

Педиатрическая фармакология



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

Вишнева Е.А., Торшоева Р.М.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

reklama_pf@geotar.ru

Отдел распространения

Кузнецова Ю.В.

podpiska@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)

Алиев М.Д. (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)

Богомилский 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)

Карпухин Е.В. (Казань)

Кешишян Р.А. (Москва)

Конов 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)

Нисевич Л.Л. (Москва)

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)

Сидоренко И.В. (Москва)

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)

Симонова О.И. (Москва)

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)

Шияев 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 Россий-
ской Федерации по делам печати, телера-
диовещания и средств массовых коммуни-
каций 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.Б. Павлинова, А.П. Брейль, Т.И. Сафонова, С.Г. Юровский
- 6 **КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕФОПЕРАЗОНА + СУЛЬБАКТАМА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**
Л.М. Огородова, Д.В. Козырицкая, И.А. Деев, Ю.А. Петровская, А.В. Екимовских
- 9 **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**
А.П. Помогаева, О.В. Обидина, М.О. Караваева
- 14 **ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ**
А.С. Колбин
- 18 **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ФОРМ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ С ОЖОГАМИ**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин
- 22 **ИММУНОФАРМАКОТЕРПИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ**
О.И. Немченко, Е.В. Уварова
- 30 **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНЫХ ХЛАМИДИОЗОВ И МИКОПЛАЗМОЗОВ У ДЕВОЧЕК**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- А.Н. Цыгин, О.В. Комарова, Т.В. Сергеева, А.Г. Тимофеева, О.В. Чумакова
- 41 **НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

- Л.С. Намазова, В.К. Таточенко, С.Г. Алексина, М.Г. Галицкая, З.А. Извольская, А.Г. Ильин, В.Н. Садовникова, О.В. Чумакова
- 48 **ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА ДЕТЕЙ С ОТКЛОНЕНИЯМИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ И ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРОВ

- О.И. Пикуза, А.М. Закирова, Е.А. Самороднова, Х.М. Вахитов, Т.Б. Мороз
- 60 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИЦИЛЛИНА / КЛАВУЛАНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**
Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.Е. Александров, С.А. Хмызова
- 63 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛПРОСТАДИЛА У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

- 68 **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ НАБОРЫ ПРОДУКТОВ ДЛЯ ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ И ДЕТЕЙ ДО 3-Х ЛЕТ**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВЬЕ»

- 76 **НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВЬЕ» — РЕГИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ**

ЮБИЛЕЙ

- 80 **АДЕЛИ АВАЗОВНЕ НАМАЗОВОЙ — 80 ЛЕТ**

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

Vishneva Ye.A., Torshkoeva R.M.

Art director

Arkhotik 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)

Aliyev M.D. (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)

Nisevich L.L. (Moscow)

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)

Sidorenko I.V. (Moscow)

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)

Simonova O.I. (Moscow)

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 № ФС77-22767 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, Bibliotchnaya 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

ORIGINAL ARTICLES

Ye.B. Pavlinova, A.P. Breyt', T.I. Safonova, S.G. Yurovsky

- 6 **CLINICAL AND PHARMACOECONOMICAL EFFICIENCY OF CEFOPERAZONE + SULBACTAM IN CHILDREN, SUFFERING FROM CYSTIC FIBROSIS**

L.M. Ogorodova, D.V. Kozyrtskaya, I.A. Deyev, Yu.A. Petrovskaya, A.V. Yekimovskikh

- 9 **BIOMARKERS OF THE ALLERGIC INFLAMMATION AS ADDITIONAL CRITERIA FOR THE ASTHMA CONTROL**

A.P. Pomogayeva, O.V. Obidina, M.O. Karavayeva

- 14 **INFLUENCE OF ANTIBACTERIAL THERAPY ON CLINIC AND LABORATORY INDICATORS OF CHILDREN, SUFFERING FROM TICK-BORNE BORRELIOSES**

A.S. Kolbin

- 18 **RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF DISSEMINATED FORMS OF INTRUSIVE CANDIDIASIS AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM BURNS**

LITERATURE REVIEWS

V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin

- 22 **IMMUNO-PHARMACOTHERAPY OF CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES**

O.I. Nemchenko, Ye.V. Uvarova

- 30 **MAIN PRINCIPLES OF TREATMENT OF GENITAL CHLAMYDIOSES AND MYCOPLASMOSES AMONG GIRLS**

CLINICAL GUIDELINES

A.N. Tsygin, O.V. Komarova, T.V. Sergeyeva, A.G. Timofeyeva, O.V. Chumakova

- 41 **NEPHROTIC SYNDROME**

DOCTOR'S MANUAL

L.S. Namazova, V.K. Tatochenko, S.G. Aleksina, M.G. Galitskaya, Z.A. Izvolskaya, A.G. Ilyin, V.N. Sadovnikova, O.V. Chumakova

- 48 **VACCINATION AGAINST THE FLU AMONG CHILDREN WITH DISTURBANCES IN STATES OF HEALTH AND CHRONIC DISEASES**

FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS

O.I. Pikuzha, A.M. Zakirova, E.A. Samorodnova, H.M. Vakhitov, T.B. Moroz

- 60 **AMOXICILLIN/CLAVULANAT EFFICIENCY FOR TREATMENT OF CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, A.Ye. Aleksandrov, S.A. Khmyzova

- 63 **APPLICATION EXPERIENCE OF ALPROSTADIL FOR THE PATIENT, SUFFERING FROM SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME**

INFORMATION OF MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT

- 68 **RECOMMENDED FOODSTUFF SETS FOR NOURISHMENT OF PREGNANT WOMEN, NURSING MOTHERS AND INFANTS UNDER 3 YEARS OLD**

NATIONAL PROJECT «HEALTHCARE»

- 76 **NATIONAL PROJECT «HEALTHCARE» — REGIONAL ASPECT**

JUBILEE

- 80 **ADELYA AVAZOVNA NAMAZOVA — 80 YEARS**



Дорогие наши читатели!

5

У нас для вас есть хорошая новость — мы выходим на финишную прямую нашего первого юбилея. Да-да! Именно с 6-го номера журнал «Педиатрическая фармакология» начинает отмечать круглую дату выхода издания в новом формате, с новым дизайном и с новым учредителем.

В следующем номере мы объявим 2 конкурса — на звание «Самого активного читателя» и «Самого активного автора» с призовым фондом 15 000 рублей каждый. А вручать призы мы будем на церемонии Открытия XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» — 5 февраля 2007 г. в 18.00 в Зале Церковных соборов Храма Христа Спасителя по адресу: г. Москва, ул. Волхонка, 15 (подробную информацию о нашем ежегодном Конгрессе читайте на 3-й обложке этого номера).

А ведь на Открытии очередного форума детских врачей России традиционно вручается ещё множество других премий (подробности о Конкурсах можно прочесть на сайте Союза педиатров России www.pediatric-russia.ru и в журналах «Педиатрическая фармакология» и «Вопросы современной педиатрии» № 6).

Мы ждем Ваших писем в редакцию, а Вас самих — на нашем ежегодном Конгрессе.

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
ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,
Лейла Сеймуровна Намазова

Е.Б. Павлинова¹, А.П. Брейль², Т.И. Сафонова², С.Г. Юровский²¹ Омская государственная медицинская академия² Областная детская клиническая больница, Омск

Клиническая и фармакоэкономическая эффективность цефоперазона + сульбактама у детей с муковисцидозом

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ — ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ УВЕЛИЧИЛОСЬ КОЛИЧЕСТВО РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ И УХУДШАЕТ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ НЕ ТОЛЬКО ОТРАЖАЮТ ТЯЖЕСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, НО ТАКЖЕ ПОМОГАЮТ ВЫБРАТЬ РЕЖИМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ЦЕФОПЕРАЗОН + СУЛЬБАКТМ — ВЫСОКОАКТИВНЫЙ АНТИСИНЕГНОЙНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МУКОВИСЦИДОЗ, ДЕТИ, ЦЕФОПЕРАЗОН + СУЛЬБАКТМ.

Контактная информация:

Павлинова Елена Борисовна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней № 1
Омской государственной медицинской
академии

Адрес: 644100, Омск,

ул. Ленина, д. 12,

тел. (3812) 36-28-35

Статья поступила 05.06.2006 г.,

принята к печати 25.09.2006 г.

Данная статья продолжает серию публикаций по проблеме муковисцидоза у детей — болезни, скрининг которой у новорождённых начат в рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье»

Муковисцидоз (МВ) — частая наследственная патология, обусловленная моногенной мутацией и характеризующаяся клиническим полиморфизмом, тяжёлым течением, неблагоприятным прогнозом. По данным Медико-генетического научного центра РАМН, распространённость МВ в России составляет 1 случай на 12 000 новорождённых. При МВ поражаются экзокринные железы в жизненно важных органах и системах. Железы слизистой оболочки, выстилающей дыхательные пути, вырабатывают большое количество вязкого секрета, скапливающегося в просвете бронхов, что приводит к полной обтурации мелких бронхиол. В результате инфицирования патогенной микрофлорой, слизистый секрет замещается гнойным, развивается бактериальное воспаление. В условиях мукостаза и обструкции в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [1].

В Центре МВ, функционирующего на базе Областной детской больницы Омска, на диспансерном наблюдении находится 21 ребёнок в возрасте до 18 лет. Среди наших пациентов преобладает смешанная лёгочно-кишечная форма МВ. Как правило, у таких больных доминирующее значение приобретает поражение бронхолёгочной системы и прогноз заболевания прежде всего определяется наличием хронической колонизации дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2]. Этот микроорганизм относится к условно-патогенным, его эрадикацию у больных МВ удаётся достичь очень редко и она бывает кратковременной. Поэтому очень важно проводить рациональную антибактериальную терапию, способствующую снижению степени обсеменения бронхиального дерева синегнойной палочкой и, следовательно, уменьшению активности воспалительного процесса. В последние годы на фармацевтическом рынке появился ряд новых антисинегнойных антибиотиков, в том числе цефоперазон + сульбактам (Сульперазон) (Pfizer, Германия). Этот препарат представляет собой уникальную комбинацию цефалоспорины III поколения цефоперазона с ингибитором β-лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1. В настоящее время это единственный защищённый цефалоспирин. Цефоперазон действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки

Ye.B. Pavlinova¹, A.P. Breyll², T.I. Safonova²,
S.G. Yurovsky²

¹ Omsk State Medical Academy

² Regional Children's Hospital, Omsk

**Clinical and
pharmacoeconomical
efficiency of cefoperazone +
sulbactam in children,
suffering from cystic fibrosis**

RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY OF PATIENTS, SUFFERING FROM CYSTIC FIBROSIS (CF) IS ONE OF THE URGENT PROBLEMS IN PULMONOLOGY. IN RECENT YEARS, THERE HAS BEEN AN INCREASE OF RESISTANT STRAINS OF MICROORGANISMS, WHICH CONTRIBUTES TO ADVANCE OF PULMONARY TISSUE DAMAGE AND WORSENS THE FORECAST OF A DISEASE. RESULTS OF BACTERIAL RESEARCH AMONG PATIENTS, SUFFERING FROM CF, NOT ONLY REFLECT THE GRAVITY OF A PATHOLOGICAL PROCESS, BUT ALSO HELP THE DOCTORS CHOOSE THE REGIME OF ANTIBACTERIAL THERAPY. CEFOPERAZONE + SULBACTAM IS A HIGHLY ACTIVE ANTIPSEUDOMONAL MEDICATION, WHICH IS EFFECTIVE IN TREATMENT OF CHILDREN, SUFFERING FROM CF. **KEY WORDS:** CYSTIC FIBROSIS, CHILDREN, CEFOPERAZONE + SULBACTAM.

микроорганизма. Сульбактам образует необратимую связь с β -лактамазой, что приводит к гидролизу образовавшегося комплекса и позволяет цефоперазону достичь своей мишени в бактериальной клетке. Цефоперазон + сульбактам — антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Добавление сульбактама значительно расширяет антимикробный спектр в отношении штаммов, резистентных к цефоперазону, включая *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* [3].

Для лечения больных МВ, имеющих хроническую синегнойную инфекцию, с 2003 г. мы наиболее часто применяем комбинацию Сульперазона с аминогликозидным антибиотиком тобрамицином, учитывая высокую антисинегнойную активность этих препаратов, тогда как ранее фактически всем больным назначался цефтриаксон (Цефтриаксон, Протекс Биосистемс Pvt ЛТД, Индия) в комбинации с тем же аминогликозидом.

Цель нашего исследования заключалась в исследовании микрофлоры бронхиального секрета и её резистентности к антибиотикам у детей Омска, страдающих МВ, а также в анализе клинической и фармакоэкономической эффективности цефоперазона + сульбактама при лечении обострения бронхолегочного процесса у этих пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

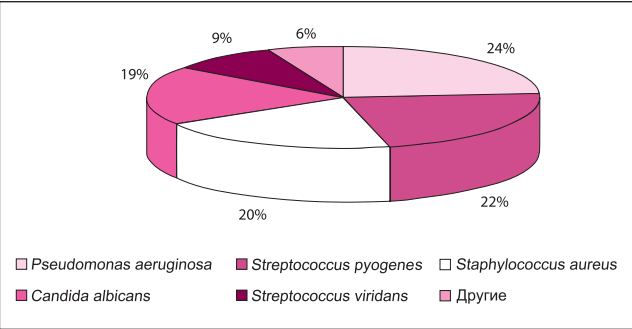
В работе представлены результаты 226 бактериологических исследований мокроты у 21 ребёнка со смешанной формой МВ, проводившихся в 2000–2005 гг. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузии в агаре с использованием дисков [4]. 12 детям с обострением хронического слизистогнойного бронхита был проведён 21 курс комбинированной антибактериальной терапии цефоперазоном + сульбактамом и тобрамицином (I группа). 9 детям с той же клинической симптоматикой было проведено 19 курсов альтернативной антибактериальной терапии цефтриаксоном и тобрамицином (II группа). Цефоперазон + сульбактам вводили внутривенно капельно в дозе 50 мг/кг в сут (в 2 введения). Цефтриаксон также вводили внутривенно капельно в дозе 50 мг/кг в сут (в 1 введение). Тобрамицин (Бруламицин, АО «Фармацевтический завод Биогал», Венгрия) вводили ингаляционным путём с помощью компрессорного небулайзера 2 раза в сут по 80 мг. Продолжительность курса во всех случаях составила 21 день. Каких-либо побочных эффектов или непереносимости препаратов не зарегистрировано. Все дети получали также одинаковую ингаляционную муколитическую терапию.

Статистическая обработка проводилась методами углового преобразования Фишера, непараметрическим критерием Вилкоксона для зависимых групп с помощью компьютерной программы «Biostat».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании мокроты чаще всего выявляли *Pseudomonas aeruginosa* (24%) (что объясняется тропностью данного возбудителя к изменённым полисахаридам эпителия дыхательных путей), а также *Streptococcus pyogenes* (22%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Candida albicans* (19%), *Streptococcus viridans* (9%). Реже обнаруживали *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. В течение 5 лет наблюдения состав микрофлоры нижних дыхательных путей у пациентов значительно не изменился (рис.).

Рис. Состав микрофлоры бронхиального секрета у детей с МВ



Количество резистентных штаммов синегнойной палочки составляло в среднем 56%, кокков — 30%. На 20% возросла устойчивость *P. aeruginosa* к гентамицину, на 40% — к полимиксину В. Данный возбудитель чувствителен к ципрофлоксацину, амикацину и цефоперазону + сульбактаму, тогда как его резистентность к цефтриаксону остаётся высокой. *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* остаются высокочувствительными к ципрофлоксацину, *Streptococcus viridans* — к линкомицину. В 2005 г. появились штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к аминогликозидам и линкозамидам, повысилась резистентность *Streptococcus pyogenes* к оксациллину, линкомицину, цефоперазону. *Streptococcus viridans* малочувствителен к аминогликозидам, полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Высокая резистентность микрофлоры к данным препаратам вероятно объясняется их преимущественным использованием в отделении в течение нескольких лет (табл. 1).

Таблица 1. Частота выделения резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов из бронхиального секрета детей Омска, больных МВ (2003–2005 гг.), %

Возбудитель	Staphylococcus aureus			Streptococcus pyogenes			Pseudomonas aeruginosa		
	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005
Гентамицин	0	0	7,4	50	33,3	42,1	35,3	31,2	55,6
Амикацин	0	0	3,2	100	–	87,5	24,3	9,0	23,1
Ципрофлоксацин	0	0	0	0	–	0	12,3	10	11,5
Ампициллин	81,8	100	–	28,6	50	0	93,8	100	100
Бензилпенициллин	100	100	96,4	85,7	66,7	72,7	100	–	100
Оксациллин	100	100	90,5	66,7	75	100	–	–	100
Линкомицин	0	0	3,2	0	7,1	18,5	–	–	100
Цефтриаксон	100	–	80	28,6	–	37,5	50	55,6	60,8
Цефоперазон	–	–	–	11,1	–	–	–	39,5	48,9
Цефоперазон + сульбактам	–	–	0	–	0	0	16,6	11,2	12,6

Полученные нами результаты убедительно показывают, что только постоянный бактериологический мониторинг позволяет разрабатывать рациональные схемы антибактериальной терапии у больных МВ.

Эффективность антибактериальных препаратов оценивали по динамике клинических симптомов, характеризующих обострение бронхолёгочного процесса: интенсивности кашля, количеству мокроты, изменению её цвета и консистенции, также учитывали степень обсеменения дыхательных путей синегнойной палочкой при бактериологическом исследовании бронхиального секрета (табл. 2).

