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease // *Pediatric Pulmonology.* — 2002. — V. 34. — P. 232–236.

От редакции

Глубокоуважаемые читатели

В прошлом номере журнала мы начали публикацию серии статей, посвящённых вопросам лечения и диагностики муковисцидоза. Это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования является важной медицинской и социальной проблемой для здравоохранения России. Существенное улучшение прогноза для больных муковисцидозом возможно с помощью раннего его выявления и начала лечения. В 2006 г., в рамках приоритетного национально-проекта в сфере здравоохранения, муковисцидоз наряду

с галактоземией и адреногенитальным синдромом был включен в перечень наследственных болезней, скрининг которых необходим у новорождённых детей.

В следующих номерах журнала мы планируем более подробно осветить вопросы скрининга муковисцидоза, трудностей дифференциальной диагностики, перспектив оперативного лечения наших пациентов. Мы просим наших читателей поделиться своим опытом в ведении детей с этой тяжёлой патологией, навыками общения с родителями, успехами в педиатрии.

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, Л.К. Катосова, И.В. Рылеева, Н.В. Юхтина, Н.В. Башилова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение топических иммуностропных препаратов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией

В СТАТЬЕ ОБОБЩЕНЫ ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОГО ОПЫТА ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТОПИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ ПРИ ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ. У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЯХ ИМЕЕТСЯ ДЕФИЦИТ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ЧТО ОБОСНОВЫВАЕТ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ, РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, СТОМАТИТЫ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ.

56

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна,
кандидат медицинских наук,
научный сотрудник первого
аллергологического отделения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-77
Статья поступила 14.03.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

В настоящее время в мире прослеживаются два взаимосвязанных и взаимообусловленных процесса: во-первых, рост острых и хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микробами; во-вторых, снижение иммунологической резистентности населения, наблюдаемое практически во всех развитых странах [1]. Оба процесса особенно актуальны для пациентов с аллергической патологией. Клинические наблюдения и данные литературы свидетельствуют о повышенной предрасположенности детей с атопией к вирусным и бактериальным инфекциям [2–4]. Доказано, что присоединившаяся инфекция может быть причиной обострения аллергического процесса [5]. С другой стороны, изменения в иммунной системе, которые обуславливают развитие атопии, являются предрасполагающим фактором, способствующим инфицированию ребёнка с аллергией [3, 6]. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей и кишечника при аллергических заболеваниях способствует проникновению инфекционных агентов во внутренние среды организма, усугубляя имеющиеся нарушения [4, 7, 8]. В этой связи особую значимость приобретает разработка и выбор эффективных иммунофармакологических препаратов для лечения инфекционной патологии у детей с атопическими заболеваниями.

В последние годы одним из перспективных направлений в повышении эффективности терапии и профилактике многих заболеваний является применение иммуномодуляторов микробного происхождения, среди которых выделяют следующие группы: очищенные бактериальные лизаты — ИПС 19, Имудон, Бронхомунал, комбинированные иммунокорректоры, содержащие антигены

**V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, T.B. Sentsova,
L.K. Katosova, I.V. Ryleyeva, N.V. Yukhtina,
N.V. Bashilova**

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Topical immunotropic agents
in treatment of intercurrent
infections in children with
allergic pathology**

USE OF TOPICAL BACTERIAL LYZATES AS A THERAPY FOR INTERCURRENT INFECTIONS IN CHILDREN WITH ALLERGIC PATHOLOGY IS REVIEWED BASING ON PUBLICATIONS AND PERSONAL CLINICAL EXPERIENCE. DEFICIENT MUCOUS IMMUNITY HAS BEEN ESTABLISHED IN ALLERGIC CHILDREN WITH RECURRENT AND ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT AND HERPES-VIRUS INFECTIONS, THUS PROVIDING BASE FOR USE OF IMMUNOMODULATORS AS A PART OF COMPLEX TREATMENT FOR THIS GROUP OF PATIENTS.

KEY WORDS: CHILDREN, ALLERGIC DISEASES, RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, STOMATITIS, PROPHYLAXIS, TREATMENT, IMMUNOMODULATORS.

бактерий и неспецифические иммуномодуляторы (ЛПС, протеогликан) — Рибомунил, поликомпонентная вакцина иммуновак-ВП-4, и полусинтетические аналоги — глюкозаминилмурамилдипептид [9]. К микробным препаратам можно отнести Рузам, являющийся продуктом жизнедеятельности термофильных штаммов *Staphylococcus aureus*. Эти препараты имеют двойное действие: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Бактериальные лизаты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микробов, антигенные субстраты которых входят в состав препарата. Их применение увеличивает содержание специфических антител. Использование бактериальных лизатов позволяет сократить число эпизодов острых респираторных инфекций и обострений хронических инфекций, значительно уменьшить их продолжительность и тяжесть, предотвратить развитие осложнений [10, 11].

Для педиатрической практики важное значение имеют неинвазивные методы профилактики и терапии. Местное применение иммуномодуляторов способствует проникновению препарата в воспалённые ткани очага инфекции, что особенно важно с учётом нарушения общей циркуляции именно в этих зонах. Препаратами с таким механизмом действия являются топические бактериальные лизаты ИРС 19 и Имудон (Солвей Фарма, Франция).

ИРС 19 — это иммуномодулирующий респираторный спрей — препарат, содержащий лизаты инактивированных бактерий, наиболее часто встречающихся возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae type I, II, III, V, VIII, XII, Haemophilus influenzae type b, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Acinetobacter calcoaceticus, Moraxella catarrhalis, Neisseria subflava, Neisseria perflava, Streptococcus pyogenes group A, Streptococcus dysgalactiae group C, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Streptococcus group G*. Препарат применяется местно и усиливает природный специфический и неспецифический иммунный ответ, что выражается в качественном и количественном усилении фагоцитоза, повышении активности лизоцима, увеличении числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке. Одновременно ИРС 19 оказывает и профилактическое действие за счёт индукции секреторного IgA и фиксации последнего в виде защитной пленки на поверхности слизистых оболочек. Действуя непосредственно во входных воротах инфекции он уменьшает вероятность развития побочных эффектов и усиливает терапевтическую эффективность. ИРС 19 вещества полипептидной структуры препятствуют образованию сенсибилизирующих антител, обнаруживаемых при микробной аллергии, что обуславливает гипосенсибилизирующее действие [12].

ИРС 19 выпускается в виде аэрозоля, распыление которого образует тонкий слой, покрывающий слизистую оболочку носа и способствующий быстрому проникновению в неё препарата. Переносится хорошо, лишь иногда возможно развитие транзиторной ринореи, что не является показанием к прекращению лечения.

Препарат назначается с трёхмесячного возраста с целью профилактики и лечения острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей (ринита и ринофарингита), а также предупреждения их осложнений (отита, синусита и др.). В остром периоде болезни болезни распыляют по одной дозе препарата в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в сут до исчезновения симптомов инфекции. С профилактической целью ИРС 19 распыляют по одной дозе в каждую половину носа 2 раза в сут в течение 2 нед. Детям с иммунодефицитом по Т-клеточному типу срок назначения препарата может быть продлен до 1 мес [13].

Результаты многоцентрового исследования по оценке возможности применения ИРС 19 для профилактики заболеваний ЛОР-органов у часто болеющих детей, проведённого в рамках программы Союза педиатров России «Риносинуситы у детей» в шести детских медицинских центрах, показали, что применение препарата снизило число эпизодов ЛОР-заболеваний в среднем в 4,75 раза. Кроме того, иммунопрофилактика с помощью ИРС 19 уменьшила продолжительность эпизодов болезни. Так, общее количество дней заболевания сократилось в 4,5 раза, средняя длительность заболевания (обострения) — в 2,1 раза, что является прогностически важным показателем для часто и длительно болеющих детей с преобладающей патологией ЛОР-органов. На основании полученных данных препарат ИРС 19 был рекомендован в качестве профилактического средства для часто болеющих детей с преимущественной патологией ЛОР-органов [14].

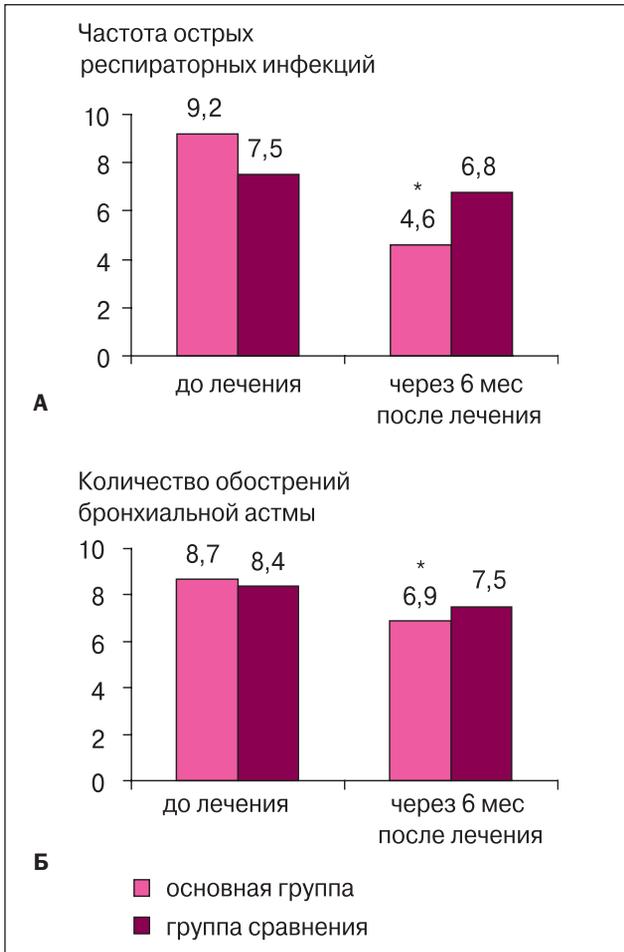
С аллергологических позиций в местном иммуномодуляторе ИРС 19 привлекают штаммы микроорганизмов, которые могут иметь отношение к аллергии, — это *Haemophilus influenzae, Neisseria subflava и perflava, Klebsiella pneumoniae*, группа кокковой флоры. Известно, что кокковая флора, особенно *Staphylococcus aureus*, является причиной развития вторичной инфекции у больных с аллергической патологией. А такие микроорганизмы, как *Neisseria spp., Klebsiella pneumoniae и Haemophilus influenzae*, в настоящее время рассматриваются как патогены, способные вызывать образование специфических иммуноглобулинов класса E. Развитие реактивного компонента на эти микроорганизмы может усилить аллергический процесс, и естественно возникает мысль об использовании препаратов, которые бы нивелировали это действие.

Нами исследована терапевтическая эффективность ИРС 19 у 60 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 15 лет, часто болеющих ОРВИ. Пациенты рандомизировались в 2 группы — основную, в которой дети, получали ИРС 19, и группу сравнения, получавшую только базисную противовоспалительную терапию бронхиальной астмы. У 43 детей был диагностирован хронический тонзиллит, у 14 при клиническом обследовании выявлены признаки бронхиальной инфекции (бронхит), у 3 — повторные отиты. Развитие бронхиальной астмы у пациентов было связано с сенсибилизацией к аллергенам домашней пыли (49,9%), *Dermatophagoides pteronyssimus* (36,5%), *Dermatophagoides farinae* (13,7%). Острая респираторная инфекция вызывала обострение астмы у всех больных со средней частотой от $7,5 \pm 0,5$ до $9,2 \pm 0,6$ раз в год. ИРС 19 применяли интраназально по 1 дозе в каждую половину носа 2 раза в сут в течение месяца. Лечение ИРС 19 проводилось на фоне базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. В течение 6 мес после лечения в основной и контрольной группах регистрировались число обострений заболеваний ЛОР-органов, частота интеркуррентных острых респираторных вирусных заболеваний, а также средняя продолжительность острого периода инфекционных заболеваний и обострений бронхиальной астмы.

Важным терапевтическим эффектом применения ИРС 19 было снижение частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций у детей в основной группе в 2 раза ($p < 0,05$) и обострений бронхиальной астмы в 1,3 раза (рис. 1).

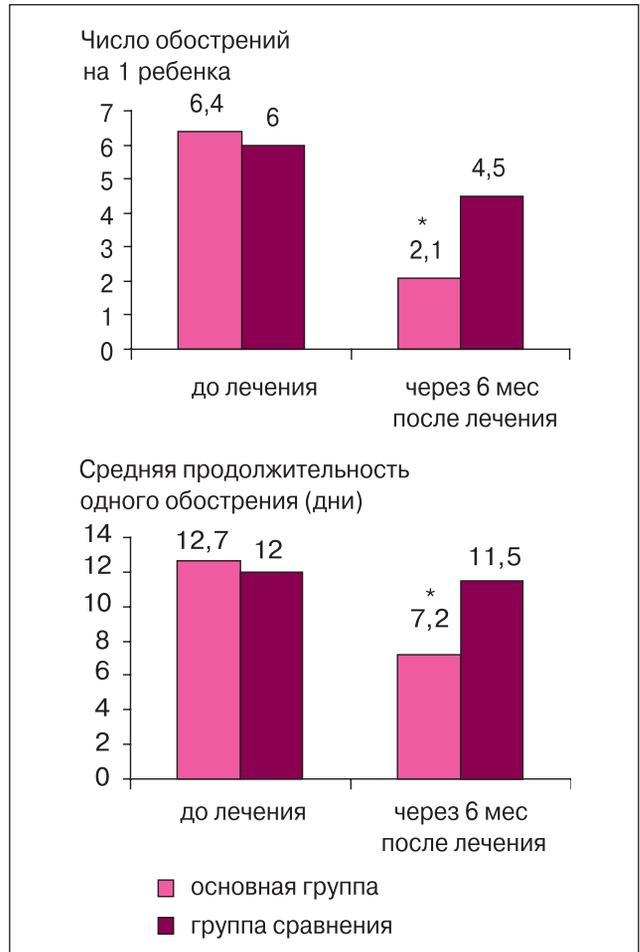
Применение ИРС 19 способствовало снижению частоты обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в 3 раза ($p < 0,001$), причем, продолжительность их уменьшилась в 1,8 раза ($p < 0,001$) (рис. 2).

Рис. 1. Динамика частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) (А) и обострений бронхиальной астмы (Б) у наблюдавшихся детей



* $p < 0,05$.

Рис. 2. Характеристика обострений хронических инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у наблюдавшихся детей



* $p < 0,05$.

В группе сравнения (получавших только базисную терапию бронхиальной астмы) снижения респираторной заболеваемости отмечено не было.

Исходно низкие показатели содержания компонентов IgA в слюне (sIgA₁ и sIgA₂), выявленные у обследованных нами детей, свидетельствуют о недостаточности мукозального иммунитета у детей с аллергической патологией. На фоне лечения ИРС 19 показатели содержания компонентов IgA в слюне значительно повышались (рис. 3). После проведенной терапии препаратом ИРС 19 также возросло содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов класса G ($p < 0,001$).

Исследование состава микрофлоры у больных бронхиальной астмой детей показало, что количество патогенной флоры после лечения ИРС 19 снизилось (рис. 4). Уменьшилось число больных, выделявших *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, увеличилось количество выделителей сапрофитной флоры.

Исходя из этих данных, можно полагать, что терапевтический эффект ИРС 19 в значительной мере опосредуется на уровне изменений микробиоценоза верхних дыхательных путей и что это, вероятно, связано с изменениями в иммунном ответе.

Побочных явлений при применении препарата ИРС 19 мы не наблюдали.

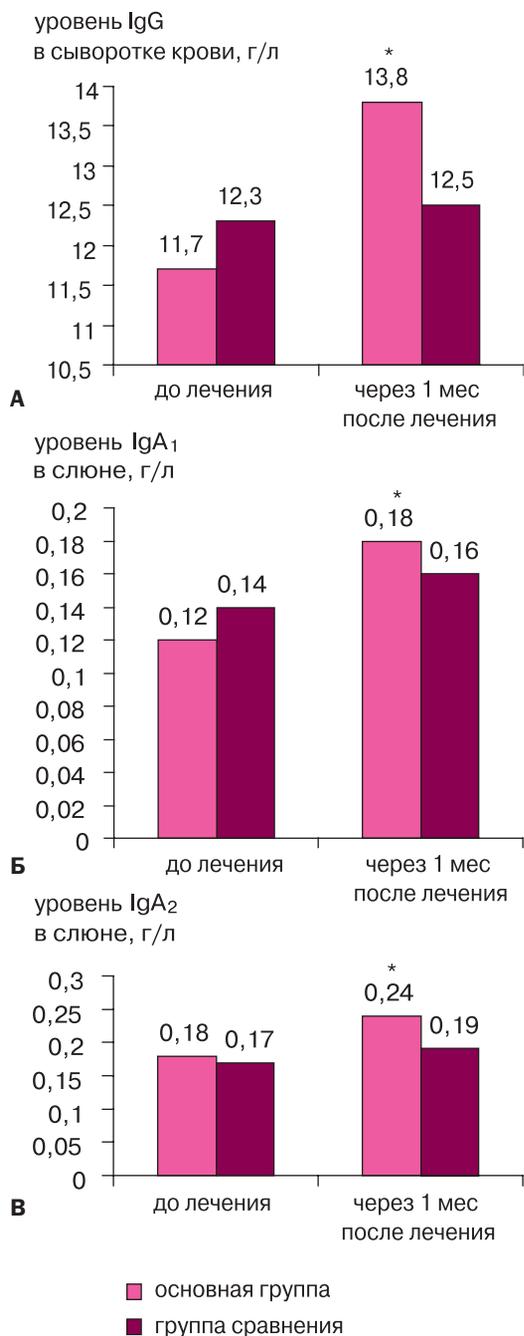
Таким образом, применение ИРС 19 у детей с бронхиальной астмой в комплексной терапии основного заболевания способствует уменьшению частоты интеркуррентных

респираторных инфекций. Полученный под влиянием препарата терапевтический эффект может быть связан с позитивными изменениями в иммунном ответе слизистых оболочек и гуморальном иммунитете. Наш опыт применения ИРС 19 свидетельствует о целесообразности его использования в лечении при бронхиальной астме у детей.

В связи с оптимизацией состава препарата, что связано с изменением спектра основных возбудителей острых и хронических инфекций респираторного тракта ИРС 19 с недавнего времени содержит в своём составе обновлённый спектр 18 лизатов бактерий (табл.). Появилось новое показание для применения: восстановление местного иммунитета после перенесённых гриппа и других вирусных инфекций.

Имудон (таблетки для рассасывания) также содержит смесь лиофилизированных бактериальных лизатов *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis*; *Lactobacillus fermentum*; *Lactobacillus helveticus*; *Streptococcus pyogenes group A*; *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; *Streptococcus sanguinis*; *Staphylococcus aureus subsp. aureus*; *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*; *Corynebacterium pseudodiphthericum*; *Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum*; *Candida albicans*. Препарат оказывает иммуномодулирующее действие за счёт увеличения содержания интерферона и лизоцима в слюне, стимуляции выработки антител и фагоцитарной активности макрофагов. Имудон показан при

Рис. 3. Содержание иммуноглобулина G (А) в сыворотке крови и фракций секреторного иммуноглобулина А в слюне (Б, В) у наблюдавшихся детей



* $p < 0,05$.

инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки: фарингите, парадонтите, гингивите, стоматите, глоссите; с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений до и после тонзилэктомии, удаления зубов, а также часто болеющим детям. Противопоказанием является гиперчувствительность к компонентам препарата. При лечении острых состояний и обострениях хронических воспалительных заболеваний ротоглотки, а также для профилактики препарат принимают по 6 табл. в сут (средняя длительность курса — 10 дней). Продолжительность курса для профилактики хронических заболеваний — 20 дней. Имудон хорошо сочетается с антибиотикотерапией. С профилактической целью рекомендуется проводить 2–3 курса лечения в год [12, 13, 15].

Таблица. Обновлённый состав лизатов бактерий препарата ИРС 19

<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type I	1,11 мл
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type II	1,11 мл
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type III	1,11 мл
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type V	1,11 мл
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type VIII	1,11 мл
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , type XII	1,11 мл
<i>Haemophilus influenzae</i> , type B	3,33 мл
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss. <i>pneumoniae</i>	6,66 мл
<i>Staphylococcus aureus</i> ss. <i>aureus</i>	9,99 мл
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	3,33 мл
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,22 мл
<i>Neisseria subflava</i>	2,22 мл
<i>Neisseria perflava</i>	2,22 мл
<i>Streptococcus pyogenes</i> , group A	1,66 мл
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> , group C	1,66 мл
<i>Enterococcus faecium</i>	0,83 мл
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,83 мл
<i>Streptococcus</i> , group G	1,66 мл

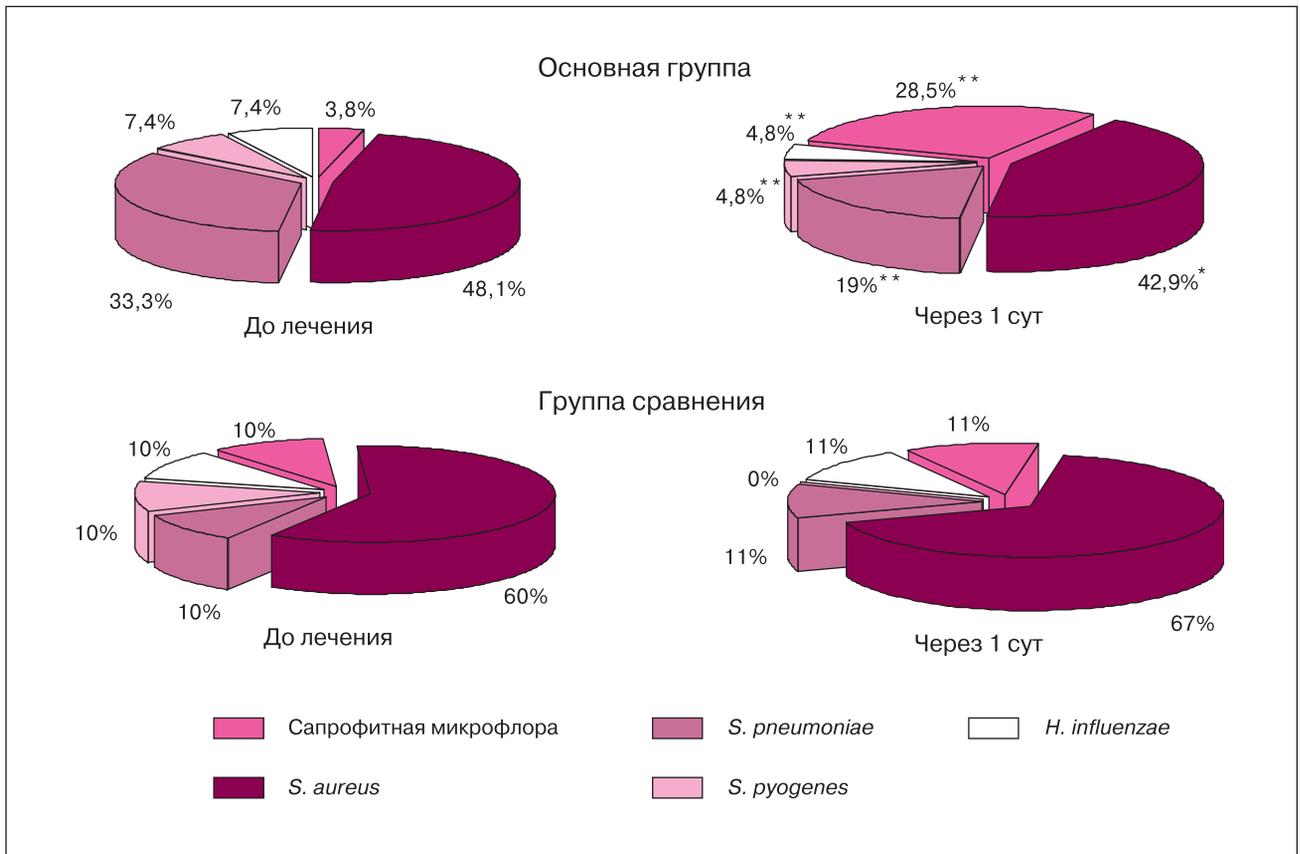
Заболевания слизистой оболочки полости рта у детей относятся к наиболее распространённым в педиатрической и стоматологической практике. Особое место в этой проблеме занимает острый герпетический стоматит, так как на него приходится более 80% всех заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей [16, 17].

Состояние местных факторов защиты у детей, больных острым герпетическим стоматитом, коррелирует с тяжестью течения патологического процесса, поэтому патогенетически обоснованным является включение в комплексную схему терапии средств, направленных на устранение нарушений местного иммунитета.

При использовании препарата Имудон в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей на кафедре детской терапевтической стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета положительный эффект наблюдался уже на второй день в случае обращения к врачу в первый день заболевания: эрозии не переходили в афты, в окружающей слизистой оболочке инфильтраты не образовывались. Эффективность комплексной терапии острого герпетического стоматита с использованием средств стимулирующей иммунотерапии была высоко оценена, и Имудон был рекомендован для включения в схему лечения этого заболевания. Осложнений и побочных действий при использовании препарата не наблюдалось [18, 19].

У детей с аллергической патологией заболевания слизистой оболочки полости рта наблюдаются достаточно часто. Мы располагаем опытом применения препарата Имудон при острых стоматитах у детей с сочетанной формой аллергии. Под наблюдением находились 15 детей с дерматореспираторным синдромом в возрасте от 3 до 8 лет с явлениями острого стоматита. Имудон назначали с рекомендацией принимать по 1 табл. 6 раз в сут (средняя длительность курса 7 дней) в комбинации с комплексной терапией основного заболевания. Оценка эффективности проводилась на основании субъективных данных, динамики эпителизации

Рис. 4. Характеристика микрофлоры носа и зева до и после лечения у наблюдавшихся детей



* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

слизистой полости рта. У 8 из 15 детей была диагностирована герпетическая инфекция, у 10 из 15 — выделен *S. aureus*, у 8 из 15 — *Candida albicans*. В большинстве случаев (12 из 15) у наблюдаемых детей была выделена смешанная флора. Моноинфекция имела место в 3 случаях. Нами отмечено улучшение состояния слизистой полости рта у 85% детей — начиная с 3 сут, у 15% — с 4 сут от начала приёма препарата; было выявлено снижение болезненности патологических элементов, уменьшение отёчности слизистой, улучшение общего состояния, нормализация аппетита. Иммунологические исследования выявили у больных, получавших Имудон, повышение секреторных иммуноглобулинов А в слюне. Показатели сывороточных иммуноглобулинов, общего IgE и специфических IgE-антител оставались без изменений. Осложнений и побочных действий при использовании Имудона отмечено не было, рецидивов заболевания не наблюдалось.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эффект ИРС 19 и Имудона в значительной мере может быть опосредован иммунологически: с одной стороны, с изменением специфического иммунитета по отношению к микроорганизмам, с другой стороны, за счёт повышения неспецифической резистентности организма на уровне фагоцитарной функции, увеличения продукции лизоцима, опсонин и интерферонов. Наш опыт применения этих препаратов позволяет рекомендовать их в лечении аллергических болезней у детей.

Об этом свидетельствует также положительный опыт, полученный в ходе осуществления многоцентрового исследования «Часто болеющие дети мегаполисов» [20]. Ис-

следование показало, что у детей, получавших местные бактериальные лизаты ИРС 19 и Имудон, на фоне проводимой терапии в 2 раза быстрее происходило исчезновение клинических признаков острой респираторной инфекции, лабораторные показатели также быстрее возвращались к нормативным данным, чем у детей контрольной группы, получавшей только традиционную терапию острой респираторной инфекции. Дети, получавшие терапию топическими бактериальными лизатами ИРС 19 и Имудон, стали в 2 раза реже болеть острой респираторной инфекцией, длительность заболевания снизилась более чем в 2 раза, а количества пропусков школы — в 4 раза. Кроме того, было отмечено, что у детей с сопутствующей аллергической патологией (бронхиальная астма, аллергический ринит), составляющих наибольшую часть среди часто и длительно болеющих детей мегаполисов (77%), также наблюдалось снижение обострения аллергической болезни на фоне острой респираторной инфекции (в 2,5 раза), значительно реже стали обращения за стационарной медицинской помощью, госпитализаций по неотложным показаниям при этом отмечено не было.

Таким образом, применение топических бактериальных лизатов (ИРС 19 и Имудон) благодаря высокой клинической эффективности и безопасности, выраженному терапевтическому и профилактическому действию, положительному влиянию на иммунный ответ слизистых оболочек позволяет снизить частоту и продолжительность эпизодов респираторных инфекций и обострений на их фоне аллергической патологии.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ринит
- синусит
- ларингит и трахеит
- фарингит,
ринофарингит
- ТОНЗИЛЛИТ
- бронхит
- отит
- предоперационная
подготовка
- послеоперационный
период



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911
Факс: (495) 411-6910
[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)
E-mail: info@solvay-pharma.ru

Регистрационный номер: П №012103/01-2000

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.М. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО. — 1995. — С. 10–12.
2. Folkerts G., Busse W.W., Nijkamp F.P. et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — V. 157. — 1708 p.
3. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.
4. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина. — 2003. — 320 с.
5. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Респираторно-вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической патологией. Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 4, С. 17–24.
6. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей с сопутствующей аллергической патологией // *Иммунология.* — 2000. — № 3. — С. 29–33.
7. Marring H.L., Scharztein R. Respiratory sensations in asthma; Physiological and clinical implications // *Asthma.* — 2001. — V. 38, № 6. — P. 447–460.
8. Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
9. Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // *Росс. аллергол. журн.* — 2005. — № 4. — С. 30–43.
10. Hadden J.W. Immunostimulants. *Immunol. Today* 1993. — V. 3. — P. 275–280.
11. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л. и др. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей. — М.: 1998. — 44 с.
12. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе часто и длительно болеющих детей. В кн.: *Иммунокоррекция в педиатрии.* — М.: Медицина для всех. — 2001. — С. 91–98.
13. Костинов М.П., Магаршак О.О., Жирова С.Н. Иммуотропные препараты, применяемые с лечебной и профилактической целью. В кн.: *Иммунокоррекция в педиатрии.* — М.: Медицина для всех. — 2001. — С. 19–36.
14. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Многоцентровое исследование эффективности применения ИРС 19. В кн.: *Иммунокоррекция в педиатрии.* М.: Медицина для всех. — 2001. — С. 86–90.
15. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Под ред. Боровского Е.В., Машкиллейсона А.Л. М.: МЕДпресс, 2001. — 320 с.
16. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека. В кн.: *Неизвестная эпидемия, герпес.* — Смоленск, 1997. — 8 с.
17. Brown D. European Study of the epidemiology and seroprevalence of HSV-2. Serological assays for Herpes simplex virus infections: new developments. *European Congress on STDs.* — 1996. — 19 p.
18. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Имудон в детской стоматологии // *Рус. мед. журн.* — 2000. — Т. 2. — 949 с.
19. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Острый герпетический стоматит у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2002. — Т. 1, № 6. — С. 66–70.
20. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // *Педиатрическая фармакология.* — 2006. — Т. 3, № 1. — С. 13–17.

Информация для педиатров**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО О ФАКУЛЬТЕТЕ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА**

Приказом ректора Р-275 и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров. Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН.

Декан факультета — д.м.н., профессор, заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО педиатров, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева
В состав факультета включено 5 кафедр:

1. **Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор, директор ГУ НЦЗД РАМН Александр Александрович Баранов, зав. курсом — д.м.н., профессор, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева).
2. **Кафедра гигиены детей и подростков** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор, директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН Владимир Владимирович Кучма).
3. **Кафедра педиатрии** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Олег Константинович Ботвиньев).
4. **Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор Владимир Иванович Кулаков).

5. **Кафедра аллергологии и клинической иммунологии** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Лейла Сеймуровна Намазова).

Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 532 часа, включают в себя основные разделы педиатрии и предусматривают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, школ, круглых столов.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии проводит сертификационные циклы, циклы тематического усовершенствования, циклы первичной переподготовки (формы обучения — очная, очно-прерывистая, выездные циклы), подготовку ординаторов, интернов и аспирантов по основным направлениям педиатрии.

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии проводит циклы тематического усовершенствования (формы обучения очная, очно-прерывистая).

По всем вопросам обращаться по телефонам:

(495) 134-14-94, 132-37-80 — к.м.н, доцент,

зав. учебной частью кафедры педиатрии

с курсом детской ревматологии ФППО педиатров

Чистякова Евгения Геннадьевна

(e-mail: chistyakova@nczd.ru).

И.О. Скугаревская, Ю.В. Иванова, О.К. Ботвиньев, Осама Аль-Хенди

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Клиническая эффективность ибупрофена при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОРВИ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О ЕГО ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ. ПРЕПАРАТ ПОЗВОЛЯЕТ НЕ ТОЛЬКО БЫСТРО КУПИРОВАТЬ ЛИХОРАДКУ, НО ТАКЖЕ УМЕНЬШАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ СИМПТОМОВ ОРВИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИБУПРОФЕН, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Ботвиньев Олег Константинович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии
факультета послевузовского
профессионального образования
педиатров Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
тел. (495) 256-60-26
Статья поступила 07.05.2006 г.,
принята к печати 28.07.2006 г.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости. Клинические проявления ОРВИ у детей раннего возраста, несмотря на их полиэтиологичность, достаточно однотипны [1]. Развитие основных клинических симптомов обусловлено поражением вирусами эпителиальных клеток, сенсibiliзацией и раздражением рецепторов дыхательных путей, а также повышенным уровнем провоспалительных медиаторов (простагландинов, цитокинов, лейкотриенов, брадикинина и др.). Одни из главных медиаторов воспаления — простагландины, они же обуславливают и такие неотъемлемые симптомы воспаления, как боль и лихорадку [1–4]. Простагландины образуются из арахидоновой кислоты с участием циклооксигеназ (ЦОГ) — ЦОГ₁ и ЦОГ₂. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) угнетают синтез провоспалительных простагландинов путём ингибирования ЦОГ. Противовоспалительный, анальгетический и антипиретический эффекты НПВС обусловлены ингибированием ЦОГ₂, тогда как нежелательные клинические эффекты (язвенно-геморрагический синдром, бронхоспазм и др.) связаны с ингибированием ЦОГ₁ [4–6].

Приблизительно одинаковое действие на ЦОГ₁ и ЦОГ₂ оказывает ибупрофен, который, помимо угнетения синтеза простагландинов, уменьшает образование и других цитокинов, способствующих воспалению [3–6]. В связи с этим, ибупрофен широко применяют в педиатрии (с 3-месячного возраста) как жаропонижающий и обезболивающий препарат [7–9].

Ибупрофен хорошо всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 1–2 ч после его приёма. Он не накапливается в организме, период его полувыведения составляет 0,9–2,3 ч [3, 4]. Оптимальная разовая доза ибупрофена для купирования лихорадки у детей до 7 лет жизни составляет 5–10 мг/кг 3–4 раза в сутки [3–7, 10]. При такой дозе препарата показана его клиническая эффективность и безопасность. Ибупрофен в дозе 10 мг/кг в форме суспензии успешно применяют для профилактики фебрильных судорог у детей в возрасте 13–36 мес жизни [9].

Учитывая противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие ибупрофена мы провели изучение его клинической эффективности у детей раннего возраста с ОРВИ.

Под наблюдением в отделении респираторных инфекций находились 46 детей в возрасте от 6 мес до 2 лет [от 6 мес до 1 года — 32 ребёнка (70%), от 1 года до

I.O. Skugarevskaya, Yu.V. Ivanova, O.K. Botviniev,
Osama Al-Handy

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Clinical efficacy of ibuprofen
in therapy for viral upper
respiratory tract infections
in infants childhood**

A STUDY OF USE OF IBUPROFEN IN CASES OF VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS (VURI) IN CHILDREN OF EARLY CHILDHOOD HAS PROVED ITS SAFETY AND EFFICACY. THIS MEDICAL AGENT HAS NOT ONLY TERMINATE FEVER BUT ALSO DIMINISHED SOME OTHER SYMPTOMS OF VURI.

KEY WORDS: IBUPROFEN, VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, CHILDREN.

2 лет — 14 детей (30%). В качестве критерия отбора для исследования выступала лихорадка 38,5°C и выше (до 40,3°C). При изучении проб крови на антитела к вирусам методом «Пневмослайд», а также мазков из носа и зева иммунофлюоресцентным методом, чаще всего выявляли респираторно-синцитиальный и аденовирус, значительно реже — вирусы гриппа и парагриппа.

Клиническая характеристика больных детей при поступлении представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных при поступлении

Симптомы ОРВИ, осложнения и сопутствующие заболевания	Количество детей [абс. (%)]
Температура тела 38,5–39°C	20 (43)
Температура тела выше 39°C	26 (57)
Назофарингит	46 (100)
Обструктивный бронхит	15 (33)
Фебрильные судороги	3 (6,5)
Катаральный отит	12 (26)
Гнойный отит	3 (6,5)
Очаговая пневмония	4 (8,5)
Острый пиелонефрит	3 (6,5)
Врождённый порок сердца	3 (6,5)
Органическое поражение ЦНС	3 (6,5)
Всего	46 (100)

Дети с пневмонией, пиелонефритом и гнойным отитом получали антибиотики; при лечении остальных больных антибиотики не применяли.

Всем детям ибупрофен назначали в форме суспензии (Нурофен для детей, «Бутс Хелскер Интернешнл») в разовой дозе 5 мг/кг при температуре тела до 39°C, и 10 мг/кг при температуре тела выше 39°C 1–4 раза в сутки.