Кашель становился редким к 8-му дню лечения в I группе и к 10-му дню — во II группе ($p < 0,05$). Мокрота исчезала или отходила в небольшом количестве на 8-й день терапии в I группе, на 10-й день — во II группе. Консистенция мокроты изменялась до жидкой на 7-й день лечения в обеих группах, что, вероятно, свидетельствует в большей степени об адекватной муколитической, а не только антибактериальной терапии. Таким образом, динамика клинических симптомов на фоне проводимого лечения была значимо лучше в I группе. При этом в мокроте пациентов, которым вводили цефоперазон + сульбактам, в 1,5–2 раза уменьшилась степень обсеменения *Pseudomonas aeruginosa*, тогда как у больных, получавших цефтриаксон, степень обсеменения осталась прежней. Следовательно, цефоперазон + сульбактам обладает большей активностью по отношению к синегнойной палочке, чем незащищенный цефалоспориин III поколения цефтриаксон.

Достаточно часто в практической медицине сдерживающим фактором для назначения более эффективного антибиотика является его стоимость. Реальная стоимость антибиотикотерапии в условиях стационара зависит от цены самого препарата, пути его введения, вспомогательных оборудования и материалов, затраченного времени медицинского персонала, лабораторного контроля [5].

Мы провели анализ «затраты–эффективность» лечения обострений бронхолёгочного процесса у больных МВ цефоперазоном + сульбактамом по сравнению с цефтриаксоном. Учитывали следующие данные: кратность введения препарата, длительность курса лечения, затраты на процедуры и материал, занятость медицинского персонала. Стоимость введения тобрамицина мы не анализировали, так как она была одинаковой в обеих группах. Кратность введения цефоперазона + сульбактама составила 2 раза в сут, тогда как цефтриаксон назначали 1 раз в сут. Стоимость процедур включала цену материала, участие медицинского персонала (прежде всего затраченное время), количество процедур, стоимость курса лечения.

Таблица 2. Динамика клинических симптомов у больных МВ на фоне антибактериальной терапии

	I группа	II группа	Значение p
Уменьшение кашля, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	8 (6–12)	9 (7–11)	0,02
Уменьшение количества мокроты, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	8 (5–13)	10 (7–12)	0,02
Изменение цвета мокроты, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	8 (5–12)	9 (7–14)	0,02
Изменение консистенции мокроты, сут [Mo (Vmin–Vmax)]	7 (3–11)	7 (6–9)	0,06

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капанов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз (методические рекомендации) — М., 2005. — 104 с.
- Мещеряков В.В., Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А. Бактериологический мониторинг бронхиального секрета у больных муковисцидозом // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
- Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжёлых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций // *Фарматека*. — 2004. — № 4. — С. 18–25.

При назначении цефоперазона + сульбактама стоимость процедур составила 217 руб., а при использовании цефтриаксона — 207,9 руб. Цефоперазон + сульбактам вводили в дозе 50 мг/кг в сут, на курс лечения одного больного было необходимо 1050 мг/кг. При цене 1 флакона 765 руб. курсовая стоимость лечения цефоперазоном + сульбактамом составила 803 руб. на 1 кг. Цефтриаксон назначали в дозе 80 мг/кг в сут, следовательно на курс было необходимо 1680 мг/кг. При цене 1 флакона 105,1 руб., курсовая стоимость лечения цефтриаксоном составила 176 руб. на 1 кг (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная стоимость курса лечения цефоперазоном + сульбактамом и цефтриаксоном одного больного МВ

Препарат	Цефоперазон + сульбактам	Цефтриаксон
Стоимость препарата на курс лечения, руб	16000	3520
Стоимость материала, руб	1318	989
Стоимость услуг персонала, руб	277	208
Итого, руб	17595	4717

Таким образом, как показали расчёты, средняя стоимость лечения Сульперазоном значительно превышает стоимость курса лечения Цефтриаксоном. Однако, в соответствии с полученными результатами, пациентам с хронической колонизацией синегнойной палочкой предпочтительнее введение Сульперазона, т.к. антибактериальная активность Цефтриаксона в отношении данного микроорганизма крайне низкая и его назначение малоэффективно.

ВЫВОДЫ

- Микрофлора бронхиального секрета детей Омска, больных МВ, в течение последних 5 лет представлена преимущественно *Pseudomonas aeruginosa*.
- Для выбора адекватного режима антибактериальной терапии больным МВ необходим постоянный бактериологический мониторинг мокроты с учётом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.
- При оценке динамики клинических симптомов обострения бронхолёгочного процесса у детей с МВ установлено, что цефоперазон + сульбактам более активен в отношении синегнойной палочки, чем незащищенные цефалоспорины III поколения.
- Несмотря на относительно низкую стоимость лечения препаратом Цефтриаксон, его клиническая и антимикробная эффективность значительно ниже, чем у Сульперазона.

- Ericsson H.M., Sherris J.C. Antibiotic Sensitivity Testing. Report of an International Collaborative Study // *Acta. Path. Microbiol. Scand.* — 1996. — 217 p.
- Медведев А.И., Ключников С.О., Красников А. Принципы фармакоэкономических исследований в педиатрии / *Лекции по педиатрии РГМУ*. — М., 2005.

Л.М. Огородова, Д.В. Козырицкая, И.А. Деев, Ю.А. Петровская, А.В. Екимовских

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Биологические маркёры аллергического воспаления, как дополнительные критерии контроля бронхиальной астмы

ПРОВЕДЕНО ПРОСПЕКТИВНОЕ ОТКРЫТОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНИТЬ ДИНАМИКУ МАРКЁРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ ТЯЖЕСТЬЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) НА ФОНЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И УСТАНОВИТЬ РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ДЫХАТЕЛЬНОМ КОНДЕНСАТЕ КАК БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЁРА ПРИ БА. ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ (N = 54) БЫЛО ПРОВЕДЕНО ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ, УРОВЕНЬ НИТРИТОВ В ДЫХАТЕЛЬНОМ КОНДЕНСАТЕ, ОТНОСИТЕЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭОЗИНОФИЛОВ НАЗАЛЬНОГО СЕКРЕТА НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, АДЕКВАТНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БА. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, АДЕКВАТНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, УЖЕ К КОНЦУ 12 НЕД ТЕРАПИИ ПРИВОДИЛО К ДОСТИЖЕНИЮ КРИТЕРИЕВ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БА У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ. ОДНАКО ДОСТОВЕРНОЕ СНИЖЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ОТМЕЧЕНО ЛИШЬ ПО ОКОНЧАНИИ ЛЕЧЕБНОГО ПЕРИОДА (24 НЕД). ТАКИМ ОБРАЗОМ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, АДЕКВАТНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БА, НЕОБХОДИМО В ТЕЧЕНИЕ НЕ МЕНЕЕ 24 НЕД. ЭТО СПОСОБСТВУЕТ ДОСТИЖЕНИЮ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БОЛЕЗНИ И СОПРОВОЖДАЕТСЯ ДОСТОВЕРНЫМ СНИЖЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ АТОПИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, А ЗНАЧИТ, ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ВОЗМОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ НЕ ТОЛЬКО С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, НО В КАЧЕСТВЕ МАРКЁРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АСТМЫ, ЧТО ПОЗВОЛИТ ОПТИМИЗИРОВАТЬ ТЕРАПИЮ БА У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ, АТОПИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ, ОКСИД АЗОТА, ЭОЗИНОФИЛЫ, БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ.

Контактная информация:

Козырицкая Дарья Владимировна,
аспирант кафедры факультетской педиатрии
с курсом детских болезней лечебного
факультета Сибирского государственного
медицинского университета Росздрава
Адрес: 634050, Томск,
ул. Московский тракт, д. 2,
тел. (3822) 51-49-67
Статья поступила 18.05.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

В настоящее время разработан ряд регламентирующих документов, позволяющих оптимизировать ведение больных с бронхиальной астмой (БА) — GINA (2002), Национальная программа (2004), Клинические рекомендации по ведению детей с БА (2005). Однако, несмотря на внедрение этих программ в повседневную клиническую практику, вопрос контроля бронхиальной астмы остаётся открытым [1–4]. Современная концепция патогенеза БА связана с наличием персистирующего аллергического воспаления дыхательных путей даже в период ремиссии заболевания [2, 4]. В ряде исследований показано, что, несмотря на применение противовоспалительных препаратов, у больных БА сохраняются процессы ремоделирования бронхов и остаётся высоким уровень бронхиальной реак-

L.M. Ogorodova, D.V. Kozyritskaya, I.A. Deyev,
Yu.A. Petrovskaya, A.V. Yekimovskikh

Siberian State Medical University, Tomsk

Biomarkers of the allergic inflammation as additional criteria for the asthma control

THE AUTHORS HAVE CARRIED ON A PROSPECTIVE OPEN COMPARATIVE STUDY WITHIN THE PARALLEL GROUPS TO ASSESS THE DYNAMICS OF THE MARKERS OF THE INFLAMMATION AMONG THE PATIENTS WITH VARIOUS DEGREE OF BRONCHIAL ASTHMA SEVERITY AGAINST THE BACKGROUND OF THE ANTI-INFLAMMATORY THERAPY AND DEFINE THE ROLE OF NITROGEN OXIDE IN RESPIRATORY CONDENSATE AS A BIOMARKER DURING THE BRONCHIAL ASTHMA. ALL THE PATIENTS (N = 54) HAVE UNDERGONE DETERMINATION OF THE BRONCHIAL HYPERREACTIVITY LEVEL, NITRITE LEVEL IN RESPIRATORY CONDENSATE, RELATIVE NUMBER OF EOSINOPHILES OF NASAL SECRETION AGAINST THE BACKGROUND OF THE ANTI-INFLAMMATORY BASIC THERAPY APPLICATION ADEQUATE TO THE DEGREE OF BRONCHIAL ASTHMA SEVERITY. THE RESEARCHERS HAVE REVEALED THAT APPLICATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY BASIC THERAPY ADEQUATE TO THE DEGREE OF BRONCHIAL ASTHMA SEVERITY LED TO ACHIEVEMENT OF THE CRITERIA FOR THE CONTROL OVER BRONCHIAL ASTHMA SYMPTOMS AMONG THE MAJORITY OF PATIENTS ALREADY TOWARDS THE END OF THE 12TH WEEK. NEVERTHELESS, THE ACCURATE REDUCTION OF BIOMARKERS OF ALLERGIC INFLAMMATION WAS REGISTERED ONLY IN THE END OF THE TREATMENT PERIOD (24 WEEKS), THUS, THE APPLICATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY BASIC THERAPY ADEQUATE TO THE DEGREE OF BRONCHIAL ASTHMA SEVERITY IS NECESSARY WITHIN NO LESS THAN 24 WEEKS. IT HELPS TO ACHIEVE THE CONTROL OVER SYMPTOMS OF THE DISEASE, AS WELL AS IT IS ACCOMPANIED BY THE ACCURATE REDUCTION OF BIOMARKERS OF ATOPIC INFLAMMATION, AND THEREFORE, IT LEADS TO THE ACTIVITY REDUCTION OF THE RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION. BIOMARKERS MAY BE USED NOT ONLY FOR THE PURPOSE TO ASSESS THE INFLAMMATION OF THE RESPIRATORY PASSAGES, BUT ALSO AS A MARKER FOR THE ASTHMA THERAPY EFFECTIVENESS, WHICH CAN ALLOW OPTIMIZING THE BRONCHIAL ASTHMA THERAPY AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN, ATOPIC INFLAMMATION, BIOMARKERS, NITROGEN OXIDE, EOSINOPHILES, BRONCHIAL HYPERREACTIVITY.

тивности [5, 6]. С другой стороны, доказана тесная связь между персистенцией воспаления и необратимыми морфологическими изменениями в стенке бронха при БА. В связи с этим возникает ряд вопросов, — каким образом контролировать активность воспаления и оценивать эффективность лечения и достаточно ли только клинико-функциональных характеристик для принятия решения о продолжении лечения?

Для ответа на эти вопросы дополнительно используют биологические маркёры аллергического воспаления [7–11]:

- эозинофильная инфильтрация;
- повышенный уровень пероксидазы эозинофилов, катионного протеина и протеина гранул;
- повышенный уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови;
- неспецифическая бронхиальная гиперреактивность дыхательных путей;
- обратимая обструкция бронхов;
- повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе.

По определению Национальной медицинской библиотеки США (1996), биологическими маркёрами являются «количественно определяемые биологические параметры, которые как индикаторы определяют здоровье, риск заболевания, эффекты окружающей среды, диагностику заболевания, метаболические процессы, эпидемиологию и т.д.». Одним из важных биологических маркёров при БА, известных сегодня, является уровень оксида азота (NO) в конденсате выдыхаемого воздуха [9, 10, 12, 13]. Определение NO в выдыхаемом воздухе используется для оценки активности воспаления и эффективности противовоспалительной терапии при БА [14]. В ряде работ было показано, что повышение уровня NO в дыхательном конденсате связано с выраженностью клинических симптомов БА и напрямую зависит от активности воспаления [5, 7, 14]. Цель данного исследования — оценить динамику маркёров воспаления у больных с разной тяжестью астмы на фоне противовоспалительной терапии и установить роль NO в конденсате выдыхаемого воздуха как биологического маркёра при БА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 54 пациента с подтверждённым диагнозом лёгкой персистирующей, среднетяжёлой и

тяжёлой БА. Диагноз верифицирован по критериям GINA (2002) [1]. Группу контроля составили 30 практически здоровых детей.

Критериями включения пациентов в исследование были:

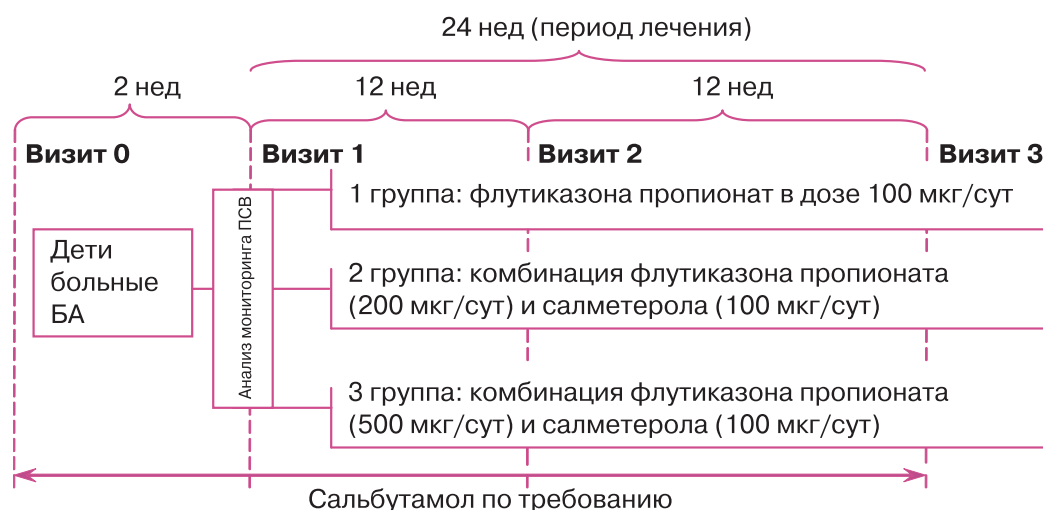
- возраст пациентов от 7 до 16 лет;
- отсутствие любых других аллергических заболеваний на момент включения в исследование;
- уровень общего IgE в сыворотке крови ≥ 150 МЕ/мл;
- отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 нед;
- пациенты, не получавшие ранее (в течение 1 мес до включения в исследование) терапии, адекватной степени тяжести БА;
- пациенты не получавшие ранее (в течение 1 мес до включения в исследование) системные глюкокортикостероиды;
- пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать своё состояние, а также своевременно и верно заполнять дневники самоконтроля (измерять пиковую скорость выдоха утром и вечером и оценивать выраженность дневных и ночных симптомов БА).

Дизайн исследования: проспективное открытое сравнительное в параллельных группах (рис. 1). В соответствии с целью исследования все пациенты были разделены на группы. В группу I были включены дети с лёгкой персистирующей БА ($n = 20$), в группу II — со среднетяжёлой персистирующей БА ($n = 19$), в группу III — с тяжёлой персистирующей БА ($n = 15$). Продолжительность периода лечения составила 24 нед.

Протокол данного исследования утверждён на заседании локального независимого этического комитета при ГОУ ВПО Сибирском государственном медицинском университете Росздрава, № 203 от 14.03.05. Родители всех пациентов подписывали информированное согласие.

После включения в исследование (визит 0), всем детям проводилось обследование, включающее оценку выраженности клинических симптомов заболевания и мониторинг пиковой скорости выдоха. При 1, 2 и 3 визите проводилось исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД), бронхиальной гиперреактивности (тест с метахолином), уровень NO в конденсате выдыхаемого воздуха, количества эозинофилов в назальном секрете и периферической крови, а также уровня общего IgE в сыворотке крови (рис. 1).

Рис. 1. Дизайн исследования (пояснение в тексте)



Примечание:

* БА — бронхиальная астма, ПСВ — пиковая скорость выдоха.

При визите 1 всем пациентам была назначена терапия, адекватная степени тяжести БА. Больные с лёгкой персистирующей БА применяли флутиказона пропионат (Фликсид, ГлаксоСмитКлайн, Великобритания) в дозе 100 мкг/сут; со среднетяжёлой БА — комбинацию флутиказона пропионата (200 мкг/сут) и салметерола (100 мкг/сут) (Серетид Мультидиск, ГлаксоСмитКлайн, Великобритания); с тяжёлой БА — комбинацию флутиказона пропионата (500 мкг/сут) и салметерола (100 мкг/сут) (Серетид Мультидиск, ГлаксоСмитКлайн, Великобритания). В качестве симптоматической терапии использовали сальбутамол (Вентолин, ГлаксоСмитКлайн, Великобритания) в режиме «по требованию».

Все пациенты вели дневник самоконтроля, в котором регистрировали симптомы БА и показатели пиковой скорости выдоха 2 раза в сут (утром и вечером).

Оценка эффективности проводимой терапии основывалась на критериях GOAL (Gaining Optimal Asthma Control, 2003): число детей с БА, достигших «хорошего» и «полного контроля». В качестве дополнительных критериев эффективности терапии использовали уровень бронхиальной гиперреактивности, содержание NO в дыхательном конденсате и количество эозинофилов в назальном секрете. Пиковую скорость выдоха оценивали с помощью пикфлоуметров Mini Write. Исследование функции внешнего дыхания выполнялась на аппарате MasterScope фирмы Jaeger с определением обратимости ОФВ₁ по стандартной методике с использованием сальбутамола (Вентолин, ГлаксоСмитКлайн, Великобритания) в дозе 200 мкг через спейсер. Определение уровня бронхиальной гиперреактивности в провокационном тесте с метахолином использовали аппарат MasterScope и небулайзер APS pro производства фирмы Jaeger. Степень реактивности дыхательных путей оценивали при помощи провокационного теста с метахолином при исходных значениях ОФВ₁, превышающих 75% от должных величин (рекомендации ATS, 1995). Диапазон концентраций раствора составил 0,0625–16,0 мг/мл, результаты выражались как концентрация метахолина, вызывающая 20% падение ОФВ₁ (PC₂₀).

Всем пациентам проведено кожное аллергологическое тестирование с неинфекционными аллергенами производства Ставропольского ФГУП «Аллерген». Подсчёт относительного количества эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой оболочки носа был проведен по методике Л.А. Матвеевой (1996).

Уровень NO в конденсате выдыхаемого воздуха оценивали по содержанию нитрит-анионов, определяемых в реакции с реактивом Грисса. Метод основан на диазотировании сульфаниловой кислоты содержащимися в опытной пробе нитрит-анионами с последующим взаимодействием образовавшегося диазосоединения с α-нафтиламином. Фотоколориметрия проводилась при 450 нм в планшетах для иммуноферментного анализа с помощью микрофотоколориметра Multiscan.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, в связанных — критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ клинической характеристики течения БА у детей, включённых в исследование, показал, что такие показатели как средний возраст и продолжительность болезни были сопоставимы во всех группах (табл. 1). Однако функциональные показатели, количество дневных и ночных симптомов, а также частота обострений и госпитализаций за последний год у пациентов с тяжёлой БА достоверно отличались от аналогичных показателей больных с лёгкой и среднетяжёлой БА ($p < 0,05$).

Исходно ни один из пациентов, включённых в исследование, не соответствовал критериям контроля по GOAL (табл. 1). На фоне проводимой терапии зарегистрировано увеличение функциональных показателей, уменьшение числа дневных и ночных симптомов БА, снижение потребности в β₂-агонистах короткого действия уже через 12 нед лечения. Назначение противовоспалительной терапии, адекватной степени тяжести БА, уже через 12 нед лечения (визит 2) способствовало достижению контроля над симптомами заболевания (хороший или полный контроль по критериям GOAL) у 81,5% пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением заболевания (табл. 2). Среди больных с тяжёлым течением БА при визите 2 критериям контроля соответствовали 60% пациентов. На момент визита 3 (24 нед терапии) все больные БА достигли «полного» или «хорошего» контроля по GOAL (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатель	Лёгкая БА (n = 20)	Среднетяжёлая БА (n = 19)	Тяжёлая БА (n = 15)
Возраст, годы	12,51 ± 0,97	13,37 ± 0,65	11,50 ± 0,53
Стаж болезни, годы	5,63 ± 0,96	7,95 ± 1,06	6,41 ± 0,85
Дневные симптомы**	0,62 ± 0,3	1,04 ± 0,85	1,86 ± 0,31*
Ночные симптомы**	0,08 ± 0,02	0,60 ± 0,18	0,82 ± 0,24*
Потребность в β ₂ -агонистах***	0,32 ± 0,1	0,76 ± 0,1	1,21 ± 0,18*
Обострения в год	1,40 ± 0,3	2,71 ± 0,8	3,86 ± 0,62*
Госпитализации в год	1,32 ± 0,26	2,24 ± 0,07	3,81 ± 0,18
Курсы СКС в год	0,00	0,62 ± 0,12	0,97 ± 0,10*
ПКС, % от должного	98,70 ± 8,6	91,31 ± 6,7	82,10 ± 4,5*
ОФВ ₁ , % от должного	97,12 ± 3,98	88,71 ± 3,71	77,48 ± 4,46*

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями при лёгкой и среднетяжёлой бронхиальной астме;

** среднее количество симптомов в сут по данным за последнюю неделю;

*** количество ингаляций в сут.

Таблица 2. Достижение контроля в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы (БА) и продолжительности лечения

Группа	12 нед терапии				24 нед терапии			
	Контролируемая БА		Неконтролируемая БА		Контролируемая БА		Неконтролируемая БА	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Лёгкая БА	19	95	1	5	20	100	0	–
Среднетяжёлая БА	16	84,2	3	15,8	19	100	0	–
Тяжёлая БА	9	60	6	40	14	93,3	1*	6,7

Примечание:

* — больной, не достигший контроля по критериям GOAL, имел низкий уровень комплаентности, и нерегулярно выполнял предписания врача — исследователя.

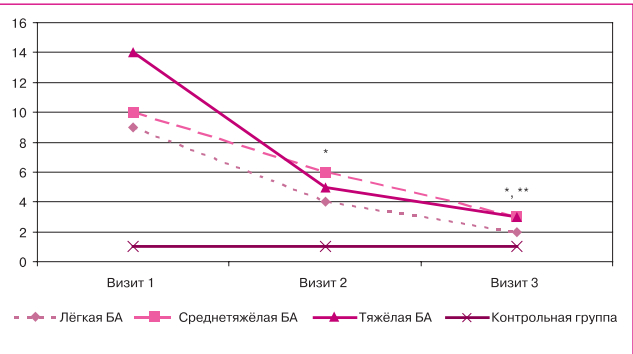
Анализ относительного количества эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой оболочки носа показал, что у больных БА их количество было больше, чем у детей контрольной группы (рис. 2). Однако уже через 12 нед адекватной противовоспалительной терапии уровень эозинофилов в назальном секрете у больных БА, уменьшился относительно исходных значений, но превышал показатели в контрольной группе. К концу исследования (24 нед лечения) относительное количество эозинофилов в назальном секрете у больных БА не отличалось от такового в контрольной группе.

Исходно уровень бронхиальной гиперреактивности был высоким у всех пациентов с БА (средние значения $PC_{20} = 4,34 \pm 0,49$ мг/мл) (рис. 3). Использование адекватной противовоспалительной терапии приводило к снижению уровня реактивности дыхательных путей. Так, по окончании 12 нед лечения у всех пациентов с БА этот показатель достоверно снизился, по сравнению с исходным значением, а к 24 нед терапии — был сопоставим с аналогичным показателем группы контроля.

У всех больных БА при первичном исследовании (Визит 1) выявлено повышенное содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха (рис. 4). Этот факт не противоречит данным литературы, и неоднократно был описан рядом авторов [7, 8, 15]. В то же время установлено, что тяжёлое течение БА сопровождалось более низким уровнем NO в конденсате выдыхаемого воздуха, чем среднетяжёлое и лёгкое. Возможно, это связано с большей обструкцией дыхательных путей при тяжёлой форме заболевания. Использование адекватной противовоспалительной терапии на протяжении 24 нед сопровождалось значительным снижением уровня NO в дыхательном конденсате (рис. 4). Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между

уровнем нитритов в дыхательном конденсате и значением PC_{20} ($r = -0,42$; $p < 0,0001$), что свидетельствует о большей степени бронхиальной гиперреактивности при большем уровне нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха. Таким образом, проведённое исследование показало, что при адекватной противовоспалительной терапии дети с БА могут достичь полного контроля над симптомами заболевания. Концепция динамики клинических симптомов у больных БА на фоне противовоспалительной терапии отражена в исследовании A. Woolcock (2000). Согласно этой концепции различные клинические, функциональные и биологические параметры требуют разного периода времени для восстановления. Клинические симптомы астмы (дневные и ночные симптомы) нормализуются одними из первых, в течение нескольких недель адекватной базисной терапии, в короткие сроки после назначения лечения снижается также и потребность в препаратах скорой помощи, восстанавливаются функциональные показатели. Значительно больше времени требуется для до-

Рис. 2. Динамика относительного количества эозинофилов в назальном секрете в зависимости от продолжительности лечения

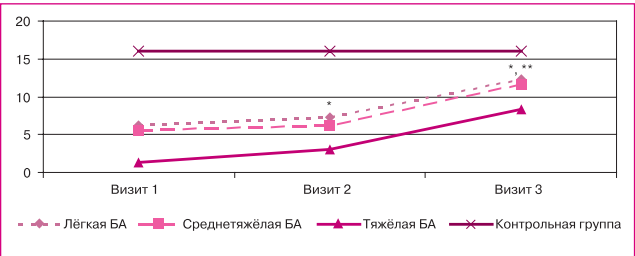


Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями;

** $p = 0,21$ по сравнению со значениями в контрольной группе.

Рис. 3. Динамика уровня бронхиальной гиперреактивности в зависимости от продолжительности лечения

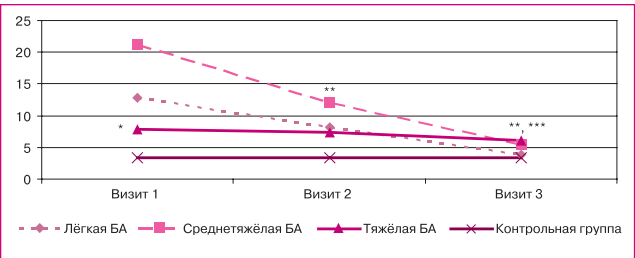


Примечание:

* $p = 0,09$ по сравнению с исходными значениями

** $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями при всех степенях тяжести.

Рис. 4. Динамика уровня NO в дыхательном конденсате в зависимости от продолжительности лечения



Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению со значениями в контрольной группе;

** $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями при лёгкой и среднетяжёлой БА;

*** $p = 0,28$ по сравнению со значениями при лёгкой БА.

стижения снижения гиперреактивности бронхов [16]. В соответствии с результатами проведённого исследования, исчезновение клинических проявлений астмы отмечено уже к концу 12 нед лечения. Однако на фоне отсутствия симптомов болезни и восстановления функциональных показателей у пациентов сохранялись неспецифическая реактивность дыхательных путей, высокий уровень NO в дыхательном конденсате и большое количество эозинофилов в назальном секрете. Это свидетельствует о сохраняющемся воспалении дыхательных путей у больных БА, даже несмотря на проводимое лечение и отсутствие симптомов болезни. В тоже время следует отметить, что у больных лёгкой БА динамика снижения биологических маркёров была более быстрой, что можно объяснить меньшей выраженностью аллергического воспаления дыхательных путей.

К завершению исследования (24 нед лечения), критериев контроля достигли все пациенты с БА, получавшие противовоспалительную терапию, адекватную степени тяжести заболевания. Назначение лечения в адекватном объёме привело к уменьшению частоты дневных и ночных симптомов БА, потребности в использовании β_2 -агонистов короткого действия, увеличению показателей функции внешнего дыхания. Тем не менее, значительное сниже-

ние биологических маркёров аллергического воспаления произошло только через 24 нед лечения. Это свидетельствует о необходимости использования длительной (не менее 24 нед) противовоспалительной терапии, адекватной степени тяжести БА.

Существующие в настоящее время подходы к терапии бронхиальной астмы требуют детальных исследований относительно их влияния не только на клиническую симптоматику, но и на активность аллергического воспаления, одним из патогенетических маркёров которого является NO. Представляется важным исследование активности синтеза NO для патогенетически обоснованного выбора различных подходов к терапии. С другой стороны, исследование динамики синтеза NO позволит получить новые данные о взаимосвязи клинических признаков и воспаления.

Таким образом, исследование биологических маркёров аллергического воспаления дыхательных путей с целью разработки вспомогательных критериев достижения контроля у пациентов с бронхиальной астмой, являются одним из приоритетных направлений современной науки. Биологические маркёры могут быть использованы не только для оценки активности воспаления дыхательных путей, но и в качестве параметров эффективности терапии бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М., 2002. — 160 с.
2. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. // Бюл. экспер. биол. и медицины. — 2003. — № 4. — С. 433–440.
3. Черняк А.В. Гиперреактивность дыхательных путей при астме: механизмы развития и влияние терапии // Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 5, № 23. — С. 1–8.
4. Деев И.А., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Гиперреактивность дыхательных путей при БА: основы патогенеза // Бюллетень сиб. медицины. — 2004. — № 4. — С. 65–74.
5. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Жестков А.В. и др. Базисная терапия тяжёлой бронхиальной астмы. Данные национального исследования НАБАТ // Пульмонология. — 2004. — № 6. — С. 32–37.
6. Гавалов С.М. // Синдром гиперреактивности бронхов и его клинические разновидности // Консилиум. — 1999. — № 1. — С. 3–11.
7. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И. Биологические маркёры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей // Рос. аллергол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 32–37.
8. Рывкин А.И., Андрианова Е.Н. Роль оксида азота и эндотелиальной дисфункции в генезе респираторных нарушений при

- бронхиальной астме у детей // Педиатрия. — 2003. — № 6. — С. 1–5.
9. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2000. — V. 6, № 1. — P. 21–25.
10. Gustafsson L.E. Exhaled nitric oxide as a marker in asthma // Eur. Respir. J. Suppl. — 1998. — V. 26. — P. 49–52.
11. Hunt J., Byrns R.E. Condensed expirate nitrite as a home marker for acute asthma [letter] // Lancet. — 1995. — V. 346. — 1235 p.
12. Texereau J. Role of NO in asthma // Rev. Pneumol. Clin. — 1998. — V. 54, Suppl. 1. — P. 9–10.
13. Zoritch B. Nitric oxide and asthma // Arch. Dis. Child. — 1995. — V. 72. — P. 259–262.
14. Kharitonov S.A., Yates D.H., Chung K.F. et al. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients // J. Eur. Respir. — 1996. — № 9. — 196 p.
15. Петровская Ю.А. Взаимосвязь синтеза оксида азота с некоторыми количественными показателями атопического воспаления в семьях детей, больных бронхиальной астмой / Петровская Ю.А., Петровский Ф.И., Кулманакова И.М., Огородова Л.М. // Бюл. экспер. биол. и медицины. — 2000. — Т. 129, Прил. № 1. — С. 25–28.
16. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Под ред. А.А. Баранова. — «ГЭОТАР-Медиа». — 2005. — С. 36–81.

А.П. Помогаева¹, О.В. Обидина², М.О. Караваева²¹ Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск² Детская городская больница № 1, Томск

Влияние антибактериальной терапии на клинико-лабораторные показатели детей, больных клещевым боррелиозом

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 224 ДЕТЕЙ С КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ (ОСТРЫЙ ПЕРИОД) В ВОЗРАСТЕ ОТ 1 ГОДА ДО 14 ЛЕТ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ВЫБОР ПРЕПАРАТА ЗАВИСИТ ОТ ФОРМЫ И КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ. БОЛЬНЫМ БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ БОРРЕЛИОЗА ЦЕЛЕСООБРАЗНА ТЕРАПИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ III ПОКОЛЕНИЯ, ЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ — АНТИБИОТИКАМИ ГРУППЫ ПЕНИЦИЛЛИНОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Помогаева Альбина Петровна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой детских
инфекционных болезней
Сибирского государственного
медицинского университета
Адрес: 634050, Томск,
Московский тракт, д. 2,
тел. 8 (3822) 64-78-94
Статья поступила 29.05.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

14

Томская область территориально занимает бассейн среднего течения реки Оби. По природным условиям почти вся её территория потенциально опасна по клещевому боррелиозу (КБ), так как расположена в пределах ареала обитания клеща *Ixodes persulcatus*. Доля детей среди обратившихся на пункты серопрфилактики по факту присасывания клеща составляет 26,35%. Среди заболевших клещевым боррелиозом (по окончательному диагнозу) на долю детей приходится 12,67%. Возбудители клещевого боррелиоза, как и другие патогенные для человека спирохеты, чувствительны к антибиотикам. Успех антибактериальной терапии во многом зависит от своевременной диагностики, правильной оценки периода болезни и её выраженности с учётом органных поражений. Антибиотики показаны в любой стадии заболевания. Выбор препарата, пути введения зависят от возраста больных и степени выраженности патологического процесса. Парентеральное введение целесообразно детям до 7 лет, при обширной эритеме, выраженных лимфаденопатии и общинфекционном синдроме независимо от формы заболевания (эритемная, безэритемная) и признаках ранней диссеминации [1, 2]. Используют бензилпенициллин, цефтриаксон, амоксициллин. Больным старше 8 лет рекомендуют доксициклин в течение 5–7 дней. Наряду с этиотропным лечением необходима патогенетическая терапия.