Проведённое исследование показало высокую эффективность ибупрофена (Нурофен для детей), как жаропонижающего препарата. У всех больных после однократного приёма температура тела снизилась, причём у 6 детей она нормализовалась и более не повышалась. У детей с фебрильными судорогами лихорадка также была купирована в 1-й день и более не повторялась. У 32 больных стойкой нормализации температуры удалось добиться в течение 2–3 сут. У больных с органическим поражением ЦНС и у одного больного с врождённым пороком сердца, у которых лихорадку не удавалось купировать многократным внутримышечным введением метамизола натрия до по-

ступления в стационар, стойкое снижение температуры тела наступило после 4–5-дневного приёма ибупрофена (табл. 2).

Таблица 2. Сроки нормализации температуры тела у наблюдавшихся детей

Сроки нормализации температуры, сут	Количество детей [абс. (%)]
1	9 (19,6)
2	19 (41,3)
3	13 (28,3)
4	2 (4,3)
5	3 (6,5)
Всего	46 (100)

Анальгетический эффект ибупрофена отмечен у больных с яркой гиперемией зева (12), а также у детей с отитом, страдающих болями в горле и ушах. Дети были капризными, плакали, часто отказывались от еды; при надавливании на козелок уха при отите отмечалась болезненная реакция. Отчётливый обезболивающий эффект наблюдали уже после однократного приёма препарат, особенно выраженный при его назначении в дозе 10 мг/кг.

Что касается противовоспалительного действия ибупрофена, то клинически оно проявлялось у детей с выраженными проявлениями ринита (14). Такие симптомы, как чихание, ринорея, заложенность носа значительно уменьшались на 2–3 сут после назначения ибупрофена. Следует отметить, что при назначении подобным больным (20) только сосудосуживающих назальных капель положительную динамику наблюдали позднее — на 4–5 сут лечения.

Особый интерес представляет анализ течения обструктивного бронхита при назначении ибупрофена. Симптомов бронхоспазма ни у одного ребёнка отмечено не было. У 6 больных в возрасте 12–15 мес бронхообструктивный синдром был купирован в течение 3 сут.

Ни у одного из детей каких-либо побочных эффектов при применении ибупрофена отмечено не было. По всей видимости, побочные эффекты проявляются при использовании препарата в высоких дозах и в течение более длительного периода времени (при лечении хронических воспалительных заболеваний).

Таким образом, проведённое клиническое исследование выявило высокую эффективность и безопасность ибупрофена (Нурофен для детей), что позволяет рекомендовать его использование в комплексном лечении детей раннего возраста с ОРВИ, в том числе и в амбулаторной практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, А.В. Горелова. — М.: Династия, 2004. — С. 14–32.
- Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. Руководство для врачей. — М., 2004. — С. 3–17.
- Рациональное использование антипиретиков в детском возрасте. Пособие для врачей. — М., 2005.
- Блохин Б.М. // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2004. — Т. 1, № 1. — С. 73–77.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — Т. 11. — С. 1–5.
- Зайцева О.В. Перспективы применения анальгетиков-антипиретиков в педиатрии // Педиатрия. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. — 2004. — Т. 2. — С. 16–21.
- Крапивкин А.И., Османов И.М., Длин В.В., Соколова Л.В. Рациональное применение антипиретических препаратов у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2004. — Т. 1, № 2. — С. 34–35.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. и др. Клиническая эффективность и безопасность Ибуфена (ибупрофена) у детей раннего возраста с симптомами лихорадки на фоне острых респираторных инфекций // Педиатрия им. Сперанского. — 2000. — № 6.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захаолва И.Н. и др. Фебрильные судороги и рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 5.
- Педиатрия. Клинические рекомендации. — Гэотар-Медиа, 2006. — С. 96–106.



Облегчение жара, боли и... жизни родителей



- Для детей от 3-х месяцев*
- Предназначен для снижения повышенной температуры тела
- Применяется при головной боли и мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и других видах боли
- Облегчение состояния при постиммунизационной лихорадке
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Удобство дозировки и облегчение приема лекарства даже для самых маленьких и капризничающих детей

*Применение препарата у детей от 3 до 6 месяцев возможно только под контролем врача.

В.Н. Яблонева

Детская городская клиническая больница № 1, Тверь

Оценка эффективности флуконазола при лечении отомикозов у детей

В СТАТЬЕ ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУКОНАЗОЛА (МИКОФЛЮКАНА) У ДЕТЕЙ С ОТОМИКОЗОМ. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАЛО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПОДАВЛЯЕТ ГРИБКОВУЮ ИНФЕКЦИЮ, ОБЛЕГЧАЕТ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СПОСОБСТВУЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЮ БОЛЬНЫХ В БОЛЕЕ КОРОТКИЕ СРОКИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОТОМИКОЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ, ФЛУКОНАЗОЛ.

Контактная информация:

Яблонева Валерия Николаевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением
оториноларингологии
детской городской клинической
больницы № 1 Твери
Адрес: 170000, Тверь,
набережная С. Разина, д. 21,
тел. (0822) 34-25-73
Статья поступила 28.04.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

66

В последние годы значительно выросла частота грибковых заболеваний, особенно в детском возрасте. Ведущую роль в возникновении микозов играют иммунодефицитные состояния, возникающие вследствие массивной антибиотикотерапии, использования иммунодепрессантов и глюкокортикоидов [1]. Самого серьёзного внимания заслуживают грибковые заболевания уха. Частота отомикозов среди воспалительных заболеваний уха, по данным разных авторов, составляет от 18 до 27% [2]. Так, В.Т. Пальчун и соавт. выявляли грибковую флору в наружном слуховом проходе у больных хроническим средним гнойным отитом в 66,6% случаев [3].

По данным оториноларингологического отделения детской городской клинической больницы № 1 Твери, количество больных острыми и хроническими отитами в 2004 г. составило 291 человек, в 2005 г. — 376, из них с грибковой инфекцией в 2004 г. было 58 (20%), в 2005 г. — 91 (24,2%). Таким образом, проблема диагностики и рационального лечения отомикозов в детском возрасте имеет важное значение.

Несмотря на большое количество местных и системных лекарственных препаратов, внедрённых в медицинскую практику, лечение отомикозов представляет сложную задачу. Это связано с резистентностью отдельных видов грибов к часто используемым в клинической практике противогрибковым препаратам.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности флуконазола (Микофлюкана) при кандидозных отитах у детей.

Флуконазол — представитель класса триазольных противогрибковых средств, оказывающий мощный селективный ингибирующий эффект на синтез стеролов в клетке грибка. Для того, чтобы ингибиторы эргостеролового синтеза проявили своё действие, необходимо их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление в достаточной концентрации, перемещение в микросомы, где расположен фермент-мишень, и образование связи с этим ферментом [4]. Микофлюкан («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия), обладает выраженным фунгистатическим действием в отношении грибов рода *Candida*.

Проведено сравнительное клинико-лабораторное обследование 40 детей в возрасте 3–12 лет (мальчиков — 22, девочек — 18), находившихся в отделении оториноларингологии детской городской клинической больницы № 1 Твери. В исследование были включены пациенты с отомикозами, вызванными только грибами из рода *Candida*.

V.N. Yabloneva

Children's City Clinical Hospital № 1, Tver

Efficacy of fluconazole to treat otomycosis in children

IN ARTICLE ARE RESULTS OF CLINICAL STUDY OF EFFICACY OF FLUCONAZOLE (MYCOFLUCAN) USED TO TREAT OTOMYCOSIS IN CHILDREN. ACCORDING TO THE RESULTS OF THE STUDY FLUCONAZOLE HAS EFFECTIVELY SUPRESSED THE MYCOTIC INFECTION AND AMELIORATED SYMPTOMS OF THE DISEASE, THUS PROMOTING EARLIER RECOVERY.

KEY WORDS: OTOMYCOSIS, TREATMENT, CHILDREN, FLUCONAZOLE.

При поступлении больные отмечали боль и зуд в области уха, патологическое отделяемое из ушей, снижение слуха. Длительность заболевания составляла от 2 нед до 3 мес. У 28 больных процесс был односторонним, у 12 — двусторонним. Поражение наружного уха диагностировано у 32 детей, среднего — у 8. Распределение пациентов по возрасту было следующим: детей в возрасте 3–6 лет — 8 (20%), 7–9 лет — 14 (35%), 10–12 лет — 18 (45%).

Больные были разделены на две группы по 20 человек, таким образом, что в каждой из них были одинаковыми количества детей одного возраста, с поражениями наружного и среднего уха (по 16 и 4 ребёнка соответственно) и с односторонним и двусторонним процессом (по 14 и по 6 детей соответственно).

Пациенты получали комплексное общеукрепляющее лечение, витаминотерапию, антигистаминные препараты. Местно применяли один из противогрибковых препаратов — хлорнитрофенол, миконазол или клотримазол. Больные I группы, кроме вышеперечисленных препаратов, принимали флуконазол (Микофлюкан) по 50 мг 1 раз в сут. Продолжительность лечения составила 10 дней, контрольные клинические и микологические исследования проводили через 5, 10 дней и через 1 мес после приёма препарата.

На всех детей заполняли «индивидуальную карту пациента», в которой отмечали динамику клинических признаков заболевания, анализов крови, микологических исследований (микроскопическое исследование натив-

ных и окрашенных препаратов отделяемого из уха), аудиометрии.

У всех больных отомикозом прослеживалась положительная динамика, что отражено на рис. 1 и 2. Клинические симптомы заболевания у больных I и II групп в начале лечения были практически одинаковыми. На 5-й день наблюдения в I группе [лечение флуконазолом (Микофлюканом)] уменьшилось число больных с жалобами на боль и зуд в ухе, а на 10-й день этот симптом сохранился только у 2 (10%) больных, остальные симптомы полностью исчезли. Во II группе [без лечения флуконазолом (Микофлюканом)] на 10-й день исследования жалобы на боль и зуд в ушах сохранялись у 4 (20%) больных; наличие грибковой инфекции в отделяемом из уха, снижение слуха — у 8 (40%) больных.

Через 1 мес после лечения у больных I группы какие-либо симптомы отсутствовали, между тем во II группе наличие грибковой инфекции в отделяемом из уха выявлено у 6 (30%) человек, снижение слуха — у 2 (10%).

Таким образом, исследование показало, что включение в протокол лечения больных с отомикозом флуконазола (Микофлюкана) подавляет грибковую инфекцию, облегчает симптомы заболевания, способствует выздоровлению в более короткие сроки.

Осложнений при применении препарата мы не наблюдали ни в одном случае. Всё вышеуказанное позволяет считать этот препарат наиболее перспективным при лечении отомикозов в детской практике.

 DR.REDDY'S

МИКОФЛЮКАН®

50 мг
150 мг

ФЛУКОНАЗОЛ (таблетки)

- первый и единственный представитель класса флуконазолов, выпускаемый в таблетках
- не вызывает затруднений при глотании в отличие от капсул



Вновь обретенная чистота...

ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА

Рис. 1. Динамика симптомов отомикоза у больных I группы (получавших флуконазол — Микофлюкан)

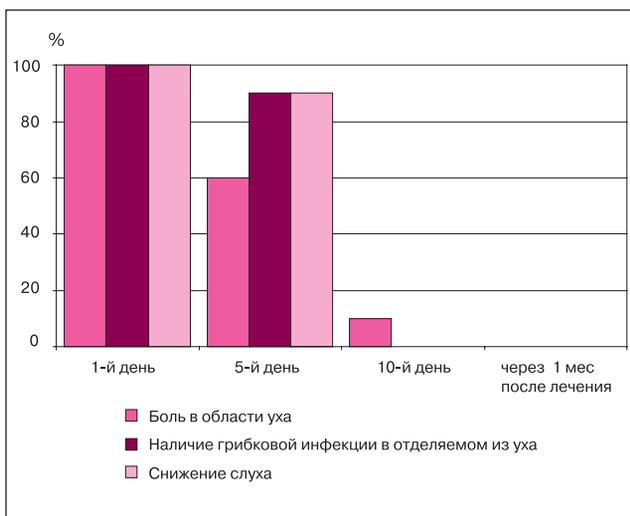
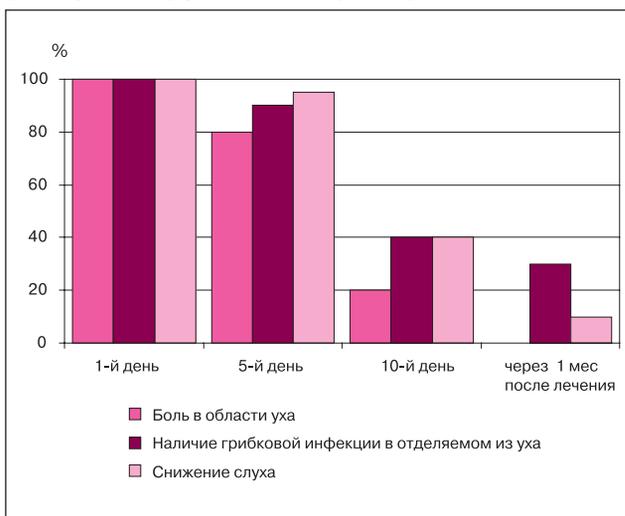


Рис. 2. Динамика симптомов отомикоза у больных II группы (не получавших флуконазол-Микофлюкан)



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чистякова В.Р., Наумова И.В. Отомикозы в детском возрасте. — М.: Медицинское информационное агенство, 2001.
2. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Петровская А.И. и др. Отомикоз. Методические рекомендации. — М., 2002.
3. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Характер микробного пейзажа в различных отделах среднего уха при хро-

нических гнойных средних отитах // Материалы XVII съезда оториноларингологов России. Санкт-Петербург, 2006. — 131 с.

4. Сметник В.П., Маргелло Л.А., Чернуха Г.Е. Опыт применения Микофлюкана (флуконазола) для лечения кандидозного вульвовагинита // Лечащий врач. — 2004. — № 2. — С. 2–3.

Календарь Союза педиатров России

Конгресс Европейской академии педиатрии — «Европедиатрия 2006»
European Academy of Paediatrics — CESP (EUROPEDIATRICS 2006)

7–10 октября 2006 г.
 Барселона, Испания
 Оргкомитет: Congress Secretariat
 Телефон: 41-229-080-488
 Факс: 41-227-322-850
 E-mail: europaediatrics@kenes.com

35-й Европейский симпозиум по клинической фармакологии
35th ESCP European Symposium on Clinical Pharmacy: The Role of Communication in Patient Safety and Pharmacotherapy Effectiveness

18–21 октября 2006 г.
 Вена, Австрия
 Оргкомитет: ESCP
 Телефон: 32-27-431-542
 Факс: 32-27-431-550
 E-mail: info@escpweb.org

8-й Европейский конгресс по фармакотерапии и инфекционным болезням
8th European Congress of Chemotherapy and Infection

25–28 октября 2006 г.
 Будапешт, Венгрия
 Оргкомитет: FESCI Administrative Office, 31, St Olav Court CBC, 25, Lower Road, London SE16 2XB, United Kingdom
 Телефон: 44-2-073-777-244
 Факс: 44-2-073-750-518
 E-mail: a.m.sefton@qmul.ac.uk

Клиническое руководство: диагностика и лечение синусита (по материалам Американской академии педиатрии)

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО СОДЕРЖИТ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПО ОБСЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (ОТ 1 ДО 21 ГОДА) С НЕОСЛОЖНЁННЫМ ОСТРЫМ, ПОДОСТРЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОСТРЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ СИНОСИТОМ. РЕКОМЕНДАЦИИ СОСТАВЛЕНЫ НА ОСНОВЕ НАУЧНЫХ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ ОБШИРНОГО ПОИСКА И АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ. БЫЛИ РАССМОТРЕНЫ ТРИ ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АНТИБИОТИКОВ У ДЕТЕЙ; ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ (НЕ АНТИБИОТИКАМИ); ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И КОНКОРДАНТНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ, РЕЗУЛЬТАТОВ РЕНТГЕНОГРАФИИ (И ДРУГИХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ) И АСПИРАЦИИ СОДЕРЖИМОГО СИНОСА. ОСТРЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ СИНОСИТ У ДЕТЕЙ ДО 6 ЛЕТ С «ВЫРАЖЕННЫМИ» ИЛИ «СТОЙКИМИ» СИМПТОМАМИ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДИАГНОСТИРОВАТЬ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ. У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА, ВЕРОЯТНО, НЕОБХОДИМЫ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ (КТ) ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ ПОЛОСТИ НОСА ПОКАЗАНА ДЕТЯМ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО СИНОСИТА И СО СТОЙКОЙ ИЛИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИЕЙ, НЕ ПОДДАЮЩЕЙСЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ. ПРОВЕДЕНЫ ТОЛЬКО 5 РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИСПЫТАНИЙ И 8 ИССЛЕДОВАНИЙ СЕРИИ СЛУЧАЕВ, ПОСВЯЩЁННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО СИНОСИТА У ДЕТЕЙ. ТЕМ НЕ МЕНЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, А ТАКЖЕ ДАННЫЕ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ СИНОСИТОМ, ПОДТВЕРЖДАЮТ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ СИНОСИТЕ ДЛЯ БОЛЕЕ БЫСТРОГО ИЗЛЕЧЕНИЯ. ДЕТЯМ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО СИНОСИТА ИЛИ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТАКОВЫЕ ПОКАЗАНА НЕОТЛОЖНАЯ АКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ АНТИБИОТИКАМИ И, ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ, ДРЕНИРОВАНИЕ. ПРОТИВОРЕЧИВОСТЬ И НЕДОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ДАННЫХ НЕ ПОЗВОЛИЛИ СДЕЛАТЬ КАКИХ-ЛИБО РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПОВОДУ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ, ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ/АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО СИНОСИТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИНОСИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, ДЕТИ.

Пазухи решётчатой кости и верхнечелюстные пазухи формируются на 3–4-м мес гестации и, соответственно, присутствуют у новорождённого. Клиновидные пазухи обычно пневматизируются к 5 годам, лобные пазухи формируются к 7–8 годам, но полного развития достигают только к концу пубертатного периода. Околоносовые пазухи — частое место локализации инфекции у детей и подростков [1]. Синуситы у детей наблюдают часто, в редких случаях при них возможно развитие опасных для жизни осложнений. Определённые сложности могут возникнуть при дифференциальной диагностике неосложнённой вирусной инфекции верхних дыхательных путей или аденоидита и острого бактериального синусита [2]. При большинстве вирусных инфекций верхних дыхательных путей поражается слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух (вирус-

ный риносинусит) [3]. При бактериальных инфекциях околоносовых пазух полость носа обычно не поражается. Для пациентов с бактериальным синуситом характерно гнойное отделяемое (густое, непрозрачное, окрашенное) из полости носа, однако последняя выступает только как канал для оттока секрета, образующегося в поражённых околоносовых пазухах.