Цель исследования — определение эффективности терапии цефалоспоринов III поколения и пенициллинами детей с КБ в зависимости от формы болезни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 224 больных клещевым боррелиозом. Диагноз устанавливали на основании данных эпидемиологического анамнеза (указание на факт присасывания или снятия клеща), наличия эритемы в месте присасывания, увеличении регионарных лимфатических узлов. Тяжесть клещевого боррелиоза оценивали по выраженности и длительности общинфекцион-

A.P. Pomogayeva¹, O.V. Obidina², M.O. Karavayeva²¹ Siberian State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Tomsk² First Children's City Hospital, Tomsk

Influence of antibacterial therapy on clinic and laboratory indicators of children, suffering from tick-borne borreliosis

THE ARTICLE DEALS WITH THE RESULTS OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF 224 CHILDREN AGED BETWEEN 1 AND 14 YEARS OLD, SUFFERING FROM TICK-BORNE BORRELIOSIS (ACUTE PERIOD). THE AUTHORS HAVE DEFINED THAT SELECTION OF A MEDICATION IS DEPENDENT ON THE FORM AND CLINICAL SYMPTOMS OF A DISEASE, INDICATORS OF SPECIFIC IMMUNITY AND PERIPHERAL BLOOD. FOR THE PEOPLE, SUFFERING FROM NON-ERYTHEMA FORM OF BORRELIOSIS, IT IS EXPEDIENT TO APPLY THERAPY OF THE 3RD GENERATION CEPHALOSPORINS, WHILE FOR THE PEOPLE, SUFFERING FROM ERYTHEMA FORM OF BORRELIOSIS, IT IS EXPEDIENT TO APPLY ANTIBIOTICS OF THE PENICILLIN GROUP.

KEY WORDS: CHILDREN, TICK-BORNE BORRELIOSIS, TREATMENT.

ных, обще­мозговых, менингеальных и очаговых симптомов поражения нервной системы, других органов и систем, а также по результатам параклинических методов исследования.

Для обнаружения антител к боррелиям использовали нРИФ с корпускулярным антигеном *Borrelia afzelii* штамма Ir21, приготовленным в лаборатории переносчиков инфекций института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН [3]. Исследовали парные сыворотки: первую получали в момент поступления больного в стационар, вторую — через 19–21 день, а также в период реконвалесценции через 1 мес. Диагностическим считали четырёхкратное нарастание титра специфических антител (АТ) в сыворотке крови. Для исключения клещевого энцефалита проводили исследования на антигены вируса клещевого энцефалита и АТ к нему (IgM, IgG) в сыворотке крови. Среди наблюдавшихся за 12-летний период больных клещевым боррелиозом было 87,8% городских и 12,2% сельских жителей. Дети до 3 лет составили 4,1%, 3–7 лет — 51,2%, 7–14 лет — 44,7%. Чаще болели школьники 7–9 лет, преимущественно мальчики (62,15%). Трансмиссивный механизм заражения установлен у 97,5% детей. Факт присасывания клеща не удалось выявить у 2,5% детей.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программного пакета Statistica 5.0. Использовали непараметрические методы (критерии Уилкоксона, Манна–Уитни, дисперсионный анализ Краскала–Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность инкубационного периода варьировала от 1 до 40 дней и более. У 45,43% детей она составляла 6–15 дней. Заболевание часто начиналось с общеинфекционного синдрома (39,3%) в виде слабости и недомогания (59%), головной боли (63,6%). Повышение температуры тела выявлено у 79,5% больных, из них субфебрильная температура тела зарегистрирована у 27%, фебрильная — у 73%. Снижение аппетита имело место у 11,9% детей. Тошнота и рвота (преимущественно однократная) выявлены у 6,2 и 6,65% больных соответственно. Боли в мышцах отмечены в 8,6% случаях, в суставах — в 6,2%. У 15,2% больных наблюдали сонливость. При осмотре у 19,7% больных обнаружена гиперемия зева. Респираторный синдром в виде ринита, чувства першения в горле, малопродуктивного кашля наблюдали у 7% детей, регионарную лимфаденопатию — у 22,8% детей.

Основной симптом заболевания — мигрирующая эритема — выявлена у 44,7% детей. Наши данные отличаются от результатов других исследователей, отмечавших большую частоту эритемных форм клещевого боррелиоза [4–6]. Частая локализация эритемы — околоушная область (61,11% детей) и кожа волосистой части головы (38,89%). Размеры эритемы увеличивались в течение нескольких дней, варьируя от 3 до 20 см в диаметре (3–9 см у 69,7% больных, 10–15 см — у 16,2%, 16–20 см — у 14,1%). В ранние сроки заболевания у 59,6% детей эритема была гомогенной, у 40,4% имела зону просветления в центре (40,4%). Цвет эритемы был ярко-розовый. У 12,9% больных она была горячей на ощупь. Постепенно эритема увеличивалась в размерах, окраска её бледнела, начиная с центра. У 33,3% больных эритема сопровождалась болезненностью, у 20,3% — зудом, у 20,7% — отёком мягких тканей. Регионарные лимфатические узлы увеличивались до 2,5 см, при пальпации отмечалась их умеренная болезненность.

Со стороны центральной нервной системы регистрировали цереб्रोастенический синдром, гипертензионный синдром с изменениями на глазном дне и при эхоэнцефалографии (у 18% детей), поражение лицевого нерва (у 4,37%, в основном после присасывания клеща в околоушную область), очаговые симптомы в форме гиперрефлексии и анизорефлексии (у 1,2%), менингеальный синдром (у 4,9%); менингизм (выраженная головная боль, симптомы Кернига, Брудзинского, ригидность затылочных мышц затылка при неизменённых биохимических и цитологических показателях ликвора) выявлен у 2,9% детей. Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы установлено у 27,9% детей, оно проявлялось изменениями на ЭКГ в виде метаболических нарушений миокарда, снижения возбудимости предсердий, нарушения проводимости.

Поражение опорно-двигательного аппарата проявлялось суставными болями, в основном в коленных суставах (у 6,2% детей), мышечными болями, чаще в икроножных мышцах (у 8,6% детей). Боли носили летучий характер и возникали на $11,3 \pm 1,4$ день болезни (мышечные) и $20,1 \pm 1,9$ день болезни (суставные).

Установлено, что безэритемная форма заболевания чаще сопровождалась катаральным воспалением верхних дыхательных путей, болевым синдромом (миалгии, артралгии), кардиопатией и поражением нервной системы. Продолжительность клинических симптомов при безэритемной форме была в среднем на 4 дня больше, чем при эритемной ($p < 0,001$).

Все дети с клещевым боррелиозом получали антибактериальную терапию в течение 10–14 дней. Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) были назначены 137 (58,1%) больным, пенициллины (бензилпенициллин, амоксициллин, амоксициллин / клавуланат) — 91 (38,7%). Способ введения определялся возрастом, степенью выраженности клинических проявлений и наличием признаков диссеминации. Детям в возрасте до 7 лет с обширными эритемами и/или лимфаденопатией, выраженным общеинфекционным синдромом, признаками диссеминации антибиотик вводили внутримышечно. Дети, получавшие пенициллины, были включены в 1-ю группу, цефалоспорины III поколения — во 2-ю группу. Тяжесть заболевания у детей обеих групп была одинаковой.

Продолжительность заболевания была меньше у больных 1-й группы ($7,4 \pm 1,1$ сут по сравнению с $13,2 \pm 4,5$ сут во 2-й группе). Продолжительность пребывания в стационаре была больше у больных 2-й группы ($p < 0,01$). Болевой синдром (головная боль, мышечные и суставные боли) развивался позже, но сохранялся в течение большего времени у больных, получавших цефалоспорины ($p < 0,01$). Продолжительность недомогания у детей этой группы также была больше ($p < 0,01$). Ринит и фарингит появлялись в среднем на 7 дней раньше у детей 1-й группы. Продолжительность лихорадки и её выраженность были больше у детей 1-й группы ($p < 0,01$). Первичная эритема сохранялась $7,3 \pm 0,7$ сут у больных 2-й группы и $5,8 \pm 0,8$ сут у больных 1-й группы ($p < 0,05$).

При исследовании специфического иммунитета у больных 2-й группы титр антител в нРИФ снижался значительно, чем у детей 1-й группы.

Выбор антибиотиков отразился и на показателях гемограммы. У детей 1-й группы количество лейкоцитов и эозинофилов было меньше, чем у детей 2-й группы ($7,8 \pm 0,8 \times 10^9$ /л против $8,6 \pm 2 \times 10^9$ /л и $4 \pm 1\%$ против $4,6 \pm 0,8\%$ соответственно, $p > 0,05$). Содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови

было выше у пациентов 1-й группы ($5,6 \pm 1,2$ и $50,9 \pm 3,5\%$ по сравнению с $3,5 \pm 1,1$ и $44,9 \pm 2,5\%$ соответственно во 2-й группе). Количество лимфоцитов составило $35,9 \pm 3,6\%$ у больных 1-й группы против $43,3 \pm 2,4\%$ у детей 2-й группы ($p < 0,001$). СОЭ была выше на $5 \pm 0,5$ мм/ч у детей 1-й группы ($p < 0,05$).

Таким образом, при лечении пенициллинами детей с клещевым боррелиозом в периферической крови отмечали длительный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и повышенное СОЭ. При использовании цефалоспоринов III поколения эти изменения были менее выражены. Следовательно, выбор антибактериального препарата у детей должен быть индивидуален с учётом клинических проявлений и формы клещевого боррелиоза, показателей специфического иммунитета и периферической крови в разгар болезни.

Исследование зависимости симптомов клещевого боррелиоза от антибактериальной терапии показало, что тяжесть заболевания (по степени выраженности симптомов) при безэритемной форме клещевого боррелиоза была выше при лечении пенициллинами, а при эритемной форме — при лечении цефалоспорином III поколения ($p < 0,05$). Болевой синдром независимо от формы болезни был выражен сильнее у детей, получавших цефалоспорины ($p < 0,01$). Эритема у детей с клещевым боррелиозом купировалась быстрее при применении

препаратов группы пенициллина. Продолжительность лихорадки и её выраженность были выше у детей, получавших пенициллины, независимо от формы заболевания. Лимфаденит сохранялся в течение большего времени у детей, получавших цефалоспорины. Состав периферической крови и показатели иммунограммы не зависели от клинической формы клещевого боррелиоза и используемого антибиотика. А.С. Оберт и соавт. [7] сообщают об одинаковой эффективности препаратов пенициллинового и тетрациклинового (с учётом возраста) ряда у больных эритемной и безэритемной формами клещевого боррелиоза в острый период. Н.В. Скрипченко и соавт. [8] предлагают этапную последовательную этиотропную терапию, заключающуюся в раннем назначении цефалоспоринов III поколения с последующим использованием пролонгированных пенициллинов. Возможно, различия в терапии обусловлены разными видами боррелий в Сибири и на северо-западе РФ.

Таким образом, выбор антибактериального препарата для лечения клещевого боррелиоза у детей зависит от формы, клинических симптомов болезни, показателей специфического иммунитета и периферической крови. Больным безэритемной формой клещевого боррелиоза целесообразна терапия цефалоспорином III поколения, больным эритемной формой — антибиотиками группы пенициллинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов С.С., Усков А.Н., Крумгольц В.Ф. Болезнь Лайма (иксодовые клещевые боррелиозы) — СПб., 1998. — 18 с.
2. Субботин А.В., Попонникова Т.В. Поражение нервной системы в остром периоде системного клещевого боррелиоза у детей (диагностика и лечение): Метод. рекомендации. — Кемерово, 1999. — 20 с.
3. Горелова Н.Б. Музей боррелий Российского Центра по боррелиозам / Н.Б. Горелова. Пробл. клещевых боррелиозов. — М.: Медицина, 1993. — С. 31–44.
4. Павелкина В.Ф., Амлеева Н. П., Алферина Е.Н. и др. Болезнь Лайма в Мордовии // Матер. 6-го Рос. съезда врачей-инфекционистов. — СПб., 2003. — 290 с.
5. Суздальцев А.А., Рощупкин В.И., Вехова Е.В. и др. Клиника и диагностика иксодового клещевого боррелиоза в Самарской об-

ласти // Матер. 6-го Рос. съезда врачей-инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 371–372.

6. Курдина М.И., Ананьева Л.П., Макаренко Л.А. Клинико-иммунологические аспекты течения ранней стадии болезни Лайма // Материалы 6-го Рос. съезда врачей-инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 197–198.

7. Оберт А.С., Егорова Т.В., Новиков А.И. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы и схожие с ними эритемы у детей. — Барнаул; Омск, 2000. — 100 с.

8. Иксодовый клещевой боррелиоз у детей (патогенез, клиника, лечение, прогноз, профилактика): Пособие для врачей // Под ред. д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. — СПб., 2004. — 28 с.

Новости Союза педиатров России

28 сентября 2006 года в Риме (Италия) состоялось заседание Генеральной ассамблеи Союза национальных педиатрических обществ Европы (UNEPSA). В работе Ассамблеи приняли участие представители национальных педиатрических ассоциаций 23 стран Европы.

На заседании президентом Союза национальных педиатрических обществ Европы (UNEPSA) профессором Armido Rubino была представлена новая редакция Конституции UNEPSA, которая была рассмотрена, одобрена и единогласно принята.

В ходе работы Ассамблеи прошло также обсуждение, и были приняты к реализации в национальных педиатрических обществах стран Европы международные программы по проблемам подростковой медицины, неонатологии, фармакологии в педиатрии.

В рамках работы Генеральной ассамблеи состоялись выборы постоянного комитета UNEPSA. Единогласно были утверждены следующие кандидаты:

Президент: Armido Rubino (Италия).

Вице-президенты: Eva Olah (Венгрия), Daniele Sommelet (Франция).

Генеральный секретарь: David Branski (Израиль).

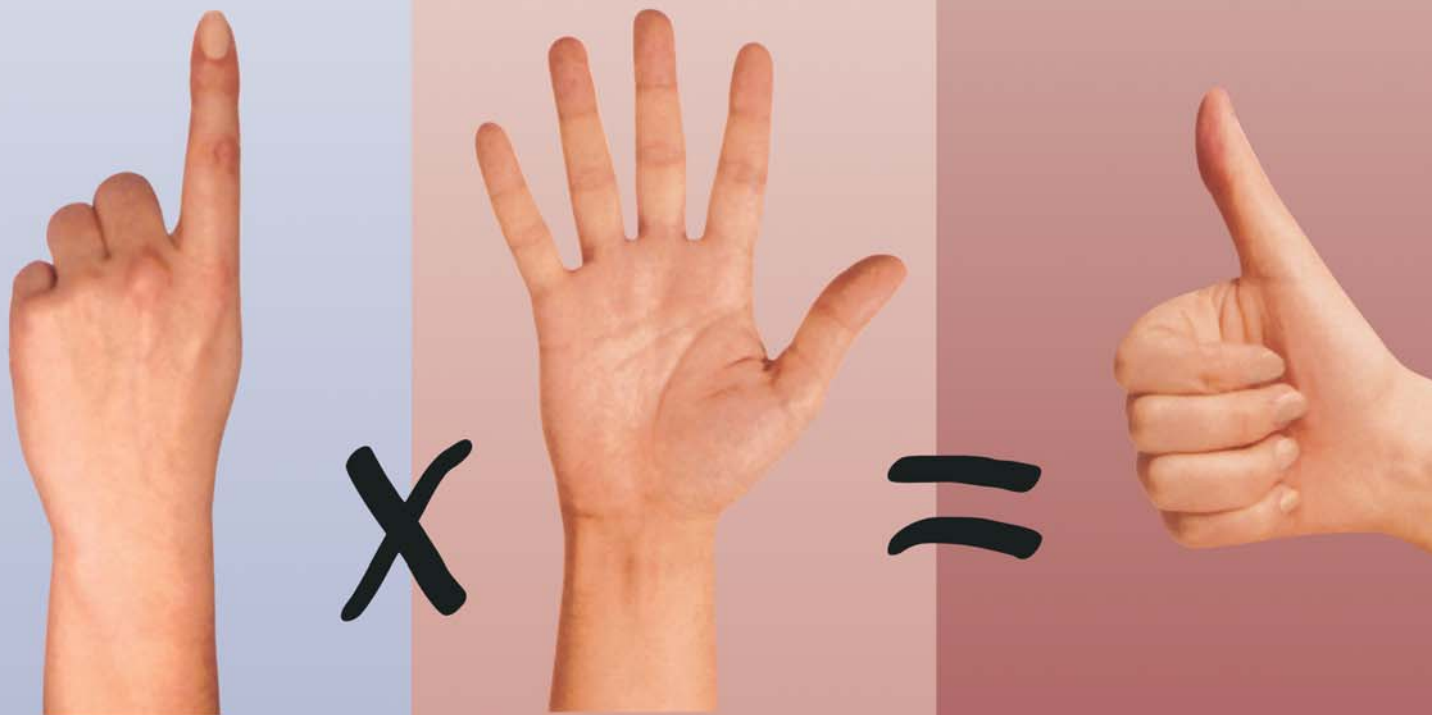
Члены комитета: Borch K. (Дания), G. Gaedicke (Германия), Grguric G. (Хорватия), Namazova L.S. (Россия), Ormisson A. (Эстония).