Наиболее частые предрасполагающие факторы острого бактериального синусита — острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей, сопровождающиеся вирусным риносинуситом (диффузное воспаление слизистой оболочки, которое предшествует 80% случаев бактериального синусита) и аллергическое воспаление (предшествует 20% случаев синусита) [4]. Дети обычно переносят 6–8 эпизодов вирусных инфекций верхних дыхательных

Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis (Subject Review of American Academy of Pediatrics)

THIS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FORMULATES RECOMMENDATIONS FOR HEALTH CARE PROVIDERS REGARDING THE DIAGNOSIS, EVALUATION, AND TREATMENT OF CHILDREN, AGES 1 TO 21 YEARS, WITH UNCOMPLICATED ACUTE, SUBACUTE, AND RECURRENT ACUTE BACTERIAL SINUSITIS. THREE SPECIFIC ISSUES WERE CONSIDERED: 1) EVIDENCE FOR THE EFFICACY OF VARIOUS ANTIBIOTICS IN CHILDREN; 2) EVIDENCE FOR THE EFFICACY OF VARIOUS ANCILLARY, NONANTIBIOTIC REGIMENS; AND 3) THE DIAGNOSTIC ACCURACY AND CONCORDANCE OF CLINICAL SYMPTOMS, RADIOGRAPHY (AND OTHER IMAGING METHODS), AND SINUS ASPIRATION. IT IS RECOMMENDED THAT THE DIAGNOSIS OF ACUTE BACTERIAL SINUSITIS BE BASED ON CLINICAL CRITERIA IN CHILDREN < 6 YEARS OF AGE WHO PRESENT WITH UPPER RESPIRATORY SYMPTOMS THAT ARE EITHER PERSISTENT OR SEVERE. ALTHOUGH CONTROVERSIAL, IMAGING STUDIES MAY BE NECESSARY TO CONFIRM A DIAGNOSIS OF ACUTE BACTERIAL SINUSITIS IN CHILDREN > 6 YEARS OF AGE. COMPUTED TOMOGRAPHY SCANS OF THE PARANASAL SINUSES SHOULD BE RESERVED FOR CHILDREN WHO PRESENT WITH COMPLICATIONS OF ACUTE BACTERIAL SINUSITIS OR WHO HAVE VERY PERSISTENT OR RECURRENT INFECTIONS AND ARE NOT RESPONSIVE TO MEDICAL MANAGEMENT. THERE WERE ONLY 5 CONTROLLED RANDOMIZED TRIALS AND 8 CASE SERIES ON ANTIMICROBIAL THERAPY FOR ACUTE BACTERIAL SINUSITIS IN CHILDREN. HOWEVER, THESE DATA, PLUS DATA DERIVED FROM THE STUDY OF ADULTS WITH ACUTE BACTERIAL SINUSITIS, SUPPORT THE RECOMMENDATION THAT ACUTE BACTERIAL SINUSITIS BE TREATED WITH ANTIMICROBIAL THERAPY TO ACHIEVE A MORE RAPID CLINICAL CURE. CHILDREN WITH COMPLICATIONS OR SUSPECTED COMPLICATIONS OF ACUTE BACTERIAL SINUSITIS SHOULD BE TREATED PROMPTLY AND AGGRESSIVELY WITH ANTIBIOTICS AND, WHEN APPROPRIATE, DRAINAGE. BASED ON CONTROVERSIAL AND LIMITED DATA, NO RECOMMENDATIONS ARE MADE ABOUT THE USE OF PROPHYLACTIC ANTIMICROBIALS, ANCILLARY THERAPIES, OR COMPLEMENTARY/ALTERNATIVE MEDICINE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL SINUSITIS.

KEY WORDS: SINUSITIS, TREATMENT, MANAGEMENT, CHILDREN.

путей в год, приблизительно в 5–13% случаев они осложняются вторичными бактериальными инфекциями околоносовых пазух [5–7]. Острый бактериальный средний отит и острый бактериальный синусит — самые частые осложнения вирусных инфекций верхних дыхательных путей и, вероятно, самые частые причины назначения антибиотиков [8]. Полость среднего уха связана с носоглоткой через евстахиеву трубу. В некотором смысле, полость среднего уха также можно рассматривать как околоносовую пазуху [9]. Возбудители и патогенез острого среднего отита и острого бактериального синусита весьма схожи [9], что позволяет экстраполировать информацию о лечении острого среднего отита на терапию острого бактериального синусита, особенно при рассмотрении вопросов о выборе антибиотиков и резистентности возбудителей. Данные об эффективности антибиотиков и резистентности возбудителей также могут быть получены из недавно проведённых систематических исследований у взрослых с острым синуситом [10, 11].

Данное практическое руководство посвящено диагностике и лечению неосложнённого острого, подострого и рецидивирующего острого бактериального синусита у детей, подростков и лиц молодого возраста (от 1 до 21 года). Синуситы у новорождённых и детей грудного возраста не рассматриваются: у детей первого года жизни бактериальные поражения околоносовых пазух наблюдаются редко, кроме того, их исключение из исследования частично отражает сложности клинического обследования в данной возрастной группе, в частности, вследствие малого размера синусов и трудностей безопасной аспирации их содержимого [12]. Приведённые ниже практические рекомендации не применимы к детям с ранее выявленными анатомическими аномалиями околоносовых пазух (лицевой дисморфизм или травмы), иммунодефицитами, муковисцидозом и синдромом «неподвижных ресничек».

Хронические синуситы (симптоматика сохраняется 90 сут) и их обострения также не рассматриваются в данном руководстве. Роль бактериальной инфекции как первопричины хронического синусита сомнительна [11, 13]. Причиной хронического воспаления околоносовых пазух могут быть неинфекционные факторы, такие, как аллергия, загрязнение окружающей среды, муковисцидоз или гастроэзофагеальный рефлюкс.

Руководство предназначается для практических врачей, занимающихся лечением детей и подростков в различных условиях, включая амбулаторные учреждения и отделения неотложной помощи. Цель настоящего руководства заключается в предоставлении врачам информации, позволяющей обеспечить точную диагностику бактериального синусита, проведение адекватных визуализирующих исследований и обоснованное назначение антибиотиков.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Острый бактериальный синусит: бактериальная инфекция околоносовых пазух, продолжающаяся менее 30 дней, во время которых симптомы полностью исчезают.

Подострый бактериальный синусит: бактериальная инфекция околоносовых пазух, продолжающаяся от 30 до 90 дней, во время которых симптомы полностью исчезают.

Рецидивирующий острый бактериальный синусит: повторные эпизоды бактериальной инфекции околоносовых пазух, каждый продолжительностью менее 30 дней, с интервалами между ними не менее 10 дней, во время которых симптомы отсутствуют [14].

Хронический синусит: периоды воспаления околоносовых пазух продолжительностью более 90 дней. У пациента

наблюдаются стойкие резидуальные респираторные симптомы, такие, как кашель, ринорея, заложенность носа.

Острый бактериальный синусит, наслонившийся на хронический синусит: появление новых респираторных симптомов у пациентов с резидуальной респираторной симптоматикой. При лечении антибиотиками новые симптомы исчезают, а резидуальные сохраняются.

МЕТОДЫ

Настоящее клиническое практическое руководство по лечению острого бактериального синусита разработано подкомитетом Американской академии педиатрии совместно с Агентством исследований и качества в здравоохранении (Agency for Healthcare Research and Quality, AHCQR) и профессиональными организациями врачей семейной практики и отоларингологами. AHCQR работало совместно с Центром доказательной медицины Медицинского центра Новой Англии (New England Medical Center Evidence-based Practice Center) (один из нескольких центров, проводящих систематический обзор литературы) [15]. Полный отчёт по диагностике и лечению острого синусита был предоставлен Медицинским центром Новой Англии, однако он содержал только 5 рандомизированных исследований, проведённых в детской популяции, поэтому был выполнен дополнительный анализ нерандомизированных педиатрических исследований. При составлении рекомендаций подкомитет использовал оба отчёта, но в большей степени основывался на данных, полученных у детей [16]. При поиске в литературе особое внимание было уделено следующим трём аспектам проблемы острого бактериального синусита у детей: эффективности различных антибиотиков; эффективности различных вспомогательных методов лечения (не антибиотиками); диагностической значимости и конкордантности клинических симптомов, данных рентгенографии (и других методов визуализации) и аспирации содержимого синуса.

Поиск в литературе проводили с помощью Medline и Excerpta Medica с 1966-го по март 1999 г. по ключевому слову «синусит». Критериями ограничения поиска были: исследования на людях, английский язык, соответствующие педиатрические термины. Было просмотрено свыше 1800 рефератов, полностью изучены 138 статей, в результате чего удалось отобрать 21 исследование адекватного качества. Эти исследования включили 5 рандомизированных контролируемых испытаний и 8 исследований серии случаев по антибактериальной терапии, 3 рандомизированных контролируемых испытаний вспомогательных методов лечения и 8 исследований, посвящённых диагностическим тестам. Гетерогенность и недостаточный объём данных не позволили провести формальный мета-анализ. По возможности проводили объединение и анализ результатов различных исследований (с оценкой гетерогенности).

Проект клинического практического руководства прошёл тщательное рецензирование комитетами и секциями Американской академии педиатрии и многочисленными сторонними организациями. Комментарии были собраны и рассмотрены подкомитетом, необходимые поправки были внесены в руководство.

Рекомендации, приведённые в практическом руководстве, отражают наиболее качественные из доступных в настоящее время данных. В случаях недостаточного количества информации рекомендации основываются на доступных данных и мнении экспертов. Рекомендации высокой обоснованности базируются на научных данных высокого качества или, в случае их отсутствия, полном консенсусе экспертов. Рекомендации средней обоснованности базируются на на-

учных данных менее высокого качества или ограниченного объёма и консенсусе экспертов. Клинические альтернативы были определены как вмешательства, для которых подкомитет не смог найти однозначных позитивных или негативных доказательств. Решение о проведении или непроведении вмешательства из данной категории принимает врач.

РЕКОМЕНДАЦИИ

ДИАГНОСТИКА

Предполагается, что околоносовые пазухи в нормальных условиях стерильны [17–19]. С другой стороны, околоносовые пазухи неразрывно связаны с наружными поверхностями, такими, как слизистая оболочка полости носа и носоглотки, на которых в большом количестве присутствуют бактерии. Транзиторная контаминация околоносовых пазух небольшими количествами бактерий с прилегающих поверхностей происходит часто, но они, вероятно, удаляются за счёт мукоцилиарного клиренса. Соответственно, золотой стандарт диагностики острого бактериального синусита — выделение бактерий в высоком титре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) из полости синуса [20]. Хотя аспирация содержимого синуса — золотой стандарт диагностики острого бактериального синусита [11], это инвазивная, достаточно длительная и потенциально болезненная процедура, которую должен выполнять только специалист (отоларинголог). Таким образом, данный метод не подходит для врача первичной медицинской помощи, его не рекомендуют для рутинной диагностики бактериальных инфекций околоносовых пазух у детей. Результаты аспирации содержимого синуса коррелируют с результатами клинического и рентгенологического исследований у детей с острыми респираторными симптомами [21, 22].

Рекомендация 1

Диагностику острого бактериального синуса следует основывать на клинических критериях у детей с «выраженными» или «стойкими» симптомами со стороны верхних дыхательных путей (рекомендация высокой обоснованности, базирующаяся на ограниченных научных данных и полном консенсусе экспертов).

Острый бактериальный синусит — инфекция околоносовых пазух, которая продолжается до 30 дней и проявляется «стойкими» или «выраженными» симптомами [4, 23]. После выздоровления от эпизода острого бактериального синусита симптомы полностью исчезают.

◆ Под «стойкими» подразумевают симптомы, сохраняющиеся более 10–14 дней (но менее 30 дней). Они включают назальные или носоглоточные выделения (с любыми характеристиками) и/или кашель в дневное время, который может усиливаться ночью.

◆ Под «выраженными» симптомами понимают повышение температуры тела как минимум до 39°C и сопутствующие гнойные назальные выделения, которые сохраняются в течение не менее 3–4 дней подряд у больного ребёнка. При наличии у ребёнка выраженных симптомов интоксикации его необходимо госпитализировать, рассмотрение таких случаев выходит за рамки данного алгоритма.

Продолжительность неосложнённых вирусных инфекций верхних дыхательных путей обычно составляет 5–7 дней, но может быть и большей [24, 25]. Симптомы со стороны верхних дыхательных путей могут сохраняться и к 10-му дню болезни, однако их выраженность к этому времени практически всегда начинает снижаться. Таким образом, персистенция респираторных симптомов в отсутствие каких-либо признаков их разрешения предполагает развитие вторичной бактериальной инфекции. Выра-

женная лихорадка, жалобы на боль в области лица и голове непостоянны.

Для врача важно дифференцировать последовательные эпизоды неосложнённых вирусных инфекций верхних дыхательных путей (у пациента или родителей может сложиться впечатление о наличии только одного эпизода) и начало острого синусита со «стойкими» симптомами. Цель лечения острого бактериального синусита — способствовать быстрому выздоровлению и предотвратить гнойные осложнения, а также обострения бронхиальной астмы [26].

Острый бактериальный синусит, проявляющийся «выраженными» симптомами, необходимо дифференцировать с неосложнёнными вирусными инфекциями умеренной степени тяжести. Если лихорадка и присутствует при неосложнённых вирусных инфекциях верхних дыхательных путей, то она возникает в дебюте заболевания и сопровождается другими общими симптомами, такими, как головная боль и миалгия [24]. Как правило, общие симптомы исчезают в первые 48 ч и в клинической картине на первый план выступают респираторные симптомы. В большинстве случаев неосложнённых вирусных инфекций гнойные выделения из носа не появляются в течение нескольких дней. Таким образом, одновременное появление выраженной лихорадки и гнойных выделений из носа позволяет диагностировать начало острого бактериального синусита [23]. У детей с бактериальным синуситом, проявляющимся «выраженными» симптомами, могут быть интенсивные головные боли, локализующиеся над или за глазами; дети в целом выглядят умеренно больными.

К сожалению, физикальное обследование обычно мало помогает в диагностике острого бактериального синусита. Это объясняется сходством физикальных симптомов при неосложнённом вирусном риносинусите и остром бактериальном синусите [2]. В обоих случаях при осмотре слизистой оболочки полости носа можно выявить слабую эритему и припухлость носовых раковин, слизисто-гнойные выделения. Лицевая боль — редкая жалоба у детей. Болезненность лица у детей раннего возраста наблюдают редко, а у более старших детей и подростков её считают ненадёжным признаком острого бактериального синусита. Тем не менее воспроизводимая односторонняя боль при перкуссии или надавливании в области проекции лобных и верхнечелюстных пазух может указывать на острый бактериальный синусит [27]. Аналогично, припухлость вокруг глазниц (или указания на таковую в анамнезе) подозрительна на этмоидальный синусит. Осмотр барабанных перепонок, носоглотки, шейных лимфатических узлов обычно не помогает в диагностике острого бактериального синусита.

Значение трансиллюминации синусов для определения присутствия жидкости в верхнечелюстных и лобных пазухах представляется спорным. Процедуру выполняют в совершенно тёмной комнате (после того, как глаза врача привыкнут к темноте) путём помещения трансиллюминатора (источник света высокой интенсивности) в полость рта или напротив щеки (при исследовании верхнечелюстных пазух) или под медиальную часть надбровной дуги (для лобных синусов) для оценки прохождения света через полости пазух. Трансиллюминация сложно правильно провести и она недостоверна у детей младше 10 лет [22, 28]. У более старших детей она может быть полезной при получении крайних результатов: если трансиллюминация в норме — синусит маловероятен, если передача света отсутствует, то, вероятно, верхнечелюстные и фронтальные пазухи заполнены жидкостью [18].

Подострый синусит определяют как персистенцию слабо или умеренно выраженных, часто интермиттирующих респираторных симптомов (назальные выделения и/или дневной кашель) в течении 30–90 дней. Назальные выделения могут быть любого характера, кашель часто усиливается ночью. Периодически возможна умеренная лихорадка. Подострый синусит вызывают те же возбудители, что и острый бактериальный синусит [29].

Рецидивирующий острый бактериальный синусит диагностируют у детей, перенёвших 3 эпизода острого бактериального синусита в течение 6 мес или 4 эпизода за 12 мес. Как правило, лечение антибиотиками эффективно, в периодах между эпизодами синусита симптомы полностью исчезают.

Наиболее частая причина рецидивирующего синусита — рецидивирующая вирусная инфекция верхних дыхательных путей, обычно как следствие посещения детских учреждений или при инфицировании дома от старшего ребёнка, посещающего школу. Другие предрасполагающие факторы включают аллергический и неаллергический ринит, муковисцидоз, иммунодефицитные состояния (дефицит или аномалии иммуноглобулинов), цилиарную дискинезию или анатомические аномалии [23].

Рекомендация 2а

Для подтверждения диагноза синусита у детей до 6 лет нет необходимости в визуализирующих исследованиях (рекомендация высокой обоснованности, базирующаяся на ограниченных научных данных и полном консенсусе экспертов).

В 1981 г. были выполнены исследование, в ходе которого детям в возрасте от 2 до 16 лет со «стойкими» или «выраженными» симптомами проводили рентгенографию околоносовых пазух [21, 22]. При обнаружении патологических изменений на рентгенограммах (полное затенение, утолщение слизистой оболочки не менее чем до 4 мм или наличие уровня воздух — жидкость) была проведена аспирация содержимого верхнечелюстной пазухи. Бактерии в высоком титре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) были выделены у 70–75% детей. Выявленная частота положительных результатов бактериологического исследования (75%) аналогична таковой при исследовании содержимого среднего уха, полученного при тимпаноцентезе у детей с отоскопическими признаками острого среднего отита [30].

Наличие у детей «стойких» симптомов (10–30 дней без улучшения) — предиктор выраженных изменений на рентгенограммах (полное затенение, утолщение слизистой оболочки как минимум до 4 мм, наличие уровня воздух — жидкость), которые выявляют в 80% случаев [31]. Для детей до 6 лет и младше этот показатель достигает 88%. У детей старше 6 лет при наличии «стойких» симптомов патологические изменения на рентгенограммах синусов обнаруживают в 70% случаев. Пик заболеваемости острым бактериальным синуситом приходится на детей 6 лет или младше. Таким образом, в этой возрастной группе с учётом высокой вероятности патологических изменений на рентгенограммах (а также принимая во внимание тот факт, что при наличии «стойких» симптомов и изменений на рентгенограммах результаты бактериологического исследования аспириата синуса будут в 75% положительными) необходимости в проведении рентгенологического исследования нет; диагноз может быть поставлен исключительно по клиническим критериям. Приблизительно у 60% детей с симптомами синусита («стойкими» или «выраженными») результаты бактериологического исследования аспириата верхнечелюстной пазухи будут положительными.

В противовес общему мнению, что рентгенография околоносовых пазух детям до 6 лет со «стойкими» симптомами не нужна, необходимость данного исследования для подтверждения диагноза острого синусита у детей старше 6 лет со «стойкими» симптомами и для всех детей независимо от возраста с «выраженными» симптомами представляется спорной [32, 33]. Некоторые врачи предпочитают провести рентгенографию синусов, даже ожидая получить нормальные результаты. Нормальная рентгенологическая картина — сильное свидетельство в пользу того, что наблюдаемый клинический симптомокомплекс не связан с синуситом [34]. Тем не менее, по заключению Американского колледжа рентгенологии, для постановки диагноза острого неосложнённого синусита достаточно клинических критериев [35]. Данная позиция поддерживается тем, что технически провести рутинную рентгенографию околоносовых пазух достаточно сложно, особенно у детей младшего возраста. Трудности заключаются в правильном позиционировании пациента; неправильное положение пациента во время исследования может привести к переоценке или недооценке патологических изменений в синусах при интерпретации рентгенограмм [36, 37]. Американский колледж рентгенологии рекомендует проводить исследование только в случаях отсутствия улучшения или ухудшении симптомов у пациента, получающего адекватную антибактериальную терапию. Аналогичной позиции придерживается и *Sinus and Allergy Health Partnership* (состоящая из представителей многих профессиональных медицинских сообществ), которая в последнем руководстве не рекомендует проведение ни рентгенографии, ни КТ, ни магнитно-резонансной томографии для диагностики неосложнённого острого бактериального синусита в любой возрастной группе [1].

Следует помнить, что патологические изменения в синусах, выявленные при рентгенографии, КТ или МРТ, сами по себе ни при каких обстоятельствах не могут быть основанием для постановки диагноза острого бактериального синусита. Визуализирующие исследования могут только подтвердить поражение синусов у пациентов с соответствующими клиническими симптомами. В ходе многочисленных исследований была выявлена высокая частота изменений в околоносовых пазухах у детей, проходивших визуализирующие исследования по показаниям, не связанным с подозрением на синусит [38–40]. В исследовании Glasier et al. [39] изменения в мягких тканях околоносовых пазух были выявлены почти у 100% детей младшего возраста, проходивших КТ по причинам, не связанным с синуситом, и перенесших в предшествующие 2 нед инфекцию верхних дыхательных путей. Исследование Gwaltney et al. (1994) выявило, что изменения в околоносовых пазухах при КТ исключительно часто наблюдают у подростков с острыми (мнее 72 ч) неосложнёнными вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. Эта работа, как и другие, подчёркивает, что выявление изменений слизистой оболочки при визуализирующих исследованиях указывает на наличие воспаления, но не раскрывает его причину (вирусная или бактериальная инфекция, аллергия или химическое раздражение, например воздействия хлора у пловцов).

Рекомендация 2б

КТ околоносовых пазух показана пациентам, у которых планируют проведение оперативного лечения (рекомендация высокой обоснованности, базирующаяся на убедительных научных доказательствах и полном консенсусе экспертов).

Несмотря на все ограничения КТ [3, 38–40], она позволяет получить детальное изображение анатомического стро-

ения синуса и, в сочетании с результатами клинического обследования, остаётся полезной при планировании хирургического лечения. КТ показана при наличии осложнений острого бактериального синусита и в случаях затяжного или рецидивирующего течения заболевания, не поддающегося лекарственной терапии [33]. В таких случаях визуализация, предпочтительнее полная КТ околоносовых пазух, незаменима, поскольку предоставляет клиницисту точную информацию об анатомическом строении синуса. В частности, это необходимо при планировании хирургического вмешательства, включая аспирацию содержимого околоносовых пазух.

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендация 3

Для лечения острого бактериального синусита рекомендуется применять антибиотики с целью более быстрого клинического излечения (рекомендация высокой обоснованности, базирующаяся на убедительных научных доказательствах и полном консенсусе экспертов).

Для обеспечения рациональной антибиотикотерапии важно, чтобы клинические проявления у детей с диагнозом «острый бактериальный синусит» соответствовали приведённым выше критериям «стойких» или «выраженных» симптомов [41]. Это позволит уменьшить количество назначений антибиотиков детям с неосложнёнными вирусными инфекциями верхних дыхательных путей.

В плацебо-контролируемом исследовании антибактериальной терапии детей с клиническим и рентгенологическим диагнозом острого бактериального синусита пациенты, получающие антибиотикотерапию, выздоравливали быстрее, чем те, кто получал плацебо [31]. На 3-й день лечения у 83% детей, получавших антибиотики, констатировали излечение или улучшение состояния, в группе плацебо данный показатель составил 51% [выздоровление (полное исчезновение респираторных симптомов) наблюдали у 45% детей из группы антибиотикотерапии и у 11% из группы плацебо]. На 10-й день лечения улучшение состояния или выздоровление наблюдали у 79% детей, получавших антибактериальные препараты, в группе плацебо этот показатель составил 60%. Приблизительно у 50–60% детей состояние постепенно улучшается и без применения антибактериальных препаратов, однако у остальных 20–30% оно существенно задерживается по сравнению с детьми, получающими рациональную антибиотикотерапию.

Недавнее исследование Garbutt et al. [42] поставило под сомнение эффективность антибактериальной терапии у детей с острым синуситом, диагностированным на основании клинических критериев (без проведения визуализирующих исследований). В группах, рандомизированных на получение антибиотиков в низких дозах и плацебо, исходы (количество выздоровевших детей и сроки выздоровления) не различались.

Расхождение результатов данного исследования и работы Wald [31] может быть обусловлено включением в первое большее количество старших детей (у которых синусит, возможно, отсутствовал) и исключением более тяжёло больных детей (с температурой тела более 39°C или с лицевой болью). Существующие рекомендации по выбору антибиотиков при неосложнённом синусите варьируют в зависимости от ранее (в предшествующие 3 мес) применявшихся антибиотиков, посещения детских учреждений и возраста. Некоторых детей из исследования Garbutt можно было отнести к группе нуждающихся в терапии амокси-

циллином + клавулановой кислотой в высоких дозах для подавления резистентной микрофлоры.

Сравнительный анализ эффективности лечения по данным бактериологического исследования у взрослых с острым синуситом подтверждает эффективность антибактериальных препаратов [11, 43]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что применение антибиотиков с подходящим спектром действия и в адекватных дозах высокоэффективно для эрадикации или значительного снижения количества бактерий в полости синуса, в то время как использование антибиотиков с неподходящим спектром действия или в неадекватных дозах не эффективно (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительный показатель эффективности лечения (по данным бактериологического исследования аспирата синуса) у взрослых пациентов с внебольничным острым бактериальным синуситом (по Gwaltney [11])

Комментарий по лечению	Количество излеченных пациентов (%)
Концентрация антибиотика \geq МИК возбудителя синусита	19/21 (90)
Концентрация антибиотика $<$ МИК возбудителя синусита	15/33 (45)
Назначение адекватного антибиотика в оптимальной дозе	278/300 (93)
Назначение антибиотика в дозе, меньшей оптимальной	53/76 (70)

МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

Возбудители острого, подострого и рецидивирующего острого бактериального синусита были охарактеризованы в нескольких исследованиях. Основные бактериальные возбудители синусита — *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемая *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. *S. pneumoniae* выделяли приблизительно у 30% детей с острым бактериальным синуситом, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* — у 20% каждую [23]. У остальных 30% детей содержимое верхнечелюстных синусов было стерильно. Стоит отметить малую вероятность выявления у детей с острым бактериальным синуситом *Staphylococcus aureus* и респираторных анаэробов [22].

В настоящее время повсеместно приблизительно 50% выделенных штаммов *H. influenzae* и 100% штаммов *M. catarrhalis* образуют β -лактамазу [44, 45]. Выделенные из верхних дыхательных путей штаммы *S. pneumoniae* малочувствительны к пенициллину у 15–38% (в среднем у 25%) детей, высокорезистентны к нему — у 50%, у оставшейся части они обладают промежуточной резистентностью [1, 46, 47].

Механизм резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину связан с альтерацией связывающих пенициллин белков. Этот феномен, частота которого существенно варьирует в различных географических регионах, обуславливает резистентность к пенициллину и цефалоспорином. В табл. 2 представлены данные о вероятности наличия у ребёнка с острым бактериальным синуситом резистентного возбудителя и отсутствии эффекта от лечения амоксициллином. Важно учитывать следующие факторы: частоту каждого вида бактерий в этиологической структуре острых бактериальных синуситов, распространённость резистентности среди данного вида и частоту спонтанного выздоровления. При экстраполяции данных, полученных у пациентов с острым средним отитом, можно ожидать спонтанного выздоровления у 15% детей с острым бактериальным синуситом, вызванным *S. pneumoniae*, у 50% детей с синуситом, вызванным *H. influenzae*, и у 50–75% детей с синуситом,

Таблица 2. Вероятности отсутствия эффекта от терапии амоксициллином в стандартных дозах у ребёнка с острым бактериальным синуситом

Возбудитель	Частота выявления при синусите	Частота спонтанного излечения, %	Частота резистентности к пенициллину, %	Частота неэффективности амоксицилина, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	15	25	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	20	50	50	5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	20	50–75	100	5–10

Таблица составлена на основании данных, полученных при лечении острого среднего отита. Следует учитывать, что из устойчивых штаммов высокой резистентностью к пенициллину обладают приблизительно 50%; терапия амоксициллином в стандартных дозах (45 мг/кг в сут) неэффективна только при синуситах, вызванных высокорезистентными штаммами. Минимальная ингибирующая концентрация для восприимчивых штаммов *S. pneumoniae* составляет $\leq 0,1$ мкг/мл, для умеренно резистентных — $0,1–1$ мкг/мл, для высокорезистентных — ≥ 2 мкг/мл.

обусловленным *M. catarrhalis* [48]. Более того, лечение амоксициллином в обычных дозах будет неэффективным только при синуситах, вызванных *S. pneumoniae*, обладающим высокой резистентностью к пенициллину. Таким образом, в отсутствие каких-либо факторов риска, приблизительно у 80% детей с острым бактериальным синуситом лечение амоксициллином окажется эффективным. Факторы риска возникновения синусита, вызванного резистентными к амоксициллину возбудителями, включают посещение детских учреждений, недавнюю (менее 90 дней) терапию антибиотиками и возраст до 2 лет [49, 50].

Тенденция к продолжению применения амоксицилина в качестве препарата выбора у пациентов с подозрением на острый бактериальный синусит связана с его в целом высокой эффективностью, безопасностью, хорошей переносимостью, низкой стоимостью и узким спектром действия. Детям до 2 лет с лёгким или умеренно тяжёлым неосложнённым острым бактериальным синуситом, не посещающим детские учреждения и не получавшим недавно антибиотики, амоксициллин назначают либо в обычной дозе (45 мг/кг в сут в 2 приёма, рис.), либо в высокой дозе (90 мг/кг в сут в 2 приёма). При аллергии на амоксициллин назначают цефуроксим (30 мг/кг в сут в 2 приёма) или цефподоксим (10 мг/кг в сут в 1 приём). Данные препараты применяют только в тех случаях, когда наблюдавшиеся аллергические реакции на амоксициллин не относились к реакциям гиперчувствительности I типа. В случае тяжёлых аллергических реакций применяют антибиотики другого класса — кларитромицин (15 мг/кг в сут в 2 приёма) или азитромицин (10 мг/кг в сут в 1 приём в первый день, в последующие 4 дня — 5 мг/кг в сут в 1 приём). FDA не утвердила азитромицин для лечения пациентов с синуситом. Альтернативная терапия для пациентов с аллергией на пенициллин и синуситом, вызванным резистентным к пенициллину *S. pneumoniae*, — клиндамицин по 30–40 мг/кг в сут в 3 приёма.

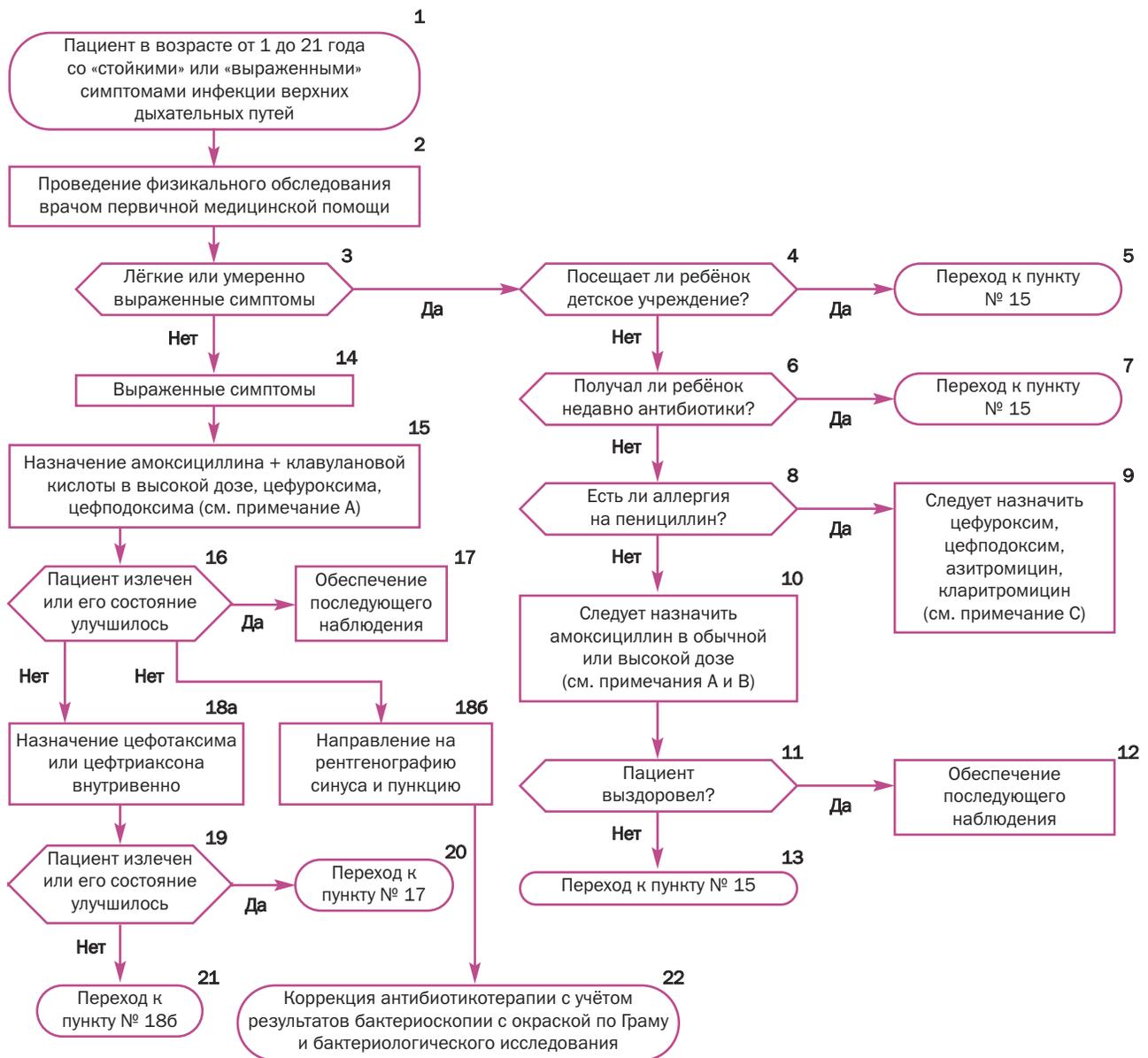
У большинства пациентов с острым бактериальным синуситом, получающих адекватную антибиотикотерапию, наблюдают быструю (в течение 48–72 ч) положительную динамику — снижается выраженность респираторных симптомов (уменьшение выделений из носа и кашля), улучшается общее состояние [11, 23, 31]. Отсутствие улучшения может быть связано либо с неэффективностью антибиотика, либо с неправильно поставленным диагнозом (не синусит).

При отсутствии улучшения на фоне приёма обычной дозы амоксицилина (45 мг/кг в сут) и у детей с умеренным и тяжёлым синуситом, а также посещающих детские учреждения и недавно получавших антибиотики, терапию следует начинать с амоксицилина + клавулановой кислоты в высоких дозах (80–90 мг/кг в сут по амоксициллину и

6,4 мг/кг в сут по клавулановой кислоте в 2 приёма). При приёме препарата в такой дозе концентрация амоксицилина в содержимом полости синуса будет превышать МИК для всех *S. pneumoniae*, обладающих умеренной резистентностью к пенициллину, и большинства (но не всех) высокорезистентных *S. pneumoniae*. Количество клавулановой кислоты достаточно для подавления всех образующих β -лактамазу штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. В качестве альтернативы можно применять цефуроксим или цефподоксим. У детей со рвотой, препятствующей пероральному приёму антибиотиков, можно однократно внутривенно или внутримышечно ввести цефтриаксон в дозе 50 мг/кг в сут. Через 24 ч, после улучшения состояния ребёнка, терапию продолжают пероральным антибиотиком. В прошлом в качестве препаратов второго и третьего выбора при остром бактериальном синусите традиционно применяли комбинации сульфаметоксазол + триметоприм или эритромицин + сульфизоксазол, однако недавние исследования выявили высокую резистентность *S. pneumoniae* к данным препаратам [51, 52], следовательно, при отсутствии эффекта от терапии амоксициллином назначать их нецелесообразно. Возможны две тактики ведения пациентов при отсутствии эффекта от второго курса антибиотикотерапии (а также острозаболевших). Первая — консультация отоларинголога для решения вопроса о пункции синуса с последующим исследованием аспирата для установления возбудителя и исследования его чувствительности к антибиотикам. Вторая — назначение цефотаксима или цефтриаксона внутривенно (в стационаре или на дому), консультация отоларинголога показана в случае отсутствия улучшения от терапии внутривенными антибиотиками. Некоторые авторы для установления возбудителя синусита рекомендуют использовать для бактериологического исследования материал из среднего носового прохода (вместо аспирата верхнечелюстной пазухи) [53]. Тем не менее исследований по сравнению результатов бактериологического исследования материалов из среднего носового прохода и аспирата верхнечелюстной пазухи у детей не проводили [54].

Систематического исследования оптимальной продолжительности терапии при остром бактериальном синусите пока не проводили. Эмпирически часто рекомендуют проводить терапию 10, 14, 21 или 28 дней. Альтернативная рекомендация — проводить лечение антибиотиками до полного купирования симптомов у пациента и затем ещё 7 дней [23]. При данной стратегии, обеспечивающей индивидуальный подход к лечению каждого пациента, минимальная продолжительность терапии составляет 10 дней, она позволяет избежать длительных курсов антибиотиков у пациентов без каких-либо симптомов (последнее обстоятельство отрицательно сказывается на их комплаентности).

Рис. Лечение детей с неосложнённым острым бактериальным синуситом



Примечание:

- А. Высокая доза амоксициллина — 90 мг/кг в сут в 2 приёма. Высокая доза амоксициллина+клавулановой кислоты — 90 мг/кг в сут по амоксициллину, 6,4 мг/кг в сут по клавулановой кислоте в 2 приёма.
- В. Обычная доза амоксициллина — 45 мг/кг в сут в 2 приёма.
- С. Многие пациенты с аллергией на пенициллин переносят цефалоспорины. Если аллергия проявляется в форме анафилаксии, вместо цефалоспоринов следует назначить макролиды. Дозы препаратов: цефуроксим — 30 мг/кг в сут в 2 приёма; цефподоксим — 10 мг/кг в сут в 1 приём; азитромицин — 10 мг/кг в 1-й день, 5 мг/кг в последующие 4 дня в 1 приём; кларитромицин — 15 мг/кг в сут в 2 приёма.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

С учётом ограниченного объёма информации и её противоречивости, какие-либо рекомендации не разработаны.