Следующее заседание UNEPSA состоится в рамках работы Международного конгресса педиатров, который будет проходить в 2007 г. в Афинах, Греция. Дополнительную информацию о работе Конгресса можно получить на сайте Конгресса www.icp2007.gr.

ЦЕДЕКС®

цефтибутен

Пролонгированный пероральный цефалоспориновый антибиотик III поколения



5 дней

Краткая информация о препарате Цедекс® (цефтибутен). Пролонгированный пероральный цефалоспорин III поколения. Внимание! Полную информацию о препарате Цедекс смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: капсулы 400 мг; порошок для приготовления суспензии 36 мг/мл для приема внутрь. **Показания:** лечение инфекций верхних дыхательных путей у взрослых и детей, инфекций нижних дыхательных путей у взрослых, инфекций мочевых путей у взрослых и детей, лечение энтерита и гастроэнтерита, вызванных *Salmonella*, *Shigella* и *E. coli*, у детей. **Противопоказания:** аллергия на цефалоспорины или любой компонент препарата. Возраст до 6 месяцев. **С осторожностью** применять у пациентов с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом в анамнезе. Исключительно осторожно применять больным с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины. **Терапию** у взрослых рекомендовано проводить в дозе 400 мг/сут (при внебольничной пневмонии может применяться 200 мг x 2 р/сут), при нарушении функции почек требуется коррекция дозировки и частоты приема препарата в соответствии со снижением клиренса креатинина; у детей рекомендованная доза составляет 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут), кратность приема определяется заболеванием. Детям с массой тела более 45 кг или в возрасте более 10 лет может быть назначена рекомендованная доза для взрослых. Суспензию Цедекса можно принимать за 1-2 ч до или после еды. Инструкцию по приготовлению суспензии смотри в инструкции по медицинскому применению. **Побочные явления:** большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящи и отмечаются редко или очень редко – желудочно-кишечные расстройства, в т.ч. тошнота и рвота (3%), головная боль. Редко: диспепсия, гастрит, боль в животе, головокружение и сывороточная болезнь. Очень редко: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диареей, судороги. Очень редкие лабораторные нарушения: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови. Нежелательные явления, свойственные всем цефалоспорином – суперинфекция, аллергические реакции, выраженные диарея и колит, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения, дисфункция почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия и внутреннее кровотечение, повышение уровня билирубина в плазме крови, положительная проба Кумбса, глюкозурия, кетонурия, панцитопения, нейтропения и агранулоцитоз. Примерно у 5% больных с аллергией на пенициллин наблюдается перекрестная реактивность на цефалоспорины.

 Шеринг-Плау Централ Ист АГ

Адрес: 119048, Москва,
ул. Усачева, 33, стр.1
Тел. (495) 916 71 00

Для медицинских специалистов

SP-PR-CED-02-11/06

А.С. Колбин

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Факторы риска развития диссеминированных форм инвазивного кандидоза у детей с ожогами

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ — ВЫЯВИТЬ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДЕМИИ У ДЕТЕЙ С ОЖОГАМИ. ПРОВЕДЕНО АНАЛИТИЧЕСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ПОКАЗАНО, ЧТО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДЕМИИ У ДЕТЕЙ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ (ОЖОГ III–IV СТЕПЕНИ) БЫЛИ: ПЛОЩАДЬ ГЛУБОКОГО ОЖОГА БОЛЕЕ 40% (OR БЕЗГРАНИЧНЫЙ, $P = 0,008$); ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ ИЗ ГРУППЫ КАРБАПЕНЕМОВ (OR 0,16 С 95% ДИ 0,08–0,36, $P = 0,023$); ГЛИКОПЕПТИДОВ (OR 0,13 С 95% ДИ 0,05–0,33, $P = 0,008$); КОЛОНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ *CANDIDA SPP.* (OR 0,14 С 95% ДИ 0,06–0,32, $P = 0,011$). У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЧИСЛЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДЕМИИ НЕОБХОДИМО ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ СИСТЕМНЫМИ АНТИМИКОТИКАМИ, ТАКИМИ КАК ЛИПИДАССОЦИИРОВАННЫЕ ФОРМЫ АМФОТЕРИЦИНА В И ФЛУКОНАЗОЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ОЖОГИ, ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ, ФАКТОРЫ РИСКА.

18

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и последипломной подготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 735-49-81
Статья поступила 15.01.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

Генерализованные формы инвазивных микозов у детей с проявлениями вторичного иммунодефицита — одна из основных причин летальности [1]. Выявление статистически значимых факторов риска является одним из основных путей к разработке эффективных мероприятий к предупреждению и лечению инвазивных микозов. К основным факторам риска развития инвазивного кандидоза у пациентов с обширной термической травмой относят: площадь поражения тела, распространённость поверхностной колонизации, использование антибиотиков, катетеризацию магистральных кровеносных сосудов, парентеральное питание и искусственную вентиляцию лёгких. В то же время, остается не решённой проблема выявления самостоятельного значения каждого из перечисленных факторов в развитии генерализованных форм инвазивного кандидоза.

Главная цель настоящего исследования — определить статистически значимые факторы риска развития диссеминированных форм инвазивного кандидоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с сентября 2003 г. по декабрь 2004 г. проспективно обследовано 10 больных с термической травмой. Ретроспективно проанализированы истории болезни 38 детей с термическими поражениями, которые лечились в ожоговом центре детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в период с 1995 по 2002 гг.

В группе проспективного исследования ($n = 10$) возраст больных составил от 3 до 18 лет ($Me\ 7$). Большинство пациентов были мальчики — 7 (70%). Длительность пребывания в отделении реанимации составила от 7 до 90 дней

A.S. Kolbin

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Risk factors for development of disseminated forms of intrusive candidiasis among children, suffering from burns

THE AIM OF THE STUDY IS TO IDENTIFY THE SIGNIFICANT FACTORS FOR THE RISK OF CANDIDEMIA DEVELOPMENT AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM BURNS. THE AUTHORS HAVE CONDUCTED AN ANALYTICAL RETROSPECTIVE CONTROLLING STUDY. IT SHOWS THAT STATISTICALLY SIGNIFICANT FACTORS THE RISK OF CANDIDEMIA DEVELOPMENT AMONG CHILDREN WITH MAJOR HEAT INJURY (BURNS OF III–IV DEGREE) WERE THE AREA OF THE FULL-THICKNESS BURN OVER 40% (OR BOUNDLESS, $P = 0,008$); USE OF CARBAPENEM-CLASS ANTIBIOTICS (OR 0,16 WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL 0,08–0,36, $P = 0,023$); GLYCOPEPTIDS (OR 0,13 WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL 0,05–0,33, $P = 0,008$); MUCOSA COLONIZATION OF THE UPPER RESPIRATORY TRACTS WITH *CANDIDA SPP.* (OR 0,14 WITH 95% CONFIDENCE INTERVAL 0,06–0,32, $P = 0,011$). AMONG PATIENTS WITH THE ABOVE-LISTED FACTORS FOR THE RISK OF CANDIDEMIA DEVELOPMENT IT IS NECESSARY TO CONDUCT PROPHYLAXIS BY SYSTEMIC ANTIMICOTICS, SUCH AS: LIPID-ASSOCIATED FORMS OF AMPHOTERICIN B AND FLUCONASOL.

KEY WORDS: CHILDREN, BURNS, INTRUSIVE CANDIDIASIS, RISK FACTORS.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатели	Проспективная группа (n = 10)	Ретроспективная группа (n = 38)	Значение p
Возраст, лет	10 ± 8	8 ± 7	> 0,05
Пол, мальчики (%)	7 (70)	27 (71)	> 0,05
Длительность пребывания на отделении, дни (Me)	7–90 (24)	5–264 (30)	> 0,05
III–IV степень ожога, пациенты (%)	10 (100)	38 (100)	> 0,05
Площадь поверхностного ожога, % (Me)	40–70 (45)	30–95 (50)	> 0,05
Площадь глубокого ожога, % (Me)	40–75 (50)	20–90 (40)	> 0,05

(Me 24 дней). В группе ретроспективного исследования возраст больных составил от 11 мес до 15 лет (Me 8). Большинство пациентов были мальчики — 27 (71%). Длительность лечения в отделении реанимации от 5 до 264 дней (Me 30 дней). В обеих группах дети имели ожоги III и IV степени тяжести. Как видно из представленных в табл. 1 данных, не выявлено статистически значимой разницы в демографических параметрах и основных нозологических формах между проспективной и ретроспективной группами ($p > 0,05$). Это позволило нам в некоторых фрагментах исследования использовать общие результаты, либо проводить их сопоставление.

Для постановки диагноза инвазивного кандидоза были использованы клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммуносупрессированных больных [2]. Согласно данной классификации, выделяли диссеминированные формы инвазивного кандидоза. Клиническим критерием явилась персистирующая, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия лихорадка более 96 ч. Микробиологическими критериями являлись: положительные результаты цитологического исследования или прямой микроскопии с обнаружением элементов дрожжей в крови; выделение *Candida spp.* при посевах крови. Под фунгемией понималось состояние, при котором в крови имелось наличие *Candida spp.* с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем. Инфекцию глубоких тканей диагностировали в случае, если при гисто- или цитопатологическом исследовании были обнаружены грибки *Candida spp.* в биоптатах или аспиратах.

Для определения статистической значимости факторов риска в развитии инвазивных микозов применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношения шансов (odds ratio — OR) [3–5]. OR — отношение шансов событий в одной группе к другой; доверительный интервал (ДИ) — диапазон колебания истин-

ных значений: 95% доверительный интервал означал, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежали в пределах рассчитанного интервала; критерий p : соответствовал вероятности того, что наблюдаемые различия носили случайный характер. Было решено считать их истинными, если этот показатель был 1 на 20 (0,05). При $p < 0,05$ результаты исследования называли статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В объединённой группе детей с обширной термической травмой в 100% случаев инвазивных микозов был диагностирован инвазивный кандидоз. По данным проспективного и ретроспективного анализа частота инвазивного кандидоза у детей с обширной термической травмой составила 40% (4 больных) и 26% (10 больных) соответственно. Различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Наиболее частым возбудителем инвазивного кандидоза была *Candida albicans*. Характеристика различных форм инвазивного кандидоза представлена в табл. 2. Как видно из представленных в табл. 2 данных, при проспективном и ретроспективном исследованиях был диагностирован диссеминированный (кандидемия) и локализованный инвазивный кандидоз (инфекция мочевыводящих путей). Различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Были выделены клинические факторы риска развития кандидемии. Статистически значимыми факторами риска развития кандидемии были: площадь глубокого ожога более 40% (OR безграничный, $p = 0,008$); использование антибиотиков группы карбапенемов (OR 0,16 с 95% ДИ 0,08–0,36, $p = 0,023$) и гликопептидов (OR 0,13 с 95% ДИ 0,05–0,33, $p = 0,008$) (табл. 3). Необходимо отметить, что из группы аминогликозидных антибиотиков чаще использовали гентамицин и амикацин; цефалоспоринов — цефазолин; аминопенициллинов — ампициллин; гликопептидов — ванкомицин; карбапенемов — имипенем + циластатин; фторхинолонов — ципрофлоксацин. Так же, статистически значимым фактором риска развития кан-

Таблица 2. Характеристика инвазивного кандидоза у обследованных больных

Инвазивный микоз	Проспективная группа (n = 4)	Ретроспективная группа (n = 10)	Значение p
Диссеминированный инвазивный кандидоз (кандидемия)	2 (50)	6 (60)	> 0,05
Локализованный инвазивный кандидоз (инфекции мочевыводящих путей)	2 (50)	4 (40)	
Всего	4 (100)	10 (100)	> 0,05

Примечание: в скобках — проценты.

Таблица 3. Факторы риска развития кандидемии у детей с термической травмой

Факторы	Показатели	Число пациентов (n = 48)	Частота инфекции, % (n)	OR (95% доверительный интервал)	Значение p
Клинические					
площадь поверхностного ожога, %	< 50 > 50	14 34	14,28 (2) 17,64 (6)	1,29 (0,60–2,76)	> 0,05
площадь глубокого ожога, %	< 40 > 40	8 40	0 (0) 20 (8)	БГ	= 0,008
длительность пребывания в отделении, сут	< 30 > 30	14 34	7,14 (1) 20,58 (7)	3,37 (1,36–8,34)	> 0,05
длительность эндотрахеальной интубации, сут	< 10 > 10	10 38	20 (2) 15,78 (6)	1,33 (0,64–2,76)	> 0,05
длительность парентерального питания, сут	< 20 > 20	15 33	26,6 (4) 12,12 (4)	2,63 (1,24–5,54)	> 0,05
Антибиотики					
аминопенициллин + аминогликозид	да нет	30 18	3,33 (1) 38,88 (7)	19,82 (5,86–66,98)	< 0,001
цефалоспорины III + аминогликозид	да нет	28 20	7,14 (2) 30 (6)	5,69 (2,36–13,72)	= 0,027
карбапенем	да нет	10 38	40 (4) 10,53 (4)	0,16 (0,08–0,36)	= 0,023
ванкомицин	да нет	18 30	33,33 (6) 6,66 (2)	0,13 (0,05–0,33)	= 0,008
ципрофлоксацин	да нет	16 32	6,25 (1) 21,87 (7)	4,16 (1,6–10,83)	> 0,05
Локализация колонизации слизистых оболочек и кожи <i>Candida spp.</i>					
верхние дыхательные пути	да нет	13 35	38,46 (5) 8,57 (3)	0,14 (0,06–0,32)	= 0,011
ожоговая поверхность	да нет	12 36	25 (3) 13,88 (5)	2,23 (1,06–4,66)	> 0,05
кишечник	да нет	40 8	15 (6) 25 (2)	1,88 (0,92–3,85)	> 0,05
мочевыводящие пути	да нет	5 43	20 (1) 16,28 (7)	1,31 (0,63–2,71)	> 0,05

Примечание:

БГ-безграничный.

дидемии была колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей (OR 0,14 с 95% ДИ 0,06–0,32, $p = 0,011$). Не выявлено статистически значимой разницы между частотой развития кандидемии и: площадью поверхностного ожога, длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии, продолжительностью эндотрахеальной интубации и парентерального питания ($p > 0,05$). Также не отмечено статистически значимой разницы в частоте развития кандидемии при использовании у пациентов следующих антибактериальных средств: аминогликозидных, цефалоспориновых и аминопенициллиновых антибиотиков; фторхинолонов ($p > 0,05$). Колонизация слизистых оболочек ЖКТ и мочевыводящих путей не были статистически значимы в развитии доказанного инвазивного кандидоза.

Таким образом, статистически значимыми факторами риска развития кандидемии у детей с обширной термической травмой были площадь глубокого ожога более 40%, использование антибиотиков из группы карбапенемов и гликопептидов, колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей *Candida spp.*

В настоящем исследовании показано, что одним из статистически значимых факторов риска развития кандидемии была площадь глубокого ожога. Действительно, значи-

мость площади поражения у пациентов с термическими травмами в развитии инфекции была продемонстрирована в начале 1980-х годов. Авторами была показана зависимость от площади поражения поверхности тела и выраженности иммуносупрессии [6]. Угнетение активности иммунитета находится в прямой зависимости от размеров ожоговой травмы. При этом наблюдается изменение популяции лимфоцитов, понижение опсонической активности, угнетение нейтрофильного хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидной способности [7].

Основную опасность при ожогах представляет раневая инфекция [8]. Ранее проведенные исследования показали связь между инфицированием ожоговой раны и развитием генерализованной бактериальной инфекции у пациентов с термической травмой [9–11]. В тоже время, подобных данных, доказывающих связь с инвазивным кандидозом, проведено не было. Не было это подтверждено и настоящим исследованием.

Некоторые авторы высказывают мнение, что фактором риска развития кандидемии является распространённость поверхностной колонизации, то есть количество нестерильных биосубстратов (кожа, слизистые оболочки полости рта, кал, мокрота), из которых высеваются *Candida spp.* Так, в одном исследовании было показано,

что у ожоговых пациентов с высевом *Candida spp.* из одного нестерильного биосубстрата, частота кандидемии была 0%; из двух мест — уже 22,2%; из трёх и более — 34,4% [12].

Неправильное применение антибиотиков может быть одной из причин возникновения инвазивного кандидоза. J.W. Alexander (1971) наблюдал увеличение частоты выделения *Candida spp.* при посевах ран и мочи у пациентов с термическим поражением, получавших пенициллины [13]. В одном из недавних исследований авторы показали, что эффект некоторых антибиотиков как, например, имипенема, ванкомицина или аминогликозидов становится значимым, только если они используются более 72 сут [14]. Нами также показано, что применение карбапенема и ванкомицина является статистически значимым фактором риска кандидемии.

Одним из факторов риска развития инвазивного кандидоза является нарушение хирургической тактики ведения больного с ожогом. Ретроспективный многофакторный анализ у 88 пациентов с площадью ожога более 40% показал, что частота кандидемии выше у тех больных, где пересадка аутоотрансплантата была проведена позднее чем через 1 мес [14].

Такие факторы риска инвазивного кандидоза как катетеризация мочевого пузыря, полное парентеральное питание, искусственная вентиляция лёгких, предшествующая

бактериемия и назогастральный зонд не имеют самостоятельного значения и «работают» только в комбинациях [15]. Обращает на себя внимание и то, что к этой же группе риска относят терапию кортикостероидами, выраженный мукозит и гиповолемический шок [16, 17].