Существует относительно малое количество систематических исследований, посвящённых вспомогательной терапии, дополняющей эффект антибиотиков [55]. В качестве дополнительной терапии применяли промывания раствором натрия хлорида (гипертоническим или изотоническим), назначение антигистаминных препаратов, деконгестантов (топических или системных), муколитиков и топических (интраназальных) глюкокортикоидов (ГК).

В настоящее время нет каких-либо данных, позволяющих рекомендовать при остром бактериальном синусите блока-

торы H_1 -рецепторов гистамина детям без аллергии. Проведено единственное перспективное исследование, в котором дети с предполагаемым острым бактериальным синуситом были рандомизированы на группы, получающие деконгестанты и антигистаминные препараты или плацебо в дополнении к амоксициллину. В группе активной терапии дети получали оксиметазолин местно и сироп, содержащий деконгестант и антигистаминный препарат (фенирамин и фенилпропаноламин) перорально. Какие-либо различия исходов (по клиническим или рентгенографическим данным) между группами выявлены не были [56].

Существует единственное исследование, посвящённое применению интраназальных ГК в дополнение к антибиотикотерапии у детей младшего возраста с предполагаемым ост-

рым бактериальным синуситом. Интраназальный спрей будесонида оказывал умеренное влияние на симптомы только во время 2-й недели терапии [57]. Проведено мультицентровое двойное слепое рандомизированное параллельное испытание, посвящённое применению спрея флунизолида в дополнение к терапии пероральными антибиотиками у пациентов в возрасте не менее 14 лет [58]. Эффект флунизолида был пограничным и имел минимальную клиническую значимость. С учётом высокой эффективности антибиотиков в первые 3–4 дня лечения, не существует каких-либо веских оснований ожидать существенной пользы от интраназальных ГК у пациентов с острым бактериальным синуситом.

Клинических испытаний муколитиков у детей и взрослых без атопии с острым бактериальным синуситом не проводили [59]. Также не проводили исследование эффективности раствора натрия хлорида (в форме спрея или назальных капель) у пациентов с острым бактериальным синуситом. Тем не менее промывание раствором хлорида натрия может принести некоторую пользу, так как предотвращает образование корок и разжижает назальный секрет. Кроме того, раствор натрия хлорида оказывает лёгкий вазоконстрикторный эффект на кровеносные сосуды полости носа. Опубликовано краткое сообщение о процедуре промывания раствором натрия хлорида [60].

ПРОФИЛАКТИКА АНТИБИОТИКАМИ

С учётом ограниченного объёма информации и её противоречивости, какие-либо рекомендации не разработаны.

Стратегия профилактической антибиотикотерапии у пациентов с рецидивирующим острым бактериальным синуситом противоречива и систематически не изучена [59]. Ранее профилактику антибиотиками с успехом применяли у детей с рецидивирующим острым средним отитом [61, 62], однако в настоящее время с учётом беспокойства, связанного с увеличением резистентности возбудителей к антибиотикам, данный подход не вызывает особого энтузиазма. Тем не менее он может быть оправдан у малого количества тщательно отобранных пациентов, у которых эпизоды синусита точно определены (клинические проявления всегда соответствуют критериям «выраженных» или «стойких» симптомов) и возникают очень часто (не менее 3 раз за 6 мес или 4 раз за 12 мес). Для профилактики острого среднего отита с успехом применяли амоксициллин (20 мг/кг в сут на ночь) и сульфизоксазол (175 мг/кг в сут в 2 приёма). Обычно профилактику проводят до конца периода респираторных инфекций. Необходимо также обследование на предмет выявления факторов, обычно предрасполагающих к обострениям рецидивирующего острого бактериального синусита, таким, как атопия, иммунодефицитные состояния, муковисцидоз, синдром «неподвижных ресничек». Риск развития острого бактериального синусита также повышен у детей с черепно-лицевыми аномалиями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РИНОСИНУСИТА

С учётом ограниченного объёма и противоречивости информации какие-либо рекомендации не разработаны.

Многие дети, подростки и их родители применяют безрецептурные средства от простуды или простые домашние средства, такие, как отвары, фруктовые соки или чай в качестве альтернативы или как дополнение к обычной терапии инфекций верхних дыхательных путей, включая риносинусит [63, 64]. Другие пациенты применяют фитопрепараты или пищевые добавки либо обращаются к игло-рефлексотерапевтам, хиропрактикам, гомеопатам, натуро-

патам, ароматерапевтам, массажистам и другим представителям альтернативной медицины [64–67].

Эффективность большинства из этих методов лечения инфекций верхних дыхательных путей или риносинусита не была подтверждена в рандомизированных контролируемых испытаниях. Утверждения об эффективности гомеопатических средств [68–70], препаратов витамина С [71] или таблеток цинка [72] для профилактики инфекций верхних дыхательных путей или ускорения выздоровления спорны. Недавно опубликованные результаты одного исследования свидетельствуют, что назальный гель с цинком позволяет уменьшить продолжительность симптомов простуды в случае, если его начинают применять не позднее 24 ч от их проявления [73]. Дискутабельны данные об эффективности у взрослых препаратов эхинацеи, которые обладают стимулирующим эффектом на иммунную систему и тем самым снижают заболеваемость, продолжительность и тяжесть инфекций дыхательных путей [74, 75], тем не менее результаты недавнего метаанализа предполагают преобладание в целом позитивных эффектов [76].

Врачам, лечащим детей и лиц молодого возраста, следует помнить, что многие из их пациентов используют методы дополнительной терапии, часто не информируя их об этом. Большинство перечисленных выше средств безвредны, и уверенность пациентов в их эффективности (которая может быть связана как с фармакологическим действием, так и с плацебо-эффектом) выдержала проверку временем. С другой стороны, для многих фитопрепаратов, продаваемых в США, эффективность, состав и токсичность не определены, они могут вызвать серьёзные побочные эффекты [77]. Особую озабоченность вызывает способность фитопрепаратов путём прямого взаимодействия или влияния на механизмы выделения усиливать или ослаблять эффект одновременно принимаемых обычных лекарственных препаратов [78]. Врачу необходимо выяснить у пациента о применении дополнительных средств против инфекций верхних дыхательных путей, особенно среди пациентов, длительно принимающих лекарственные препараты в связи с хроническими заболеваниями. Информация по пищевым добавкам доступна и постоянно обновляется на специальном интернет-сайте [79].

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Рекомендация 4

Детям с осложнениями или с подозрением на осложнение острого бактериального синусита показана неотложная активная терапия. Необходимо направление к отоларингологу и часто — консультации инфекциониста и нейрохирурга (рекомендация высокой обоснованности, базирующаяся на полном консенсусе экспертов).

Осложнения острого бактериального синусита обычно поражают глазницу и/или центральную нервную систему. В редких случаях при отсутствии неотложного адекватного лечения осложнения могут привести к постоянной слепоте или летальному исходу.

Воспалительный процесс периорбитальной или интраорбитальной локализации — наиболее распространённое осложнение острого синусита, чаще всего возникающее при остром этмоидите. Эти осложнения обычно классифицируют по отношению к глазничной перегородке. Глазничная перегородка — слой соединительной ткани, продолжающейся в надкостницу костей глазницы и отделяющий ткани века от тканей глазницы.

При пресептальном воспалении в процесс вовлекаются только ткани века, в то время как при постсептальном по-

ражаются структуры глазницы. Осложнения можно классифицировать следующим образом.

◆ Периорбитальный (пресептальный) целлюлит или симпатический отёк (периорбитальный целлюлит не является истинным орбитальным осложнением; отёчность периорбитальных тканей связана с венозным застоем; инфекция ограничена околоносовыми пазухами).

- ◆ Поднадкостничный абсцесс.
- ◆ Абсцесс глазницы.
- ◆ Орбитальный целлюлит.
- ◆ Тромбоз кавернозного синуса.

В лёгких случаях периорбитального целлюлита (веки сомкнуты менее чем на 50%) допустима терапия пероральными антибиотиками в амбулаторных условиях (при условии ежедневных осмотров). Тем не менее при отсутствии положительной динамики в течение 24–48 ч или быстром прогрессировании инфекции пациента необходимо госпитализировать для проведения антибиотикотерапии (цефтриаксон внутривенно по 100 мг/кг в сут в 2 введения или ампициллин + сульбактам по 200 мг/кг в сут в 4 введения). Детям с инфекцией, вызванной высокорезистентными к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*, или при высокой вероятности таковой можно дополнительно назначить ванкомицин (60 мг/кг в сут в 4 введения).

При наличии проптоза, снижении зрения, нарушении движений глазного яблока для исключения гнойных осложнений необходима КТ глазниц и синусов (предпочтительно в коронарной плоскости с тонкими срезами и контрастированием). В таких случаях необходимо обследование пациента отоларингологом и офтальмологом. При гнойных осложнениях обычно необходимо немедленное оперативное вмешательство (дренирование). Возможное исключение составляют пациенты с поднадкостничным абсцессом маленьких размеров при минимальных нарушениях функции глазного яблока, в таких случаях рекомендуют терапию внутривенными антибиотиками в течение 24–48 ч под регулярным контролем состояния зрения и ментального статуса. При снижении остроты зрения или нарушениях ментального статуса, а также при отсутствии улучшения в течение 24–48 ч необходимо немедленное оперативное вмешательство (дренирование абсцесса). При получении результатов бактериологического исследования и определения чувствительности возбудителя производят при необходимости коррекцию антибиотикотерапии.

Пациентам с нарушениями психического статуса необходима консультация нейрохирурга. При появлении признаков повышения внутричерепного давления (головная боль и рвота) или ригидности затылочных мышц необходимо срочно провести КТ (с контрастированием) головного мозга, глазниц и синусов для исключения таких внутричерепных осложнений, как тромбоз кавернозного синуса, остеомиелит лобной кости, менингит, субдуральная эмпиема, эпидуральный абсцесс и абсцесс головного мозга. При осложнениях со стороны головного мозга, таких, как менингит и субдуральная эмпиема, необходима терапия цефотаксимом или цефтриаксоном и ванкомицином внутривенно до установления возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.

НАПРАВЛЕНИЕ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обширный поиск по Medline, проведённый для обзора литературы по диагностике и лечению острого бактериального синусита, выявил, что количество информации для составления обоснованных рекомендаций явно недостаточно. Соответственно, к приоритетным направлениям дальнейших исследований следует отнести следующие.



Удобно как морк проходить!



Оригинальный спрей двойного действия для лечения ринитов и синуситов

- мягкое сосудосуживающее действие
- местное муколитическое действие
- для детей от 2-х лет и взрослых



1. Проведение большого количества исследований, посвящённых изучению корреляции между клиническими проявлениями острого бактериального синусита, данными исследования аспирата синусов и визуализирующих исследований, и результатами лечения.
2. Развитие неинвазивных методов исследования для точной диагностики острого бактериального синусита у детей.
- A. Следует установить, как соотносятся у пациентов с синуситом результаты бактериологического исследования материалов, полученных из среднего носового прохода, и содержимого верхнечелюстной пазухи, полученного методом её пункции.
- B. Необходимо разработать визуализирующие исследования, которые позволят дифференцировать бактериальную инфекцию от вирусной или аллергического воспаления.
- C. Необходимо разработать быстрые методы визуализации синусов без лучевой нагрузки.
3. Определение оптимальной продолжительности антибиотикотерапии у детей с острым бактериальным синуситом.
4. Выяснение причины развития и разработка лечения подострого и рецидивирующего острого бактериального синусита.
5. Определение эффективности профилактики антибиотиками при рецидивирующем остром бактериальном синусите.
6. Определение влияния резистентности *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* на результаты лечения антибиотиками путём проведения рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний на чётко очерченных группах пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2000. — V. 123. — P. 5–31.
2. Lusk R.P., Stankiewicz J.A. Pediatric rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 1997. — V. 117. — S53–S57.
3. Gwaltney J.M.Jr., Phillips C.D., Miller R.D., Riker D.K. Computed tomographic study of the common cold // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V. 330. — P. 25–30.
4. Fireman P. Diagnosis of sinusitis in children: emphasis on the history and physical examination // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — V. 90. — P. 433–436.
5. Aitken M., Taylor J.A. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1998. — V. 152. — P. 244–248.
6. Ueda D., Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children // *Pediatr. Infect Dis. J.* — 1996. — V. 15. — P. 576–579.
7. Wald E.R., Guerra N., Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications // *Pediatrics.* — 1991. — V. 87. — P. 129–133.
8. McCaig L.F., Hughes J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States [published erratum in *JAMA.* 1998;11:279] // *JAMA.* — 1995. — V. 273. — P. 214–219.
9. Parsons D.S., Wald E.R. Otitis media and sinusitis: similar diseases // *Otolaryngol Clin. North Am.* — 1996. — V. 29. — P. 11–25.
10. Gwaltney J.M.Jr., Scheld W.M., Sande M.A., Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — V. 90. — P. 457–462.
11. Gwaltney J.M.Jr. Acute community-acquired sinusitis // *Clin Infect Dis.* — 1996. — V. 23. — P. 1209–1223.
12. Wald E.R. Purulent nasal discharge // *Pediatr. Infect Dis. J.* — 1991. — V. 10. — P. 329–333.
13. Wald E.R. Chronic sinusitis in children // *J. Pediatr.* — 1995. — V. 127. — P. 339–347.
14. International Rhinosinusitis Advisory Board. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management // *Ear Nose Throat J.* — 1997. — V. 76 (suppl). — P. 1–22.
15. Lau J., Ioannidis J.P., Wald E.R. Diagnosis and Treatment of Uncomplicated Acute Sinusitis in Children. Evidence Report/Technology Assessment: Number 9. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services; 2000. AHRQ Contract No. 290–97–0019. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/sinuschsum.htm>. Accessed February 23, 2001.
16. Lau J., Zucker D., Engels E.A. et al. Diagnosis and Treatment of Acute Bacterial Rhinosinusitis. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 9. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services; 1999. AHRQ Contract No. 290–97–0019. Available at: <http://hstat.nlm.nih.gov/frs/tocview>. Accessed February 23, 2001.
17. Arruda L.K., Mimica I.M., Sole D. et al. Abnormal maxillary sinus radiographs in children: do they represent infection? // *Pediatrics.* — 1990. — V. 85. — P. 553–558.
18. Evans F.O., Sydnor J.B., Moore W.E. et al. Sinusitis of the maxillary antrum // *N Engl J. Med.* — 1975. — V. 293. — P. 735–739.
19. Shapiro E.D., Wald E.R., Doyle W.J., Rohn D. Bacteriology of the maxillary sinus of rhesus monkeys // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* — 1982. — V. 91. — P. 150–151.
20. Wald E.R. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — V. 90. — P. 452–456.
21. Wald E.R., Milmo G.J., Bowen A. et al. Acute maxillary sinusitis in children // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — V. 304. — P. 749–754.
22. Wald E.R., Reilly J.S., Casselbrant M. et al. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor // *J. Pediatr.* — 1984. — V. 104. — P. 297–302.
23. Wald E.R. Sinusitis // *Pediatr Ann.* — 1998. — V. 27. — P. 811–818.
24. Gwaltney J.M.Jr., Hendley J.O., Simon G., Jordan W.S. Rhinovirus infection in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response // *JAMA.* — 1967. — V. 202. — P. 494–500.
25. Gwaltney J.M. Jr., Buier R.M., Rogers J.L. The influence of signal variation, bias, noise, and effect size on statistical significance in treatment studies of the common cold // *Antiviral Res.* — 1996. — V. 29. — P. 287–295.
26. Slavin R.G. Asthma and sinusitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — V. 90. — P. 534–537.
27. Williams J.W., Simek D.L. Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination // *JAMA.* — 1993. — V. 270. — P. 1242–1246.
28. Otten F.W., Grote J.J. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children // *Int J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 1989. — V. 18. — P. 9–11.
29. Wald E.R., Byers C., Guerra N. et al. Subacute sinusitis in children // *J. Pediatr.* — 1989. — V. 115. — P. 28–32.
7. Определение роли вспомогательной терапии (муколитиками, деконгестантами, антигистаминными препаратами и др.) у пациентов с острым бактериальным синуситом путём проведения проспективных рандомизированных клинических испытаний.
8. Определение роли дополнительных и альтернативных лечебных стратегий у пациентов с острым бактериальным синуситом путём проведения систематических рандомизированных клинических испытаний.
9. Оценка влияния пневмококковой конъюгированной вакцины на эпидемиологию острого бактериального синусита.
10. Разработка новых бактериальных и вирусных вакцин для снижения заболеваемости острым бактериальным синуситом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое практическое руководство представляет рекомендации, основанные на доказательной медицине, по лечению бактериального риносинусита у детей, подростков и лиц молодого возраста (от 1 до 21 года). Особое внимание уделено адекватной диагностике заболевания у детей со «стойкими» или «выраженными» симптомами поражения верхних дыхательных путей; использованию визуализирующих исследований для подтверждения диагноза; лечению антибиотиками (в том числе и профилактическому) и дополнительными препаратами, а также методам альтернативной медицины; лечению осложнений. Руководство предлагает алгоритм ведения пациентов с синуситом, который поможет врачам первичной медицинской помощи в диагностике и лечении детей с этим частым заболеванием.

30. Kline M.W. Otitis media / In: McMillan J.A., DeAngelis C.D., Feigin R.D., Warshaw J.B., eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — P. 1301–1304.
31. Wald E.R., Chiponis D., Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial // *Pediatrics*. — 1986. — V. 77. — P. 795–800.
32. Diament M.J. The diagnosis of sinusitis in infants and children: x-ray, computed tomography and magnetic resonance imaging // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — V. 90. — P. 442–444.
33. McAlister W.H., Kronemer K. Imaging of sinusitis in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — V. 18. — P. 1019–1020.
34. Kovatch A.L., Wald E.R., Ledesma-Medina J. et al. Maxillary sinus radiographs in children with nonrespiratory complaints // *Pediatrics*. — 1984. — V. 73. — P. 306–308.
35. McAlister W.H., Parker B.R., Kushner D.C. et al. Sinusitis in the pediatric population / In: *ACR Appropriateness Criteria*. Reston, VA: American College of Radiology; 2000. Available at: http://www.acr.org/departments/appropriateness_criteria/toc.html. Accessed February 23, 2001.
36. Lazar R.H., Younis R.T., Parvey L.S. Comparison of plain radiographs, coronal CT, and interoperative findings in children with chronic sinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 1992. — V. 107. — P. 29–34.
37. McAlister W.H., Lusk R., Muntz H.R. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1989. — V. 153. — P. 1259–1264.
38. Kronemer K.A., McAlister W.H. Sinusitis and its imaging in the pediatric population // *Pediatr. Radiol.* — 1997. — V. 27. — P. 837–846.
39. Glasier C.M., Mallory G.B., Steele R.W. Significance of opacification of the maxillary and ethmoid sinuses in infants // *J. Pediatr.* — 1989. — V. 114. — P. 45–50.
40. Diament M.J., Senac M.O., Gilsanz V. et al. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study // *J. Comput Assist Tomogr.* — 1987. — V. 11. — P. 426–431.
41. Dowell S.F., Marcy S.M., Phillips W.R. et al. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections // *Pediatrics*. — 1998. — V. 101 (suppl.). — P. 163–165.
42. Garbutt J.M., Goldstein M., Gellman E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis // *Pediatrics*. — 2001. — V. 107. — P. 619–625.
43. Gwaltney J.M.Jr. Acute community acquired bacterial sinusitis: to treat or not to treat // *Can Respir. J.* — 1999. — V. 6 (suppl.). — P. 46A–50A.
44. Doern G.V., Brueggemann A.B., Pierce G. et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate; results of a national multicenter surveillance study // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1997. — V. 41. — P. 292–297.
45. Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M.A., Kugler K. *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from patients with community-acquired respiratory tract infections: antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997) // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1999. — V. 43. — P. 385–389.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Geographic variation in penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*-selected sites, United States, 1997 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* — 1999. — V. 48. — P. 656–661.
47. Dowell S.F., Butler J.C., Giebink G.S. et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — V. 18. — P. 1–9.
48. Howie V.M., Ploussard J.H. The «in vivo sensitivity test»-bacteriology of middle ear exudate during antimicrobial therapy in otitis media // *Pediatrics*. — 1969. — V. 44. — P. 940–944.
49. Block S.L., Harrison C.J., Hedrick J.A. et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995. — V. 14. — P. 751–759.
50. Levine O.S., Farley M., Harrison L.H. et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America // *Pediatrics*. — 1999. — V. 103(3). Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/3/e28>. Accessed February 28, 2001.
51. Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Zilles A. et al. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 US Surveillance study // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1999. — V. 43. — P. 1901–1908.
52. Doern G.V., Pfaller M.A., Kugler K. et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North American: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — V. 27. — P. 764–770.
53. Gold S.M., Tami T.A. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnoses of chronic sinusitis // *Laryngoscope*. — 1997. — V. 107. — P. 1586–1589.
54. Gordts F., Abu Nasser I., Clement P.A. et al. Bacteriology of the middle meatus in children // *Int J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 1999. — V. 48. — P. 163–167.
55. Zeiger R.S. Prospects for ancillary treatment of sinusitis in the 1990s // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — V. 90. — P. 478–495.
56. McCormick D.P., John S.D., Swischuk L.E., Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children // *Clin. Pediatr. (Phila)*. — 1996. — V. 35. — P. 457–460.
57. Barlan I.B., Erkan E., Bakir M. et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — V. 78. — P. 598–601.
58. Meltzer E.O., Orgel H.A., Backhaus J.W. et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — V. 92. — P. 812–823.
59. Spector S.L., Bernstein I.L., Li J.T. et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — V. 102. — S107–S144.
60. Schwartz R.H. The nasal saline flush procedure // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — V. 16. — P. 725.
61. Perrin J.M., Charney E., MacWhinney J.B. et al. Sulfisoxazole as chemoprophylaxis for recurrent otitis media: a double-blind crossover study in pediatric practice // *N. Engl. J. Med.* — 1974. — V. 291. — P. 664–667.
62. Casselbrant M.L., Kaleida P.H., Rockette H.E. et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1992. — V. 11. — P. 278–286.
63. Krouse J.H., Krouse H.J. Patient use of traditional and complementary therapies in treating rhinosinusitis before consulting an otolaryngologist // *Laryngoscope*. — 1999. — V. 109. — P. 1223–1227.
64. Pachter L.M., Sumner T., Fontan A. et al. Home-based therapies of the common cold among European American and ethnic minority families: the interface between alternative/complementary and folk medicine // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1998. — V. 152. — P. 1083–1088.
65. Kemper K.J. *The Holistic Pediatrician: A Parent's Comprehensive Guide to Safe and Effective Therapies for the 25 Most Common Childhood Ailment*. — New York, NY: Harper Perennial; 1996.
66. Lee A.C.C., Kemper K.J. Homeopathy and naturopathy: practice characteristics and pediatric care // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2000. — V. 154. — P. 75–80.
67. Spigelblatt L., Laine-Ammara G., Pless I.B., Guyver A. The use of alternative medicine by children // *Pediatrics*. — 1994. — V. 94. — P. 811–814.
68. de Lange de Klerk E.S., Blommers J., Kuik D.J. et al. Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections // *BMJ*. — 1994. — V. 309. — P. 1329–1332.
69. Langman M.J. Homeopathy trials: reason for good ones but are they warranted? // *Lancet*. — 1997. — P. 350. — P. 825.
70. Vandenbroucke J.P. Homeopathy trials: going nowhere // *Lancet*. — 1997. — V. 350. — P. 824.
71. Hemila H. Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold? — a review of current evidence // *Scand J. Infect. Dis.* — 1994. — V. 26. — P. 1–6.
72. Macknin M.L., Piedmonte M., Calendine C. et al. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold in children: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 1998. V. 279. — P. 1962–1967.
73. Hirt M., Novel S., Barron E. Zinc nasal gel for the treatment of common cold symptoms: a double-blind, placebo-controlled trial // *Ear Nose Throat J.* — 2000. — V. 79. — P. 778–782.
74. Grimm W., Muller H.H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on the incidence and severity of colds and respiratory infections // *Am. J. Med.* — 1999. — V. 106. — P. 138–143.
75. Turner R.B., Riker D.K., Gangemi J.D. Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2000. — V. 44. — P. 1708–1709.
76. Barret B., Vohmann M., Calabrese C. *Echinacea* for upper respiratory infection // *J. Fam. Pract.* — 1999. — V. 48. — P. 628–635.
77. Angell M., Kassirer J.P. Alternative medicine—the risks of untested and unregulated remedies // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 339. — P. 839–841.
78. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions // *Lancet*. — 2000. — V. 355. — P. 134–138.
79. Office of Dietary Supplements. International Bibliographic Information on Dietary Supplements (IBIDS) Database. Available at: <http://ods.od.nih.gov/databases/ibids.html>. Accessed February 23, 2001.

А.В. Саверский

Общероссийская общественная организация «Лига защитников пациентов»

Заключение о правомерности применения в педиатрической практике лекарственных средств, прошедших клинические исследования в установленном законом порядке и не прошедших исследований на детях

Контактная информация:

Саверский Александр Владимирович,
Президент Общероссийской общественной организации «Лига защитников пациентов»
Адрес: 107078, Москва,
ул. Каланчёвская, д. 15 а,
тел. (495) 743-65-98
Статья поступила 05.07.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

80

В педиатрической практике нередко возникает проблема, связанная с тем, что лекарства, которые могли бы помочь ребёнку при определённом состоянии или болезни, не могут быть назначены врачом, поскольку в инструкции по применению среди противопоказаний значится «дети в возрасте до ... лет».

Например, Флюкостат 0,05 г; 0,1 г и 0,15 г (Флуконазол). Противопоказания: ... дети до 16 лет (Приложение 2 к приказу Минздрава РФ от 14 июля 2000 г. № 260); Бенсокрил (мазь бензилбензоата 10% и 20%). Противопоказания: ... дети до 3 лет (Приложение 1 к приказу Минздрава РФ от 5 июня 2000 г. № 200); Мазь димочионовая 2%. Противопоказания: дети до 1 года (Приложение 1 к приказу Минздрава РФ от 5 июня 2000 г. № 201). И таких препаратов значительное количество.

Особенной проблемой является назначение лекарств детям в возрасте до 3 лет. Анализ ситуации показывает, что таким детям невозможно оказывать эффективную медицинскую помощь при определённых заболеваниях, поскольку подавляющая часть лекарств имеют в своей инструкции запрет на применение у детей в этой возрастной группе.

Между тем известно, что появление запрещающих записей в инструкциях связано не с тем, что при клинических исследованиях у детей действительно выявлены противопоказания, а в связи с тем, что клинические исследования в этой возрастной группе не проводились вовсе, поскольку это довольно сложно (с организационной и юридической точек зрения) и дорого. В этой ситуации производитель по своему усмотрению выставляет в инструкцию возрастное ограничение, чтобы не брать на себя ответственность за последствия, которые не выявлены.

В ст. 12 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах (Нью-Йорк, 19 декабря 1966 г., ратифицирован Указом Президиума ВС СССР от 18 сентября 1973 г. № 4812-VIII, вступил в силу для России с 3 января 1976 г.) говорится о праве каждого человека на наивысший достижимый уровень здоровья. При этом меры, принятые государствами-участниками Пакта, включают меры по обеспечению здорового развития ребёнка.

Под здоровьем в Уставе Всемирной Организации Здравоохранения понимается «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов».

Согласно ст. 24 Конвенции «О правах ребёнка» (Нью-Йорк, 20 ноября 1989 г. вступила в силу для СССР 15 сентября 1990 г.) «1. Государства-участники при-

A.V. Saversky

All-Russian Association «Patients Protectors League»

Verdict on competence of pediatric use of medical preparations, which have not passed clinical studies according to legislative norms and have not passed studies in children

знают право ребёнка на пользование наиболее совершенными услугами системы здравоохранения и средствами лечения болезней и восстановления здоровья. Государства-участники стремятся обеспечить, чтобы ни один ребёнок не был лишён своего права на доступ к подобным услугам системы здравоохранения».

Согласно ст. 41 Конституции РФ: «Каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь».

В ст. 20 Основ законодательства РФ Об охране здоровья граждан сказано, что: «При заболевании... граждане имеют право на медико-социальную помощь, которая включает профилактическую, лечебно-диагностическую... помощь...»

Таким образом, у детей есть право на пользование наиболее совершенными услугами системы здравоохранения РФ, но ситуация с лекарственными средствами, описанная выше, указывает на ограничение этих прав («барьер на пути реализации»). При этом обоснованность такого ограничения вызывает серьёзные сомнения по крайней мере с юридической, а вероятно и с научно-практической, точек зрения.

Дело в том, что нормативно-правовая база РФ в сфере регистрации, производства и оборота лекарственных средств не содержит деления пациентов на группы, в частности и на возрастные.

В соответствии со ст. 43 Основ законодательства РФ Об охране здоровья граждан: «В практике здравоохранения используются... лекарственные средства... разрешённые к применению в установленном законом порядке».

В отношении лекарственных средств порядок разрешения к применению указан в Законе РФ «О лекарственных средствах».

Согласно ст. 19 этого Закона: «1. Лекарственные средства могут производиться, продаваться и применяться на территории Российской Федерации, если они зарегистрированы федеральным органом контроля качества лекарственных средств».

9. Для государственной регистрации лекарственного средства заявитель представляет в федеральный орган контроля качества лекарственных средств следующие документы и данные: ...13) результаты клинических исследований лекарственного средства».

Согласно ст. 37 этого же Закона «1. Целью клинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств...».

В соответствии со ст. 4 этого же Закона «безопасность лекарственных средств — характеристика лекарственных средств, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью...».

Из сказанного выше следует, что клинические исследования обеспечивают эффективность и безопасность применения лекарственного средства, но нигде не говорится, что клинические исследования должны проводиться во всех группах пациентов, в которых будут применяться лекарственные средства после регистрации (занесения в Государственный реестр лекарственных средств), как не сказано и обратного: что зарегистрированное лекарственное средство может применяться только в той группе, в которой оно прошло исследования. Порядок регистрации и применения лекарственных средств в Законе определён, что делает правомерным применение зарегистрированного лекарственного средства детям даже тогда, когда оно не прошло клинических исследований в этой группе, поскольку такого условия применения Закон РФ не содержит.

При этом не следует полагать, что лекарственное средство может применяться без оглядки: у него есть подтверждённые клиническими исследованиями назначения (область применения), реальные (а не предполагаемые) противопоказания, побочные действия, информация о дозировках и способе применения. Всё это существенно в работе врача с лекарственными средствами.

В соответствии со ст. 16 этого же Закона: «9. Лекарственные средства должны поступать в обращение только с инструкцией по применению лекарственного средства, содержащей следующие данные на русском языке:

- 1) название и юридический адрес организации — производителя лекарственного средства;
- 2) название лекарственного средства и международное непатентованное название;
- 3) сведения о компонентах, входящих в состав лекарственного средства;
- 4) область применения;
- 5) противопоказания к применению;
- 6) побочные действия;
- 7) взаимодействие с другими лекарственными средствами;
- 8) дозировки и способ применения;
- 9) срок годности;
- 10) указание, что лекарственное средство по истечении срока годности не должно применяться;
- 11) указание, что лекарственное средство следует хранить в местах, не доступных для детей;
- 12) условия отпуска».

Обращает на себя внимание, что требования Закона к составлению инструкции как к документу, обобщающему весь опыт применения конкретного лекарственного средства, не упоминает сведения о каких-либо группах. Это и делает неправомерным занесение в инструкцию вообще и в раздел «противопоказания» в частности каких-либо сведений, не подтверждённых научными данными, в том числе результатами клинических исследований.

И таким образом, можно констатировать, что нормативно-правовая база не содержит запрета на применение лекарственных средств в каких-либо группах, если эти средства прошли клинические исследования вообще, а не в каких-то группах в отдельности.

Такое деление (ограничение и запрет на участие) имеется непосредственно при проведении самих клинических исследований, а не при использовании лекарственных средств уже в медицинской практике. И это можно понять, поскольку клинические исследования — область повышенного риска.

Ст. 40 Федерального закона РФ «О лекарственных средствах» «Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственных средств», в частности, гласит:

«5. Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних».

6. При проведении клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей.

7. Запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на:

- 1) несовершеннолетних, не имеющих родителей...»

Если формально связывать клинические исследования в группах с применением лекарственных средств в этих же группах, то, строго говоря, никакие лекарства несовершеннолетним, не имеющим родителей, применять нельзя, поскольку клинические исследования здесь запрещены. Кроме того, приведённый выше п. 5 ст. 40 содержит норму, где речь идет о клинических исследованиях для получения данных о наилучшей дозировке для лечения несовершеннолетних, то есть применять препарат в иной дозировке можно, но если возникла необходимость уточнить дозировку, то проводятся исследования.

Поэтому и по ряду других причин следует различать правовой институт клинических исследований с его порядком и ограничениями и правовые институты регистрации лекарственных средств, их производства и оборота. Нельзя порядок и ограничения в первом формально переносить на остальные области работы с лекарственными средствами. Итак, с юридической точки зрения, на сегодняшний день в педиатрической практике можно использовать любые лекарственные средства, которые прошли государственную регистрацию, и это не является противоправным деянием, влекущим за собой какую бы то ни было ответственность. Действующий здесь юридический принцип таков: в пределах зарегистрированных лекарственных средств разрешено применять всё, что не запрещено. Запрет при этом должен быть обоснован. Внесение в инструкцию на-

учно не обоснованного запрета — неправомерно. Такой запрет может быть оспорен и в МЗ РФ, и в суде, поскольку нарушает право детей на доступ к медицинской помощи.

Из инструкций по применению лекарственных средств подлежат изъятию запреты, которые не обоснованы.

Не следует забывать, что согласно ст. 58 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан лечащий врач несёт ответственность за недобросовестное исполнение своих профессиональных обязанностей. И в этом смысле, хотя он и вправе назначать лекарственные средства из числа зарегистрированных, это назначение должно быть обоснованным с точки зрения соотношения эффективности и безопасности лекарственных средств.

Но это с юридической точки зрения... По существу, с точки зрения максимальной и реальной безопасности для здоровья детей ясно, что, например, дозировка, способ применения, да и токсичность лекарственных средств могут значительно различаться в зависимости от возраста пациента, его веса и т.п. Есть препараты, которые и не должны применяться в педиатрической практике. В этой ситуации объявить детским врачам о том, что они вправе применять любые зарегистрированные лекарственные средства, опасно.

Необходим научно обоснованный и легальный порядок разрешения и/или ограничения оборота лекарственных средств в педиатрии.

Новости Союза педиатров России

3–8 июля 2006 г. в Дубровнике (Хорватия) Детский Фонд ООН (ЮНИСЕФ) организовал I Международный консорциум по перспективам развития хорошего «родительства» и семейного обслуживания детей (First Workshop of the Parenting and Family Care Evaluation Consortium).

На встрече были представлены различные организации и исследовательские коллективы, заинтересованные в дальнейшем развитии этого важного для детей всего мира направления активности: университеты Бристоля, Монреала, Нью-Йорка, Мэриленда, Загреба, представители ЮНИСЕФ из Центральной Африканской Республики, Швейцарии, Бразилии, Ямайки, Хорватии, стран Карибского бассейна, Румынии, Турции, Евросоюза, фондов Ага-Хана и Бернарда ван Лира и других учреждений и организаций. Россию на этой встрече представляли председатель Исполкома Союза педиатров России, академик РАМН А.А. Баранов и член Исполкома Союза педиатров России, профессор Л.С. Намазова.

Пятидневная работа была очень результативной:

- были тщательно проработаны используемые термины и дана их расшифровка,
- намечен план действий на ближайший год,
- обсуждены возможные источники финансирования разрабатываемых программ, чтобы оценить вероятность их дальнейшего внедрения,
- проанализированы возможные результаты внедрения разрабатываемых программ.

Работа в течение всех 5 дней шла как в рабочих группах, так и на общих заседаниях всех делегатов. Заседания в силу широкого спектра обсуждаемых на них вопросов длились по 8–9 часов ежедневно, практически без перерывов, с жаркими дискуссиями. Были разработаны 5 моделей дальнейшего внедрения программ «хорошего родительства» для стран Африки, Карибского региона, Турции–Болгарии–Хорватии, Молдовы и России. В модели каждого региона учитывались все особенности менталитета, существующей системы здравоохранения, экономического уровня развития стран/страны. Следует отметить, что наибольшие наработки по данным программам, безусловно, имеет Россия. С одной стороны, это обусловлено самой системой здравоохранения, которая с самого начала, с 20-х годов XX столетия, взяла на себя часть обязанностей семьи («педиатр во всём отвечает за здоровье детей»), а в последние годы стало ещё и системой здравоохранения и социального развития, т.е. взяло на себя и социальные аспекты семьи. А с другой стороны, именно педиатры России создали наибольшее количество высококачественных обучающих материалов для родителей.

В заключение было принято решение провести следующую встречу не позднее, чем через год для подведения первых итогов внедрения программ «хорошего родительства» в различных странах мира.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ СОБРАНИЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ДУМА
КОМИТЕТ ПО ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ

РЕШЕНИЕ

16 марта 2006 г.
№ 55

О ходе реализации Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ в части дополнительного лекарственного обеспечения в 2006 г.

С вступлением в силу с 1 января 2005 г. Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ в Российской Федерации начала реализовываться Программа дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг.

Подводя краткие итоги реализации данной Программы в 2005 г., можно отметить, что это был первый реальный шаг по обеспечению льготных категорий граждан бесплатными и качественными лекарствами за счёт их персонифицированного учёта, и в целом исполнение Программы можно считать удовлетворительным.

Однако и в текущем году наблюдается ряд проблем, требующих безотлагательного решения.

1. «Возврат» в Программу дополнительного лекарственного обеспечения.