ВЫВОДЫ

- ♦ Частота развития кандидемии у детей с обширной термической травмой составляет, в среднем, 16,7%.
- ♦ Статистически значимыми факторами риска развития кандидемии у детей с обширной термической травмой (ожог III–IV степени) являются площадь глубокого ожога более 40%, а также использование антибиотиков из группы карбапенемов и гликопептидов, колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей *Candida spp.*
- ♦ У пациентов с перечисленными факторами риска развития кандидемии необходимо проведение профилактики системными антимикотиками.
- ♦ К препаратам выбора относят флуконазол или амфотерицин В (прежде всего, его липидассоциированные формы, такие как липидный комплекс амфотерицина В).
- ♦ Для проведения профилактики инвазивного кандидоза флуконазол рекомендуется использовать в дозе 6 мг/кг в сут, а амфотерицин В — 0,8–1,0 мг/кг в сут, липидный комплекс амфотерицина В — 5 мг/кг в сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ryan C.M., Schoenfeld D.A., Thorpe W.P. et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries // N. Engl. J. Med. — 1998. — V. 338. — P. 362–366.
2. Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. CID. — 2002. — V. 34 (1 January). — P. 7–14.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
4. Bland M., Altman D.G. Statistics Notes: The odds ratio // B.M.J. — 2000. — V. 320. — 1468 p.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
6. Pruitt D., McManus A. Opportunistic infection in severely burned patients // Am. J. Med. — 1984. — V. 76 (3A). — P. 146–154.
7. Pruitt D. Burns and soft tissues. In book: Infection and the surgical patient. Ed. by Polk H. Churchill Livingstone. — 1982. — V. 4. — P. 113–131.
8. Giannola L.I., De Caro V., Adragna E. et al. A New Delivery System Of Antibiotics In The Treatment Of Burn Wounds Annals of Burns and Fire Disasters. — 1999. — V. XII, № 1.
9. Крутиков М.Г. Проблемы инфекции у обожжённых // Комбустиология. — Т. 10. — 2002.
10. Sepetjian M., Bansillon V.G., Escoffier J.P. The bacteriologic evolution of burns and its effect on profilaxis // LION Med. — 1974. — V. 231, № 9. — P. 821–830.
11. Pruitt D.A., McManus A.T., Kim S.H. et al. Burn Wound Infections: Current Status World J. Surg. — 1998. — V. 22. — P. 135–145.
12. Sheridan R.L., Weber J.M., Budkevich L.G. et al. Candidemia in the pediatric patient with burns // J. Burn Care Rehabil. — 1995. — V. 16, № 4. — P. 440–443.
13. Alexander J.W. Control of infection following burn injury // Arch. Surg. — 1971. — V. 103. — 435 p.
14. Cochran A., Morris S.E., Edelman L.S. et al. Systemic Candida infection in burn patients: a case-control study of management patterns and outcomes // Surg. Infect (Larchmt). — 2002. — V. 3, № 4. — P. 367–374.
15. Munoz P., Burillo A., Bouza E. Criteria Used When Initiating Antifungal Therapy Against *Candida spp.* in the Intensive Care Unit. International J. of Antimicrobial Agents. — 2000. — V. 15. — P. 83–90.
16. Calandra T., Bille J., Schneider R. et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients // Lancet. — 1989. — V. 2, (8677). — P. 1437–1440.
17. Nolla J. Candidiasis in the intensive care unit. In: Castel A., Tort-Martorell E.Q., Jr, editors. Infections in the Critically 111 Patient, 1st edn. — Barcelona: Springer Iberica; 1997. — P. 106–118.

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Иммунофармакотерпия детей с аллергическими болезнями

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПОСВЯЩЁН ОПЫТУ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ У ДЕТЕЙ. ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ АВТОРАМИ СТАТЬИ ОБОСНОВЫВАЕТСЯ С ОДНОЙ СТОРОНЫ ЧАСТЫМИ ИНТЕРКУРРЕНТНЫМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СВЯЗАННЫМИ С НИМИ ОБОСТРЕНИЯМИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, С ДРУГОЙ СТОРОНЫ — НАЛИЧИЕМ У ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ СПОСОБНОСТИ ИЗМЕНЯТЬ АКТИВНОСТЬ Т ЛИМФОЦИТОВ И ТОРМОЗИТЬ ПРОДУКЦИЮ IgE, ПОВЫШАЯ ТЕМ САМЫМ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ.

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

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна,
кандидат медицинских наук,
докторант аллергологического
отделения Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-77
Статья поступила 14.04.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

22

Профилактика интеркуррентных острых респираторных инфекций, как одного из важнейших факторов в развитии аллергии, является актуальным вопросом детской аллергологии. Среди больных аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и дермореспираторным синдромом детей значительную группу составляют больные, склонные к возникновению частых острых респираторных заболеваний [1].

Проведённое клиническое обследование 225 детей с аллергической патологией показало, что у 65% пациентов с бронхиальной астмой первый приступ затруднённого дыхания возник на фоне ОРВИ, последующие приступы более чем у 50% детей были связаны с интеркуррентными ОРВИ. Обострение бронхиальной астмы при присоединении острой респираторной вирусной инфекции происходило в 88%, атопического дерматита — в 36% случаев. Большинство детей с аллергической патологией можно отнести к группе часто болеющих детей, при этом на фоне ОРВИ, как правило, происходит обострение основного заболевания. При проведении вирусологического исследования смывов из носоглотки у детей с бронхиальной астмой и дермореспираторным синдромом, антигены вируса гриппа и РС-вируса выявлялись в 2,5 раза чаще, чем у здоровых детей [2].

Кроме того, при иммунологическом обследовании больных с аллергией и частыми респираторными инфекциями, обнаруживаются признаки функциональной недостаточности иммунной системы. Они проявляются недостаточностью IgG в сыворотке крови, сывороточного и секреторного IgA-фактора специфической защиты слизистых оболочек, нарушениями дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Наслоение интеркуррентных ОРВИ у детей с аллергическими болезнями приводит к гиперпродукции IgE, увеличению продукции интерлейкинов (ИЛ) ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 8, $TNF\alpha$, недостаточности sIL 2R, интерферона (ИФН) γ в периферической крови, что указывает на наличие нарушений в системе иммунной регуляции [2].

В свою очередь у детей, часто болеющих ОРВИ, особенности иммунитета сходны с особенностями у больных с аллергическими заболеваниями [3]. Н.А. Ко-

V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin

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

Immuno-pharmacotherapy of children with allergic diseases

THE LITERATURE OVERVIEW IS DEDICATED TO THE APPLICATION EXPERIENCE OF IMMUNE RESPONSE MODIFIERS OF VARIOUS CLASSES IN TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES AMONG CHILDREN. THE AUTHORS OF THE ARTICLE JUSTIFY THE PRESCRIPTION OF IMMUNE RESPONSE MODIFIERS BY FREQUENT INTERCURRENT ACUTE RESPIRATORY DISEASES AND COMPLICATIONS OF ALLERGIC PATHOLOGY CONNECTED THEREWITH ON ONE HAND AND BY THE CAPABILITY OF IMMUNE RESPONSE MODIFIERS TO CHANGE THE ACTIVITY OF T-LYMPHOCYTES AND INHIBIT THE REPRODUCTION OF IgE, THUS, INCREASING THE EFFECTIVENESS OF THERAPY IN TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES AMONG CHILDREN ON THE OTHER HAND.

KEY WORDS: CHILDREN, ALLERGIC DISEASES, RESPIRATORY INFECTIONS, IMMUNITY, PREVENTION, TREATMENT, VACCINES, IMMUNE RESPONSE MODIFIERS.

ровина и соавт., выделяя эндогенные и экзогенные причины частых респираторных заболеваний у детей, к факторам риска частых респираторных инфекций относят аллергию и наследственную предрасположенность к неадекватной иммунной реакции, когда иммунный ответ идет чаще по Th-2-типу: недостаточно выделяется $INF\gamma$ и ИЛ 2, усилен синтез IgE и снижен IgG-антителы, что способствует формированию более кратковременной иммунной защиты и, как следствие, большей респираторной заболеваемости у детей с атопией [4]. Более половины детей, часто болеющих ОРВИ, имеют в анамнезе различные кожные и респираторные проявления аллергии [5]. Первая в России научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика», принятая в Москве в 2002 г., даёт рекомендации по современным подходам к диагностике, лечению и профилактике частых ОРЗ у детей [6]. Однако методы профилактики вирусной и бактериальной инфекции у детей с аллергической патологией до сих пор остаются противоречивыми. В связи с этим возникает необходимость в определении тактики проведения терапевтических и профилактических мер, направленных на предупреждение респираторной инфекции у детей с аллергией.

В тоже время известно, что с иммунологических позиций существенной причиной аллергического процесса является повышенная и преобладающая активность Th2-клеток. Отсюда, становится очевидным, что одним из направлений терапии должно являться применение препаратов, способствующих восстановлению баланса Th1- и Th2- иммунного ответа, то есть иммуномодуляторов. Традиционно терапия аллергических болезней связана в основном с проведением противовоспалительной терапии, направленной на подавление аллергического воспаления в органе-мишени: при бронхиальной астме — это слизистые оболочки бронхов, при аллергическом рините — это слизистые оболочки носа и придаточных пазух носа, при атопическом дерматите — это кожа. Однако наблюдения показывают, что одно проведение противовоспалительной терапии не во всех случаях является достаточным, поскольку медикаментозная терапия с применением топических глюкокортикостероидов и других противовоспалительных неспецифических средств, в частности кромонов, а также антигистаминных средств, эффективна лишь во время приёма самих препаратов и непродолжительное время после их отмены. В связи с этим, наиболее перспективным в лечении аллергических болезней являются методы лечения, которые способствовали бы устранению нарушений в системе Th1- и Th2-иммунного ответа в пользу активации Th1. Доказано, что этим свойством обладает аллергенспецифическая иммунотерапия и в принципе после её окончания отмечается достижение длительной клинической ремиссии и облегчение течения болезни [7, 8]. Вторым направлением терапии аллергических болезней является применение методов иммунофармакотерапии.

Р.М. Хаитов и Б.В. Пинегин считают, что при аллергических заболеваниях использование иммуномодуляторов является целесообразным в тех случаях, когда эти заболевания осложнены какими-либо проявлениями вторичной иммунологической недостаточности [9]. Например, атопический дерматит с пиодермией, бронхиальная астма с явлениями хронического гнойно-обструктивного бронхита, рецидивирующей герпетической или цитомегаловирусной инфекции и других. Как видно из приведённых примеров, в этих случаях эффект иммуномодуляторов направлен на ликвидацию у больного с аллергическим процессом ин-

фекционного очага. В ряде случаев это может существенно улучшить клиническую картину основного заболевания. Например, применение иммуномодулирующей терапии у больных с бронхиальной астмой может удлинить продолжительность ремиссии до 1 года.

Балаболкин И.И. и соавт. факторами, определяющими целесообразность применения иммуномодуляторов при аллергических заболеваниях у детей, считают [10]:

1. Выявление у больных аллергическими болезнями детей рецидивирующей бактериальной инфекции и очагов хронической инфекции.
2. Наклонность к развитию частых острых респираторно-вирусных инфекций.
3. Снижение активности Th1 иммунного ответа.
4. Снижение неспецифической резистентности организма.

В настоящее время иммунофармакотерапия является вспомогательной в комплексном лечении аллергической патологии, тем не менее, иммуномодулирующие средства нашли сегодня свою нишу в терапии аллергических болезней у детей.

Имуноглобулины рассматриваются в настоящее время как одни из основных эффектов и иммуномодуляторов иммунной системы. Применение противоаллергического иммуноглобулина у детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, полинозами способствует уменьшению аллергических симптомов, а у некоторых детей — и ремиссии болезни [7]. Сходные результаты были получены при применении противоаллергического иммуноглобулина человека. Достижимый при назначении иммуноглобулинов терапевтический эффект у детей с аллергическими заболеваниями в значительной мере связан с наличием в препарате иммуноглобулинов класса G. Противоаллергический иммуноглобулин применяется в период ремиссии с целью профилактики рецидивов аллергических заболеваний. Детям до 3 лет и при лёгких заболеваниях вводится по 1,0 мл, после 3 лет и при среднетяжёлых формах можно увеличивать дозу до 2,0 мл, хотя не отмечено значительного различия в клинической эффективности при использовании большей дозы. На курс 5 внутримышечных инъекций с интервалом 4 суток. Наибольший положительный эффект отмечается при крапивнице и отёке Квинке, высоко эффективен для профилактики сезонных рецидивов полинозов. При дермореспираторном синдроме отмечают урежение приступов и более лёгкое их течение в 75% случаев. При аллергодерматозах лечение начинают в подостром периоде на фоне базисной терапии. Противоаллергический иммуноглобулин противопоказан при наличии в анамнезе побочных реакций на иммуноглобулины и препараты крови. Арсенал лекарственных средств, традиционно используемых в целях иммунотерапии, постоянно растёт. Согласно классификации, предложенной J.W. Hadden и дополненной отечественными иммунологами, все фармакологические иммуномодуляторы разделены на следующие группы: микробные, тимические, костномозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты, растительные, химически чистые иммуномодуляторы [9, 11].

Тимус играет ведущую роль в регуляции иммунитета. Гормоны тимуса регулируют процессы созревания и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Например препарат экстракта тимуса (Тималин) представляет собой комплекс пептидных фракций, выделенных из вилочковой железы телят. Препарат стимулирует клеточный и гуморальный иммунный ответ, фагоцитарную активность лейкоцитов, увеличивает продукцию лизоцима и цАМФ. Другой препарат экстракта тимуса (Тактивин) — препарат полипептидной природы, полученный экстракцией из тимуса

крупного рогатого скота. Он способствует дифференцировке Т лимфоцитов до более зрелых форм продукции ИФН α и ИФН γ , восстанавливает активность Т-киллеров. При использовании Тактивина и Тималина у детей с пищевой аллергией было выявлено положительное влияние этих препаратов на течение болезни, что проявлялось в более быстром достижении ремиссии, значительном уменьшении аллергических проявлений и уменьшении симптомов болезни, снижении частоты интеркуррентных заболеваний [12]. Благоприятное влияние препаратов экстракта тимуса на клиническое течение пищевой аллергии сопровождалось уменьшением дефицита и восстановлением функциональной активности Т лимфоцитов, устранением дисбаланса иммунорегуляторных Т лимфоцитов, снижением гиперпродукции общего и специфических IgE. Иммуномодулирующим действием обладает синтетический пептид тимуса — глутамилтриптофан. Назначение его при бронхиальной астме способствует у некоторых детей урежению частоты ОРИ и связанных с ними обострений основного заболевания [1].

Однако в настоящее время препараты тимуса и их синтетические аналоги из-за непродолжительного действия и возможности обострения основного заболевания при лечении детей с аллергической патологией применяются редко. В связи с этим назначение препаратов этого ряда детям с аллергическими болезнями должно проводиться по строгим клинико-иммунологическим показаниям (выявление рецидивирующей и хронической респираторной инфекции, выявление недостаточности иммунных функций при проведении обследования). Появление на фармацевтическом рынке глутамилтриптофана в виде назального спрея при соблюдении показаний к применению позволяет шире использовать его для профилактики и лечения ОРИ у детей с аллергической патологией.

Иммуномодулирующим, репаративным и ростостимулирующим действием обладает нуклеинат натрия, представляющий собой натриевую соль рибонуклеиновой кислоты, полученную путём гидролиза дрожжей и последующей их очистки. Попадая в организм, нуклеинат натрия расщепляется, образовавшиеся при этом метаболиты участвуют в синтезе нуклеиновых кислот. Действие препарата на Т-систему проявляется нормализацией пролиферативного ответа на Т-зависимые митогены. Препарат способствует коррекции вторичных дефектов иммунитета, устраняет иммуносупрессивные эффекты лекарственных средств и восстанавливает фагоцитарную активность лейкоцитов. Включение препарата в комплексную терапию у детей с пищевой аллергией способствует повышению эффективности проводимого лечения [12]. К препаратам этого ряда относятся также Деринат (натриевая соль нативной ДНК, выделенной из молоки осетровых рыб), Полидан (высокоочищенная смесь натриевых солей ДНК и РНК, также получаемых из молоки осетровых рыб), Ридостин (РНК, выделенная из пекарских дрожжей). Среди синтетических препаратов, разработанных на основе нуклеиновых кислот, известен полудан (комплекс полиаденил-уридиловой кислоты). Все препараты из группы нуклеиновых кислот являются выраженными индукторами интерферонов. Кроме того, они индуцируют рост и размножение как эукариотических, так и прокариотических клеток, например, для нуклеината натрия показана возможность стимуляции роста и размножения бактерий [9]. Следует воздерживаться от назначения нуклеината натрия больным с грибковой аллергией из-за выраженного развития перекрёстных аллергических реакций.

Миелопид (В-активин) относится к биорегуляторам пептидного происхождения — цитомединам, которые являют-

ся медиаторами иммунной системы, вырабатываемыми костномозговыми клетками. При использовании миелопида у детей с atopическим дерматитом и сопутствующей вторичной инфекцией на коже наблюдаются усиление процессов регенерации поражённых участков кожи и обратное развитие очагов инфекции. Терапевтическое воздействие миелопида сопровождается повышением концентрации IgG и снижением уровня IgE в сыворотке крови, повышением уровня IgG и sIgA2 в слюне, тенденцией к повышению Т-РОК и активных Т лимфоцитов [12].

Группу химически чистых иммуномодуляторов разделяют на две подгруппы: низкомолекулярные и высокомолекулярные. К первым относится ряд известных лекарственных средств, обладающих иммунотропной активностью — левамизол и диуцифон, а также сравнительно недавно появившиеся на фармацевтическом рынке препараты — аминоксигидрофталазиндион натрия (Галавит), гепон, ди-натрия глутамил-цистинил-глицин (глутоксим). Левамизол принадлежит к группе синтетических иммуномодулирующих средств. Он оказывает тимомиметическое действие и в связи с этим способен восстанавливать исходно сниженную функциональную активность лимфоцитов. Иммуномодулирующим действием обладает и препарат диуцифон являющийся производным диаминосульфона. Диуцифон оказывает стимулирующее влияние на клеточное звено иммунитета. Применение этого препарата способствует поддержанию ремиссии у детей с клиническими формами бронхиальной астмы, обострение которых связано с присоединением ОРЗ и других инфекционных заболеваний [13].

Перспективным лекарственным средством из подгруппы низкомолекулярных иммуномодуляторов является Галавит, активным компонентом которого является аминоксигидрофталазиндион. Препарат вводится внутримышечно, у детей в возрасте старше 12 лет доза и продолжительность его применения зависят от характера, длительности и тяжести заболевания. Основные фармакологические эффекты галавита обусловлены его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов. При гиперактивации этих клеток Галавит обратимо ингибирует продукцию ими провоспалительных цитокинов — TNF и ИЛ 1, а также активных форм кислорода. В результате терапии происходит нормализация функционального состояния макрофагов, восстанавливается их антигенпрезентирующая функция и нормальная продукция цитокинов. Галавит стимулирует функциональную активность нейтрофилов, повышая поглощение и внутриклеточный киллинг бактерий. Следствием этого является повышение неспецифической устойчивости организма к инфекциям. Препарат не влияет на нормальный уровень цитотоксичности естественных киллеров, но при исходно низких её значениях препарат восстанавливает активность естественных киллеров до нормы. Клинический эффект галавита был показан при лечении детей с бронхиальной астмой лёгкой и средней степени тяжести с частыми респираторными инфекциями [14].

Гепон — лекарственный препарат, который также относится к группе химически чистых иммуномодуляторов, подгруппе низкомолекулярных иммуномодуляторов. Активное вещество гепона — синтетический олигопептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Гепон оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Он вызывает продукцию интерферонов, мобилизует и активирует макрофаги, ограничивает выработку цитокинов воспаления (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8 и TNF α). Гепон стимулирует продукцию антител к различным антигенам ин-

фекционной природы, подавляет репликацию вируса, повышает резистентность организма в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами. При эндоназальном введении Гепона 2 раза в сут в течение 10 дней детям с atopической бронхиальной астмой различной степени тяжести и частыми эпизодами ОРИ, клинический эффект отмечался в 73% случаев и заключался в снижении частоты ОРИ в 1,6 раза, а также в уменьшении количества обострений бронхиальной астмы в 1,4 раза [14].

Высокомолекулярный иммуномодулятор азоксимер (Полиоксидоний) обладает широким спектром фармакологического воздействия. Это воздействие включает иммуномодулирующий, антиоксидантный, детоксигирующий и мембранопротективный эффекты. Иммуномодулирующий эффект азоксимера заключается в нормализующем влиянии на продукцию провоспалительных цитокинов, в усилении цитотоксической активности NK-клеток, в повышении естественной резистентности организма к бактериальным и вирусным инфекциям [15]. Проведение лечения азоксимером больных с тяжёлым течением бронхиальной астмы и вторичной иммунной недостаточностью позволило увеличить время ремиссии хронических очагов инфекции и основного заболевания, сократить длительность пребывания в стационаре, улучшить показатели иммунного ответа. При применении азоксимера у детей с бронхиальной астмой отмечалось снижение частоты острых респираторных вирусных инфекций и обострений основного заболевания.

Однако при всем своем многообразии, большинство препаратов обладают неспецифической иммуностимуляцией с достаточно условной иммунологической селективностью и направленностью действия. Заплатников А.Л. анализируя данные литературы и собственный опыт, заключает, что неспецифическая иммуностимулирующая терапия в большинстве случаев не приводит к существенному снижению как заболеваемости ОРИ, так и частоты бактериальных осложнений, а также урежению рецидивов хронических инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов [16]. Активная специфическая иммунизация отличается своей целенаправленностью и эффективностью. Примером активной иммунизации против респираторных возбудителей является применение гриппозных вакцин, о чем свидетельствует и наш опыт. Проведение специфической профилактики гриппа у детей с аллергическими болезнями субъединичными вакцинами Гриппол и Инфлювак, обладающими низкими реактогенными и выраженными иммуногенными свойствами, позволило снизить частоту ОРИ в 2,2 раза и уменьшить количество обострений бронхиальной астмы в 1,4 раза. Вакцины вводились перед началом эпидемического подъёма заболеваемости гриппом (сентябрь–октябрь). Среди вакцинированных детей отмечалось статистически достоверное нарастание доли лиц с защитным титром антител (1:40 и выше) ко всем трём штаммам вируса гриппа через 30 дней после вакцинации по сравнению с соответствующими показателями до иммунизации. При лабораторном исследовании крови у привитых детей мы наблюдали достоверное увеличение концентрации таких медиаторов, как sIL 2R, IL 8 при снижении IL 4, TNF α , IgE, что указывает на тенденцию к нормализации в соотношении субпопуляций лимфоцитов Th1 и Th2. В нашем исследовании мы также отмечали повышение концентрации ИФН γ в сыворотке крови у привитых детей [2, 17].

Более половины детей с бронхиальной астмой имеют сенсибилизацию к бактериальным аллергенам, что клинически выражается в более тяжёлом течении заболевания и

резистентности к проводимой терапии. Изучена эффективность вакцинации бактериальными вакцинами Пневмо 23 и Акт-ХИБ часто болеющих неспецифическими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних и нижних отделов респираторного тракта детей и подростков с бронхиальной астмой [18]. Пневмо 23 — полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина, в состав которой входят основные 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*. Акт-ХИБ — конъюгированная полисахаридная вакцина, содержащая капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* тип b, являющийся основой капсулы данного микроорганизма. При вакцинации Пневмо 23 и Акт-ХИБ получена положительная динамика течения основного заболевания и уменьшения сопутствующих ОРИ у часто болеющих детей с бронхиальной астмой. После однократного введения препаратов выявлено повышение содержания IgG- и снижение IgE-антител к *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о гипосенсибилизирующем действии этих вакцин и возможности их использования для специфической иммунотерапии [18].

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: ИРС 19, Имудон, Бронхомунал, комбинированные иммунокорректоры, содержащие антигены бактерий и неспецифические иммуномодуляторы (липополисахарид, протеогликан): Рибомунил, поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4, и полусинтетический аналог ликопид [9]. К микробным препаратам можно отнести Рузам, являющийся продуктом жизнедеятельности термофильных штаммов *Staphylococcus aureus*. Эти препараты имеют двойное действие: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Применение экстрактов бактерий и грибов разрешено в качестве иммуномодуляторов в ряде стран Западной Европы и в Японии (Werner G.H. et al., 1996).

При лечении детей с бронхиальной астмой и дермореспираторным синдромом бесклеточной поликомпонентной бактериальной вакциной Иммуновак-ВП-4, содержащей антигены *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, разработанной в НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, мы отметили снижение в 2,5 раза частоты и в 2,2 раза длительности ОРИ, в 1,8 раз — обострений хронических заболеваний ЛОР-органов. Это также сопровождалось удлинением ремиссии основного заболевания, уменьшением числа обострений бронхиальной астмы и кожного процесса, приростом показателей ОФВ $_1$ и ПСВ на 33–35%. Курс вакцинотерапии включал 3-кратное назальное и 8-кратное оральное введение вакцины. Продолжительность курса составляла 30 $\pm$ 2 сут. Иммуномодулирующий эффект препарата проявлялся в повышении содержания специфических антител к бактериальным антигенам, входящим в состав препарата, у детей с исходно низким уровнем антител и снижении у больных с исходно высоким уровнем антител, в повышении IgG и IgA, снижении IgE в сыворотке крови, повышении уровня IgA в слюне [19, 20]. У детей с бронхиальной астмой и частыми интеркуррентными ОРИ применение Бронхомунала, состоящего из лиофилизированного экстракта бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*), способствовало клиническому улучшению в 68%

наблюдений. Более чем в два раза сократилась частота ОРВИ с явлениями бронхообструкции в течение года. При этом уменьшилось количество тяжёлых приступов удушья и отмечалось снижение годовой потребности ребёнка в бронходилататорах. Иммуномодулирующий эффект Бронхомунала проявлялся в увеличении уровня ИФН γ , снижении содержания IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови [13, 20].

Терапия Рибомунилом, содержащим рибосомы четырёх возбудителей инфекций верхних дыхательных путей (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) и пептидогликан *Klebsiella pneumoniae*, оказалась эффективной у 93,3% детей с бронхиальной астмой [21]. Терапевтический эффект выражался в значительном урежении ОРВИ и обострений бронхиальной астмы, снижении продолжительности ОРВИ в 3 раза, улучшении показателей ОФВ $_1$ и ПСВ. В ходе проведения основного и поддерживающего курсов терапии Рибомунилом были выявлены положительные сдвиги как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Рузам — препарат, обладающий иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, которое связано с его способностью ингибировать синтез активных форм кислорода и липидных медиаторов. Терапевтическая эффективность препарата изучена у детей с респираторными и кожными проявлениями аллергии в возрасте от 2 до 15 лет. Курс лечения состоял из 10 инъекций препарата, вводившегося подкожно в дозе 0,1–0,2 мл с интервалом между инъекциями в 1 нед. После проведения терапии наблюдалось урежение обострений и более лёгкое течение бронхиальной астмы, отмечалось улучшение назальной проходимости при аллергическом рините, уменьшение симптомов сезонного аллергического ринита, уменьшение воспалительных изменений и зуда кожи у детей с атопическим дерматитом [22].

Для педиатрической практики важное значение имеют неинвазивные методы профилактики и терапии, позволяющие избежать инъекций. Местное применение иммуномодуляторов видится перспективным и в том плане, что позволяет избегать всасывания препарата и системного метаболизма. Кроме того, системный путь введения ограничивает проникновение препарата в воспалённые ткани очага инфекции, что особенно важно с учётом нарушения общей циркуляции именно в этих зонах. Одними из препаратов такого действия являются топические бактериальные лизаты ИРС 19 и Имудон.

ИРС 19 это иммуномодулирующий респираторный спрей — лизат инактивированных бактерий, содержащий 18 штаммов наиболее часто встречающихся возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae* type I, II, III, V, VIII, XII, *Haemophilus influenzae* тип 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*. Назначают детям с 3-месячного возраста и взрослым для профилактики и лечения ринитов, синуситов, отитов, ларингитов, трахеитов, фарингитов, ринофарингитов, тонзиллитов, бронхитов. В остром периоде болезни распыляют по одной дозе препарата в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в сут (в зависимости от возраста) 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.

Мы применяли препарат ИРС 19 у детей часто болеющих ОРВИ с бронхиальной астмой и дермореспираторным синдромом. При исследовании эффективности препарата больные рандомизировались на исследуемую группу, получавшую ИРС 19, и группу сравнения, получавшую только противовоспалительную терапию БА. На фоне терапии ИРС 19 было выявлено снижение частоты и продолжительности ОРВИ у детей в 2,2 раза и обострений бронхиальной астмы в 1,5 раза. Применение бактериального лизата способствовало снижению частоты обострений хронической инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в 3 раза, причём продолжительность их уменьшилась в 1,8 раза. После проведённой терапии ИРС 19 отмечалось повышение уровней IgG в сыворотке крови и IgA в слюне. Это интересно и в том отношении, что при проведении аллергенспецифической иммунотерапии терапевтический эффект в значительной мере также опосредуется увеличением иммуноглобулинов класса G. Исследование состава микрофлоры у больных бронхиальной астмой детей показало, что количество патогенной флоры после лечения ИРС 19 снизилось. Так, уменьшилось число больных, выделявших *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, увеличилось количество выделителей сапрофитной флоры. Мы считаем, что терапевтический эффект ИРС 19 в значительной мере обусловлен изменениями микробиоценоза верхних дыхательных путей, связанными с позитивными изменениями в иммунном ответе [2].

Мы располагаем также опытом применения препарата Имудон (таблетки для рассасывания, содержащие лиофилизированные лизаты *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus fermentum*; *Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum*, *Streptococcus faecalis* и *faecium*, а также ведущий возбудитель кандидоза глотки — *Candida albicans*. Под наблюдением находились дети с дермореспираторным синдромом в возрасте от 3 до 8 лет с явлениями острого стоматита. Имудон назначали с рекомендацией принимать по 1 табл. 8 раз в день (средняя длительность курса 7 дней) в комбинации с комплексной терапией основного заболевания. Оценка эффективности проводилась на основании субъективных данных, динамики эпителизации слизистой полости рта. Нами отмечено улучшение состояния слизистой полости рта у 85% детей — начиная с 3-го дня, у 15% — с 4-го дня приёма препарата; было выявлено снижение болезненности патологических элементов, уменьшение отечности слизистой, улучшение общего состояния, нормализация аппетита. Иммунологические исследования выявили у больных, получавших Имудон, повышение секреторных иммуноглобулинов A в слюне [23].

В настоящее время активно исследуется эффективность терапии аллергической патологии цитокиновыми препаратами. Отечественный рекомбинантный цитокиновый препарат ИЛ 2 вырабатывается клетками непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген ИЛ 2 человека. Как уже было отмечено выше, аллергическое воспаление проявляется преимущественной генерацией Th2-клеток, преобладанием цитокинов Th2-профиля и снижением продукции Th1-цитокинов, в т.ч. ИЛ 2. Препарат ИЛ 2 устраняет дисбаланс Th1- и Th2-зависимого типа иммунного ответа, характерного для аллергической патологии. Кроме того, лечение этим препаратом способствует устранению нарушений клеточной чувствительности к глюкокортикоидам. У детей, получавших ИЛ 2, отмечалось бо-

более лёгкое течение бронхиальной астмы с редкими и легко купируемыми приступами, снижение эпизодов ОРВИ, уменьшение потребности в β_2 -адреномиметиках. Эффект от проведённого курса иммунотерапии сохраняется на протяжении 6–9 мес [24]. Продолжительность лечения ИЛ 2 состоит из 4 введений с интервалом 48 ч в виде подкожных инъекций или ингаляционно через небулайзер: детям в возрасте до 5 лет — по 0,25 мг, старше 5 лет — по 0,5 мг.

К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, относятся препараты интерферонов и индукторов интерферонов. Среди интерферонов, представленных сегодня на фармацевтическом рынке, широко используются Интерферон (лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека), Гриппферон (рекомбинантный интерферон $\alpha 2$), Виферон (человеческий рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$), Кипферон (комплексный препарат, содержащий человеческий рекомбинантный интерферон $\alpha 2$ и иммуноглобулины G, M, A, выделенные из сыворотки крови человека), из индукторов интерферонов — тилорон и меглумина акридонатацетат. Первоначально они рассматривались как иммунные препараты, обладающие противовирусной активностью, связанной с их способностью активировать олигонуклеотидсинтетазу и ингибировать репликацию ДНК и РНК вирусов, в последующем была установлена способность их модулировать иммунный ответ. Индукторы интерферонов стимулируют выработку собственных интерферонов, не обладающих антигенной активностью. В терапевтических дозах интерфероны стимулируют иммунный ответ путём повышения активности естественных киллеров, макрофагов, Т лимфоцитов. Вместе с ИЛ 4, ИФН α и ИФН γ участвуют в регуляции синтеза IgE: если ИЛ 4 активирует его продукцию, то ИФН α и ИФН γ ингибируют синтез IgE.

Низкомолекулярный индуктор синтеза интерферона меглумина акридонатацетат используется в лечении многих вирусных заболеваний взрослых и детей. У детей с бронхиальной астмой часто и длительно болеющих ОРВИ клинический эффект от курсовой терапии меглумином акридонатацетатом (таблетки 150 мг по схеме: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, затем через каждые 3 дня — 10 приёмов, всего 15 дней приёма) составил 71% и продолжался в течение полугода после окончания терапии. Использование меглумина акридонатацетата у детей с бронхиальной астмой снижало частоту ОРВИ и частоту обострений бронхиальной астмы в 1,5 и в 1,4 раза соответственно. Проведённое исследование показало, что применение меглумина акридона-

цетата достоверно повышало способность лейкоцитов к синтезу ИФН α и ИФН γ в среднем в 2 раза [25, 26].

Тилорон — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда, относящийся к группе флуоренонов. Тилорон назначался детям с бронхиальной астмой и частыми ОРВИ старше 7 лет в период эпидемии респираторной инфекции и гриппа (таблетки 0,06 г — 1 раз в сут после еды на 1-й, 2-й и 4-й день от начала лечения при не осложнённых формах болезни, курсовая доза — 0,18 г в течение 4 дней, и на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й день при возникновении осложнений, курсовая доза — 0,24 г в течение 6 дней). При исследовании эффективности тилорона больные рандомизировались на исследуемую группу, получавшую препарат, и группу сравнения, получавшую плацебо. Применение тилорона достоверно уменьшало длительность и тяжесть заболевания ОРВИ у 94% детей с бронхиальной астмой. На фоне терапии тилорона было выявлено повышение уровня ИФН γ в сыворотке крови у детей с исходно низким его содержанием (у 37% больных — в 1,5 раза, у 30% — в 2 раза). При этом через 4 нед после окончания приёма амиксина у 47% детей наблюдалось достоверное увеличение ИФН γ в крови в 2,2 раза [2].