Многие граждане отказались от набора социальных услуг, приняв ошибочное решение. Большинство из них — это больные тяжёлыми хроническими заболеваниями, нуждающиеся в постоянном лечении, в том числе дорогостоящими лекарственными препаратами. Например, отказавшиеся от соцпакета больные онкологическими заболеваниями загнали себя в тупик: один курс химиотерапии в среднем стоит от 7 до 14 тысяч рублей. А для эффективного лечения нужен далеко не один курс. Стоимость же некоторых препаратов доходит до 40–50 тысяч рублей за упаковку. Не легче ситуация и у «отказавшихся» больных диабетом.

2. Возрастание средней стоимости рецепта.

Необходимо уже сейчас рассчитать, хватит или нет средств, заложенных в федеральном бюджете 2006 г. на реализацию мер социальной поддержки граждан по обеспечению необходимыми лекарственными средствами на весь год.

3. Обеспечение отдельных категорий граждан изделиями медицинского назначения и специализированными продуктами лечебного питания.

Необходимость решения данной проблемы очевидна. Законопроект о расширении действующего набора социальных услуг подготовлен к внесению в Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации.

4. Лекарственное обеспечение сельских льготников до сих пор находится на низком уровне.

Заслушав выступления депутатов Государственной Думы, представителей министерств и ведомств, фармацевтических организаций, ответственных за реализацию Программы дополнительного лекарственного обеспечения, общественных организаций по вопросу реализации Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ в части дополнительного лекарственного обеспечения 2006 г., Комитет по охране здоровья решил:

1. Принять к сведению информацию о ситуации с лекарственным обеспечением льготных категорий граждан в субъектах Российской Федерации.
2. Продолжить мониторинг реализации Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ в части предоставления дополнительного лекарственного обеспечения отдельным категориям граждан.
3. В целях совершенствования порядка предоставления отдельным категориям граждан государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг ускорить внесение в Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации проекта федерального закона «О внесении изменений в статью 6³ Федерального закона «О государственной социальной помощи», направленного на предоставление гражданам, имеющим право на набор социальных услуг, но написавшим заявление об отказе от указанного набора, права на отзыв данного заявления.

4. Поддержать при внесении в Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации проект федерального закона «О внесении изменений в статью 6² Федерального закона «О государственной социальной помощи», направленный на расширение набора социальных услуг, предоставляемых отдельным категориям граждан, путём включения в указанный набор изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания детей-инвалидов.
5. Добиться расширения контингента лиц, имеющих право на льготный и бесплатный отпуск лекарственных средств, за счёт включения в регистр отдельных категорий граждан беременных женщин и детей до трёх лет.
6. Провести в апреле 2006 г. расширенное заседание Комитета Государственной Думы по охране здоровья на тему: «Проблемы реализации Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ в части предоставления дополнительного лекарственного обеспечения отдельным категориям граждан, проживающим в сельской местности».
7. Направить запрос в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития о проведении анализа работы дистрибьюторов в части выполнения договоров на обеспечение лекарственными средствами льготных категорий граждан и ценообразовании на данные лекарственные средства.
8. Направить запрос в Федеральную службу по тарифам о формировании предельных торговых надбавок к зарегистрированным ценам на лекарственные средства в рамках дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на набор социальных услуг.
9. Провести в сентябре 2006 г. очередное расширенное заседание Комитета Государственной Думы по охране здоровья и реализации Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ в части предоставления дополнительного лекарственного обеспечения отдельным категориям граждан.

Председатель Комитета
Т.В. ЯКОВЛЕВА

Обзор зарубежной прессы

КРИТОСПОРИДОЗ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МАННОЗАСВЯЗЫВАЮЩЕГО ЛЕКТИНА

Маннозасвязывающий лектин (*mannose binding lectin*, МСЛ) участвует в иммунном ответе, связываясь с клеточной стенкой бактерий. Дефицит МСЛ может повысить чувствительность к инфекциям, особенно у детей первых лет жизни. Показано, что МСЛ связывается также с *Cryptosporidium sporozoite*, что способствует элиминации возбудителя и препятствует развитию криптоспориоза (КС). В Университете штата Вермонт (США) у 49 детей с диагнозом КС определили концентрацию МСЛ в сыворотке крови. У 49% больных выявлена хроническая диарея, при этом концентрация МСЛ в сыворотке крови не превышала 70 нг/мл, что существенно ниже, чем в группе контроля. У мальчиков симптомы КС, связанные с недостаточностью МСЛ, наблюдали чаще, чем у девочек. Причины недостаточности МСЛ пока не ясны, не исключено что она также может способствовать развитию других кишечных инфекций. Разработаны специальные тесты для определения концентрации МСЛ в сыворотке крови, которые могут быть полезны в диагностически сложных случаях.

Kirkpatrick B.D et al., *Clin. Infect. Dis.*, 2006, V. 43, № 3, P. 289–294.

Справка:

Криптоспориоз — протозойная инфекция желудочно-кишечного тракта, вызываемая представителями рода *Cryptosporidium*. Характеризуется атрофией ворсинок слизистой оболочки, хронической диареей, снижением мас-

сы тела, тошнотой, рвотой и лихорадкой. Криптоспориоз широко распространены среди животных, служащих естественным резервуаром. Заражение всех млекопитающих происходит с инфицированной пищей или водой (особенно загрязнённой сельскохозяйственными стоками). Заражение человека возможно при употреблении инфицированной пищи, при контактах с животными и, возможно, аэрогенным путём.

ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Сотрудники Гданьского Университета (Польша) обследовали детей, госпитализированных по поводу инфекций мочевыводящих путей (ИМП). За 10-летний период наблюдений из мочи пациентов было выделено более 100 различных бактериальных штаммов, среди которых доминировали *Escherichia* (60%), *Proteus* (10,9%), *Enterobacter* (7,1%), *Klebsiella* (4,4%), *Enterococcus* (9,3%). Отмечено, что в последние несколько лет всё чаще выявляют бактериальные штаммы, продуцирующие широкий спектр бета-лактамаз (особенно *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), что обуславливает высокую резистентность возбудителей к антибиотикам. При хронической или резистентной к терапии ИМП необходимо тщательное бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам.

Delinska-Galinska A. et al., *Pregl. Epidemiol.*, 2006, № 60, P. 59–64.

Александру Александровичу Баранову — 65 лет



Александр Александрович Баранов родился 12 июля 1941 г. После окончания в 1964 г. Казанского государственного медицинского института в течение 2 лет работал врачом-педиатром, заместителем главного врача в Услонской районной больнице Татарской АССР. В 1966 г., вернувшись в родной институт, продолжил обучение в аспирантуре, где подготовил и успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную вопросам дет-

ской смертности в сельских районах Татарской АССР. Последующие 18 лет творческой деятельности Александра Александровича связаны с Горьковским научно-исследовательским институтом педиатрии, где он прошёл путь от научного сотрудника до руководителя отдела и директора института. За эти годы им написано более 100 научных работ, в том числе докторская диссертация по эпидемиологии и организационным принципам лечения неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей, подготовлено 16 кандидатов и 4 доктора медицинских наук.

В 1987 г. А.А. Баранов был переведён на работу в Министерство здравоохранения СССР на должность заместителя министра, а в 1990 г. — первого заместителя министра здравоохранения СССР. Организаторский талант А.А. Баранова позволил разработать и внедрить уникальную концепцию регионального подхода к снижению младенческой смертности. На практике это реализовывалось сохранением здоровья сотен и тысяч детей и снижением младенческой смертности в стране. За большие успехи в подготовке кадров, создание нового научного направления в педиатрии и высокий профессионализм профессор А.А. Баранов в 1991 г. избирается членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР.

С 1992 г. А.А. Баранов возглавляет кафедру детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и продолжает вести активную педагогическую, научную и лечебную деятельность. В 1995 г. профессор, член-корреспондент РАМН А.А. Баранов избирается действительным членом Российской академии медицинских наук.

В 1996 г. А.А. Баранов назначается директором НИИ гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи РАМН (позже переименованного в Научный центр охраны здоровья детей и подростков РАМН). С 1998 г. возглавляет созданный на основе объединения НИИ педиатрии и Научного центра охраны здоровья детей и подростков — Научный центр здоровья детей РАМН.

Организаторский талант, профессиональное мастерство, огромный педагогический опыт в сочетании с высокой эрудицией и научной интуицией позволили А.А. Баранову сформировать и успешно внедрить целый ряд приоритетных научных направлений, которые способствовали снижению заболеваемости, инвалидизации и смертности детей и подростков нашей страны. Академик А.А. Баранов — один из основоположников развития в России детской гастроэнтерологии, педиатрической экопатологии, фундаментальных исследований неспецифической резистентности ребёнка, концепции охраны здоровья детей и подростков в образовательных учреждениях.

А.А. Баранов внёс существенный вклад в возрождение научно-практического подхода к активному формированию подрастающего поколения, создал научную школу профилактической педиатрии, явился инициатором разработки

федеральной программы «Здоровый ребёнок», утверждённой Президиумом РАМН.

Благодаря творческой энергии Александра Александровича в России создано уникальное научно-клиническое учреждение, оснащённое самыми современными лечебно-диагностическими технологиями, каким является Научный центр здоровья детей РАМН. Под руководством А.А. Баранова в Центре развиваются перспективные фундаментальные исследования по изучению закономерностей роста и развития здорового ребёнка, клеточных механизмов формирования болезней детей и подростков, особенностей адаптации детского организма в современных условиях, врождённых пороков развития детей, обоснованию новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации распространённых болезней детского и подросткового возраста.

Научный центр здоровья детей РАМН, возглавляемый А.А. Барановым, совместно с Союзом педиатров России и Министерством здравоохранения и социального развития РФ проводит большую работу по организации научно-практических конференций, конгрессов и съездов педиатров, проходящих с участием врачей из всех регионов страны.

Все мероприятия, проводимые Союзом педиатров России, всегда были направлены на привлечение внимания государства, общества в целом к самым острым проблемам здравоохранения, главным в которых является здоровье матери и ребёнка. Именно поэтому вся педиатрическая общественность нашей страны с большим вниманием и чувством глубокого удовлетворения слушала в мае 2006 г. ежегодное Послание Президента России Федеральному собранию, в котором он определил приоритетной проблемой современной России демографию. Таким образом, главный педиатр страны, академик А.А. Баранов, добился главного — государство готово ответить реальными делами на непростые проблемы подрастающего поколения России.

Сегодня научное наследие академика А.А. Баранова — это более 300 публикаций, в том числе 27 монографий. Под его руководством подготовлены около 70 докторов и кандидатов медицинских наук, многие из которых в настоящее время успешно руководят научными коллективами и самостоятельно решают самые сложные проблемы педиатрической науки и практики.

Плодотворная научно-практическая деятельность А.А. Баранова сочетается с огромной общественной работой. Он является Председателем Исполкома Союза педиатров России и Научного совета по педиатрии РАМН и Минздравсоцразвития РФ, членом Общественной палаты, Научного совета при Совете безопасности России, президиума РАМН, Исполкома Европейского союза педиатров, главным редактором крупнейших научных и научно-практических журналов.

Многогранный труд А.А. Баранова высоко оценён Правительством страны, он награждён орденами Трудового Красного Знамени и Почёта, многими медалями и почётными званиями. В 2005 г. А.А. Баранов стал лауреатом Международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «За выдающийся вклад в сохранение здоровья детей России».

11 августа 2006 г. указом Президента Российской Федерации за большой вклад в развитие медицинской науки, здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу Александр Александрович был награждён орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

С днем рождения, глубокоуважаемый Александр Александрович! Многие Вам лета! Крепкого здоровья и новых трудов и успехов!

*Исполком Союза педиатров России,
коллектив НЦЗД РАМН,
редакция журнала «Педиатрическая фармакология»,
коллектив издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»*

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направлятельным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов); полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (M) и строчные (m) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (O буква и 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении

к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на её использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы строятся в редакторе Word. Графики и диаграммы — в редакторе Microsoft Graf или Statistica. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на отдельном листе в редакторе Word.

- Рисунки и фотографии (черно-белые или цветные) должны быть четкими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии и рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка (простым мягким карандашом без нажима).

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;

- В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.

2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.

3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.

4. Bogen D.L., Duggan A.K., Dover G.J. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 6. — P. 1254–1259.

5. Хрусталёв Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

Статьи присылать по адресу:

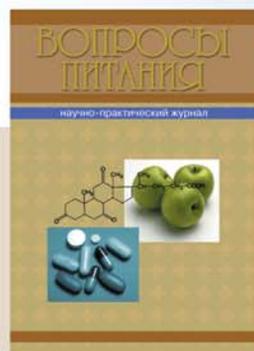
119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

тел.: (495) 967-15-66

e-mail: vsp@nczd.ru



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» представляет журналы для врачей



Заполните квитанцию и оплатите в любом отделении Сбербанка РФ

(в графе «Наименование платежа» напишите название журнала)



Извещение	Форма №ПД-4 ООО Торговый Дом «Медкнигасервис» (наименование получателя платежа) 7705619040 (ИНН получателя платежа) № 40702810800260000097 (номер счета получателя платежа) В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810700000000187 БИК 044525187
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плателышке: (ФИО, адрес, телефон)
кассир	Плателыщик (подпись) _____
Извещение	Форма №ПД-4 ООО Торговый Дом «Медкнигасервис» (наименование получателя платежа) 7705619040 (ИНН получателя платежа) № 40702810800260000097 (номер счета получателя платежа) В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810700000000187 БИК 044525187
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плателышке: (ФИО, адрес, телефон)
Кассир	Плателыщик (подпись) _____

Стоимость подписки через редакцию:

«Репродуктивное здоровье детей и подростков»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 150 рублей;
год (6 номеров) — 300 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 300 рублей;
год (6 номеров) — 540 рублей

«Вопросы современной педиатрии»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 840 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1710 рублей

«Российский психиатрический журнал»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 390 рублей;
год (6 номеров) — 750 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 780 рублей;
год (6 номеров) — 1440 рублей

«Педиатрическая фармакология»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 840 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1710 рублей

«Вопросы питания»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 420 рублей;
год (6 номеров) — 810 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 840 рублей;
год (6 номеров) — 1590 рублей

XI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 5–8 февраля 2007 г.)

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Российская академия медицинских наук
- Союз педиатров России
- ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
- ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова
- Выставочная компания «Меткомцентр»

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА

Открытие Конгресса: 5 февраля 2007 года, 18:00

Адрес: Москва, ул. Волхонка, 15
Зал Церковных Соборов Храма Христа Спасителя

Научная часть Конгресса: 6–8 февраля 2007 года, 9:00–18:00

Адрес: Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

- Реализация Национального проекта «Здоровье» в педиатрии
- Первичная медико-санитарная, скорая и неотложная помощь детям
- Специализированная помощь детям на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах
- Высокотехнологичные методы диагностики, терапевтического и хирургического лечения болезней детского возраста
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Школьная медицина
- Неотложная помощь. II Международный форум «Дети в чрезвычайных ситуациях»
- Перинатальная медицина
- Формулярная система в педиатрии
- Питание здорового и больного ребенка
- Региональные особенности состояния здоровья и системы оказания медицинской помощи детскому населению
- Врожденные нарушения обмена веществ. Неонатальный скрининг: муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия, гипотериоз
- Вакцинопрофилактика в педиатрии
- Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков
- Медико-социальные проблемы реабилитации детей. Профилактика детской инвалидности
- Этико-правовые аспекты в педиатрии
- История педиатрии

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до **1 декабря 2006 г.**

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
Тимофеева Анна Георгиевна

(495) 967-15-96, 134-03-75

E-mail: timofeeva@nczd.ru

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос в размере 900 рублей должен быть переведен на расчётный счёт Общественной организации «Союз педиатров России»:

Получатель платежа: **Общественная организация «Союз педиатров России»**, ИНН 7704027058, КПП 773601001,

р/с 40703810377020097001 в ЗАО «Международный промышленный банк», г. Москва, к/с 30101810000000000748, БИК 044525748

Копия платёжного поручения об оплате регистрационного взноса с указанием фамилий участников, названия учреждения должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» с пометкой «Оплата регистрационного взноса». Возможна оплата при регистрации.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
Кованова Наталия Николаевна

(495) 134-13-08

E-mail: kovanova@nczd.ru

ПОСЛЕУЗОВСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПЕДИАТРОВ

Проводятся школы:

- педиатра
- ревматолога
- аллерголога-иммунолога
- организатора здравоохранения
- специалиста по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях

В работе школ могут принять участие врачи-педиатры различных специальностей, организаторы здравоохранения, специалисты в области гигиены детей и подростков. Для участия в работе школ необходимо до **1 января 2007 г.** прислать по почте или по e-mail заявку с ин-

формацией об участнике (Ф.И.О., дата рождения, должность, место и стаж работы, адрес домашний и служебный, контактный телефон, E-mail). При посещении всех занятий слушатели получают сертификаты о прохождении школы с указанием часов.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Акулова Светлана Сергеевна

Денисова Ирина Валерьевна

Телефон: (495) 134-14-94

E-mail: shkola@nczd.ru

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ

В конкурсе могут принять участие врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **20 января 2007 г.** прислать по почте или E-mail заявку на участие, резюме работы объёмом не более 2 страниц текста (оформление — см. «Тезисы»). Заявка должна содержать информацию об авторе (Ф.И.О., дата рождения, должность, организация, город, страна, контактный телефон, e-mail) и быть заверена подписью руководителя учреждения. Авторы присланных работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых и будут освобождены от уплаты регистрационного взноса.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Намазова Лейла Сеймуровна

Телефон: (495) 967-15-66

E-mail: orgkomitet@nczd.ru

ТЕЗИСЫ

Оплата тезисов

Для публикации тезисов необходимо перевести сумму в размере 150 рублей* на расчётный счёт Общественной организации «Союз педиатров России» либо оплатить регистрационный взнос, в который входит сбор за одну публикацию тезисов. Копия платёжного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платёжного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **1 декабря 2006 г.** по почте (обязательно с приложением дискеты!) или по E-mail (с пометкой «Тезисы Конгресса педиатров России»).

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

Антонова Елена Вадимовна

(495) 967-15-66, 134-30-83

E-mail: orgkomitet@nczd.ru

* Работы, присланные до 15 октября 2006 г., публикуются бесплатно.

Требования к оформлению тезисов

Текст должен быть напечатан в редакторе MSWord, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и уместиться в рамку размером 130 мм x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки — полное официальное название учреждения и город. Текст тезисов должен иметь следующую структуру: «Актуальность», «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Заключение». В названии файла указываются фамилия первого автора и город, набранные без пробелов латинскими буквами. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например: Ivanov Moscow, Ivanov Moscow1).

Работы, присланные по факсу, без дискеты или оформленные не в соответствии с данными требованиями, а также позже установленного срока приниматься не будут. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Конгресса или имеющих рекламную направленность. В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.

ГОСТИНИЦА

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос. Заявки на бронирование мест в гостинице принимаются не позднее **20 января 2007 г.**

Вопросами бронирования гостиниц для участников Конгресса занимается туристическая компания «Интел Сервис Центр»:

Адрес: 117912, Москва, Ленинский проспект, 29,

офисы 401-08

Компания «Интел Сервис Центр»

Клебанова Ирина

(495) 956-44-22

(495) 956-22-44

E-mail: iklebanova@intelservice.ru