Таким образом, применение у детей с аллергическими болезнями в комплексной терапии иммуномодуляторов позволяет уменьшить количество обострений аллергической патологии, сокращает частоту ОРВИ, удлиняет ремиссию хронических инфекций, позитивно влияет на иммунный ответ. Однако применение иммуномодуляторов следует рассматривать как вспомогательный метод лечения, позволяющий повысить эффективность проводимой терапии аллергических болезней в случаях недостаточной эффективности традиционных методов лечения. Существует ряд противопоказаний, которые должны учитываться индивидуально при назначении иммуностропного препарата. Эти противопоказания могут зависеть как от переносимости составляющих компонентов, так и от совместимости с другими лекарственными средствами, которые принимает больной.

Возможность применения методов иммунофармакотерапии как в плане лечения и профилактики инфекций у детей с аллергическими заболеваниями, так и в плане терапии самой аллергической патологии вызывает справедливый практический и научный интерес. Дальнейшая разработка и внедрение в практику иммуномодуляторов, обладающих способностью избирательно понижать синтез и секрецию цитокинов Th2-клетками, является актуальной задачей клинической аллергологии и иммунологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003. — 319 с.
2. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение atopических болезней у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002, 25 с.
3. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Аксенов О.А. и др. Варианты иммунного ответа при острых респираторно-вирусных инфекциях у детей // Вопросы вирусологии. — 1999. — Т. 44, № 6. — С. 249–252.
4. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова Н.Н. и др. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей. Учебное пособие. — Ковров, 1996. — 7 с.
5. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. — 2005. — Т. 2, № 1. — С 3–7.
6. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
7. Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — М.: Медицина, 1998. — 352 с.
8. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармус принт, 1998. — 252 с.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. — 2005. — № 4. — С. 30–43.
10. Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Булгакова В.А. и др. Эффективность вакцинопрофилактики респираторных инфекций в комплексной терапии детей с аллергическими заболеваниями // Метод. реком. Комитета здравоохранения г. Москвы, М., 2001. — 14 с.
11. Hadden J.W. Immunostimulants // Immunol. Today. — 1993. — V. 14. — P. 275–280.

12. Стасий Е.Д. Применение иммуномодулирующих препаратов в терапии пищевой аллергии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988. — 23 с.
13. Юхтина Н.В. Особенности респираторной аллергии у детей с бактериальной сенсibilизацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — 22 с.
14. Рылеева И.В., Булгакова В.А., Балаболкин И.И. и др. Иммуномодулирующие препараты в терапии бронхиальной астмы у детей // Материалы X-го Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», М., 2006. — 505 с.
15. Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 34–38.
16. Заплатников А.Л. Рибомунил: механизм действия и клинко-иммунологическая эффективность / В сб.: Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике. М., 2002. — С. 7–17.
17. Таточенко В.К. Вакцинация детей против гриппа // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 44–48.
18. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин Пневмо 23 и Акт-ХИБ: пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова. — М.: Медицина для всех, 2004. — 36 с.
19. Степушина М.А. Эффективность поликомпонентной бактериальной вакцины ВП-4 при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 23 с.
20. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Курбатова Е.А. и др. Опыт применения вакцины ВП-4 в комплексном лечении детей с аллергическими заболеваниями // Сборник трудов 4-го Конгресса Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ) «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии», Т. II, М., 2001. — 424 с.
21. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000. — 48 с.
22. Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. — М.: Медицинская книга, 2004. — 160 с.
23. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Опыт применения препарата Имудон для лечения острых стоматитов у детей с аллергической патологией // Материалы VIII Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». — М., 2001. — 268 с.
24. Курманова Г.М., Рамазанова Ш.Х., Мажитова З.Х. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой в приступный период // Медицинская иммунология, 2003. — Т. 5, № 3–4. — 233 с.
25. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. и др. Применение циклоферона в лечении детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. — 2002, №4. — С. 62–67.
26. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Булгакова В.А., Ляпунов А.В. и др. Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями // Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)», М., 2005. — 28 с.

Информация Союза педиатров России

Сразу два крупных события в жизни детских врачей страны состоялись в сентябре в Москве: Всероссийская конференция «Фармакотерапия в педиатрии» и IV форум «Дети и лекарства».

18 и 19 сентября в Центре международной торговли на секционных заседаниях и круглых столах лучшие педиатры страны обсуждали многочисленные проблемы детского здоровья, лечения и профилактики болезней маленьких граждан России.

На пленарном заседании государственную позицию по вопросам демографии и детского здоровья озвучила директор Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития РФ О.В. Шарпова. Она отметила, что одной из главных задач, которые в настоящий момент стоят перед обществом, является улучшение демографической ситуации в стране. В этом направлении правительство РФ предпринимает конкретные шаги: с 1 января 2007 г. стартует национальный проект «Демография», для реализации которого будет дополнительно выделено 120 млрд руб. Таким образом, финансирование проектов в области здравоохранения увеличится вдвое. Это «расширит возможности, в т.ч. и медиков, влиять на репродуктивное здоровье населения», считает глава департамента. В своём выступлении Председатель исполкома Союза педиатров РФ, директор Научного центра здоровья детей РАМН академик РАМН А.А. Баранов говорил о своевременности решения вопроса о внедрении в повседневную клиническую практику педиатров страны Национального педиатрического формуляра лекарственных средств (ЛС), презентация которого планируется на XI Конгрессе педиатров России в феврале 2007 г.

Отдельные заседания конференции и форума были посвящены национальной доктрине вакцинопрофилактики, национальным программам по вскармливанию и бронхиальной астме, проблемам лекарственного обеспечения в педиатрии, спорным вопросам педиатрического формуляра ЛС.

В дни конференции и с участием её делегатов состоялся круглый стол комиссии по вопросам здравоохранения Общественной палаты РФ, в ходе которого прошли многочисленные дискуссии по вопросам клинических исследований в педиатрии.

Работу круглого стола возглавили: председатель исполкома Союза педиатров РФ, член Общественной палаты, директор Научного центра здоровья детей РАМН академик РАМН А.А. Баранов и председатель комиссии по здравоохранению, директор НИИ неотложной хирургии и травматологии детского возраста Комитета здравоохранения Москвы профессор Л.М. Рошаль.

Затрагивая в рамках круглого стола тему клинических испытаний лекарственных средств, А.А. Баранов подчеркнул, что их проведение — всегда вопрос крайне щепетильный, особенно если такие испытания необходимо проводить у детей. Между тем, по мнению академика, «прогресс в области использования современных ЛС без испытаний невозможен».

Он отметил, что более 50% ЛС назначаются нерационально, 50% пациентов неправильно применяют ЛС, 10% всех госпитализаций связано с побочным действием ЛС, а 70–80% ЛС, применяемых в педиатрии, не проходили клинические испытания (КИ) на детях.

С докладом о клинических испытаниях в педиатрии выступила главный врач клинко-диагностического центра Научного центра здоровья детей РАМН профессор Л.С. Намазова. Она привела данные Научного центра здоровья детей РАМН, по которым не менее 70% лекарств, применяемых сегодня в российской педиатрии, назначаются как Label-off, т.е. с нарушением показаний. Практика Label-off сопутствует употреблению 90% лекарств, назначаемых новорождённым, 45% лекарств, назначаемых в больнице, 10–20% лекарств, назначаемых амбулаторно.

Л.С. Намазова убеждена, что необходимо изменить отношение к КИ-исследованиям в педиатрии. В первую очередь, по её мнению, должен быть обеспечен доступ к информации о проводящихся и предстоящих клинических испытаниях. Кроме того, необходимо принять регламентирующие документы, касающиеся компенсации времени и затрат родителей, связанных с участием в КИ. Этой же проблеме было посвящено выступление члена Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации, профессора кафедры клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета В.В. Омеляновского.

«Изучение новых дозовых режимов, длительности курсов лечения, путей введения ЛС — это удел клинических исследований, а рутинное медикаментозное лечение должно проводиться в строгом соответствии с требованиями клинических рекомендаций и стандартов лечения», — считает профессор В.В. Омеляновский. Таким образом, в ходе работы конференции и форума ведущими детскими врачами страны были обсуждены важнейшие вопросы современной педиатрии. Специалисты сошлись во мнении, что проведение клинических исследований ЛС у детей необходимо для повышения эффективности и безопасности проводимой им фармакотерапии. Сегодня неоправданные эксперименты должны быть исключены из повседневной педиатрической практики.

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

О.И. Немченко, Е.В. Уварова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Основные принципы лечения генитальных хламидиозов и микоплазмозов у девочек

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ, ОСНОВАННЫЕ НА СОВРЕМЕННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И СОБСТВЕННОМ ОПЫТЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕВОЧЕК С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ХЛАМИДИЙНОЙ И МИКОПЛАЗМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ. РАССМОТРЕНЫ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ, СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ЕЁ ПРОВЕДЕНИЯ, КРИТЕРИИ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ХЛАМИДИОЗА И ГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМОЗОВ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ, РЕИНФЕКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХЛАМИДИОЗ, ГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Немченко Ольга Ивановна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
отделения гинекологии детского
и юношеского возраста
Научного центра акушерства,
гинекологии и перинатологии РАМН
Адрес: 117997, Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4,
тел. (495) 438-85-42
Статья поступила 05.06.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

30

Хламидиоз и генитальные микоплазмозы относят к широко распространенным инфекциям, передаваемым преимущественно половым путем (ИППП). В России урогенитальная хламидийная инфекция занимает ведущее место среди ИППП и составляет 20–39% [1]. Наиболее актуальна эта проблема в подростковой гинекологии. Так, к примеру, в США из 3 миллионов ежегодно вновь регистрируемых заболеваний хламидиозом 40% составляют случаи заражения 15–19-летних подростков, из которых более половины — девушки [2].

Рекомендации по терапии ИППП отражены более чем в 2000 руководствах, однако на протяжении последних десятилетий менялись не только методы диагностики, но и подходы к лечению данной группы заболеваний [3].

Лечение урогенитального хламидиоза и микоплазмоза должно быть комплексным, включающим этиологическое, патогенетическое, симптоматическое лечение и местное воздействие на очаги поражения. Перечень групп лекарственных препаратов, используемых для терапии хламидиоза, уреа- и микоплазмозов един. Однако при лечении воспалительных заболеваний, вызванных данными возбудителями, следует учитывать некоторые особенности. Обнаружение *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma fermentans*, *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* в составе микрофлоры влагалища не должно являться показанием к лечению урогенитального уреа- и микоплазмоза при отсутствии клинических проявлений. По современным данным терапия проводится лишь при выявлении у пациенток воспалительных заболеваний (уретрит, воспалительные заболевания матки и придатков), возбудителями которых могут быть данные микроорганизмы при обнаружении их в диагностически значимых титрах ($> 10^4$ ЦОЕ/мл). Кроме того, этиологическая терапия назначается при планировании оперативных вмешательств или инвазивных манипуляций с учётом риска активации возбудителя и манифестации воспалительного заболевания. При лечении девочек следует учитывать, что инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов ча-

O.I. Nemchenko, Ye.V. Uvarova

Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and
Perinatology, Moscow

Main principles of treatment of genital chlamydioses and mycoplasmoses among girls

THE ARTICLE DEALS WITH THE RECOMMENDATIONS BASED ON MODERN LITERATURE AND OWN EXPERIENCE IN TREATMENT OF GIRLS, SUFFERING FROM INFLAMMATORY GENITAL DISEASES OF CHLAMYDIA AND MYCOPLASMA ETIOLOGY. THE AUTHORS EXAMINED THE PRESCRIPTION PRINCIPLES OF ETIOLOGICAL, PATHOGENETIC AND SYMPTOMATIC THERAPY, DETERMINATION OF TERMS FOR THE THERAPY, CRITERIA OF CHLAMYDIOSIS AND GENITAL MYCOPLASMOSIS CURE, AS WELL AS BACKSET PREVENTION, REINFECTION AND COMPLICATIONS.

KEY WORDS: CHLAMYDIOSIS, GENITAL MYCOPLASMOSES, CHILDREN, TEENAGERS, TREATMENT.

ще вызывают мико- и уреоплазмы в ассоциации с другими патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами.

Учитывая, что *Chlamydia trachomatis* не входит в состав нормальной микрофлоры, её выявление указывает на наличие инфекционного процесса и предполагает проведение соответствующего лечения. Сложность терапии хламидийной инфекции обусловлена тем, что неадекватное применение антибактериальных препаратов может привести к хронизации инфекции, появлению L-форм возбудителя, спровоцировать обострение воспалительного процесса. Поэтому при лечении данной ИППП следует учитывать следующие её особенности:

- незавершённость фагоцитоза и снижение активности фагоцитов, обусловленное способностью элементарных телец продуцировать антилизосомальные ферменты, поддерживающие условия, благоприятные для диссеминации и циркуляции возбудителя в лимфоцитарном и кровеносном русле, а также для торпидного, подострого и хронического течения заболевания;
- позднее распознавание хламидиоза, что ведёт к увеличению процента осложнений со стойкими патологическими изменениями со стороны различных органов и систем [4];
- преобладающее обнаружение микст-форм урогенитального хламидиоза, требующее лечения сопутствующих заболеваний;
- труднодоступность для антибактериальных и иммунокорректирующих препаратов отдельных органов, пораженных хламидиями;
- лекарственный препарат должен проникать внутрь клетки и действовать только на ретикулярные тельца;
- неудачи в лечении могут быть обусловлены тем, что возбудители обладают не только высокой тропностью к эпителиальным клеткам в очагах поражения, но и персистируют в особых мембраноограниченных зонах эпителия, что является предпосылкой для переживания возбудителями периода лекарственной терапии.

Активность урогенитального хламидиоза может быть подтверждена выявлением в сыворотке периферической крови специфических иммуноглобулинов только класса М или классов М и А. При первичном инфицировании сначала появляются антитела класса М, затем — G, и в последнюю очередь — А. По мере угасания иммунного ответа снижение концентрации (титра) антител каждого из классов происходит в той же последовательности. Иммунный ответ при повторном проникновении возбудителя характеризуется быстрым нарастанием титра антител классов G и А, и практически полным отсутствием антител класса М. У больных с бессимптомным течением заболевания определение антител класса А в постоянно низких титрах, на протяжении многих недель, говорит о наличии персистенции возбудителя. Для оценки динамики изменений титров антител различных классов используют метод парных образцов: проводят качественный и количественный анализы специфических антител с интервалом 2–3 нед (табл. 1). При острой хламидийной и/или микоплазменной инфекции проводят короткий курс этиотропной терапии (антибактериальными препаратами) сразу после выявления заболевания. Длительные курсы антибактериальной терапии неоправданны, так как приводят к истощению иммунокомпенсаторных резервов организма, дисфункции гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта. При хроническом течении заболевания стандартных схем терапии не существует. Лечение проводят с учётом сопутствующей патологии пациента. До назначения этиотропного лечения следует оценить состояние иммунного стату-

Таблица 1. Серологические критерии стадий хламидийной инфекции

Стадия заболевания	Определяемые антитела	Динамика развития заболевания
Острая	IgM, IgG, IgA*	Быстрое изменение титров
Хроническая	IgG, IgA*	Титры постоянные
Реактивация/Реинфекция	IgG, IgA*	Быстрое изменение титров

Примечание:

* При неясном результате IgA, подтверждение осуществляется определением IgM.

са, органов гепатобилиарной системы, микробиоценоза кишечника и урогенитального тракта. Кроме того, учитывая, что активность возбудителей повышается во время менструации, желательно проведение этиотропной терапии именно в этот период. Резистентность элементарных телец хламидий к антибиотикотерапии диктует необходимость применения препаратов, активирующих хламидии, до начала этиотропного лечения. Таким эффектом обладают полиферментные препараты.

Антибактериальная терапия инфекции, вызванной хламидиями и генитальными микоплазмами, проводится одними и теми же препаратами. Однако чувствительность к антибиотикам у разных возбудителей отличается. При лечении острых форм антибактериальная терапия более эффективна даже при одном курсе лечения. При персистирующих формах нередко требуются повторные курсы лечения [5].

Отсутствие этиотропной антибиотикотерапии в случае внутриутробного инфицирования хламидиями ведёт к формированию так называемых L-форм возбудителя, способных длительно существовать в макроорганизме и вновь продолжать свой цикл развития после удаления трансформирующего агента. Так, среди детей, инфицированных внутриутробно хламидиями и получавших в раннем неонатальном периоде ампициллин или аминогликозиды, персистенция хламидий на первом году жизни выявлена в 86,7% случаев [6, 7].

Внутриклеточное паразитирование хламидий обуславливает применение антибиотиков, способных к кумуляции в поражённых клетках и блокированию внутриклеточного синтеза белка. Такими свойствами обладают тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [8, 9]. Уреоплазмы и микоплазмы также чувствительны к тетрациклинам, макролидам и фторхинолонам [10].

Тетрациклины и фторхинолоны не используют в лечении детей: первые — до 8-летнего возраста, вторые — до прекращения роста, то есть до 15 лет (а по некоторым данным даже до 18 лет). Это связано с отрицательным действием тетрациклиновых и фторхинолоновых препаратов на растущие хрящевую и костную ткани.

При лечении хламидиоза и микоплазмозов у детей препаратами выбора являются макролидные антибиотики [11–14]. Макролидные антибиотики делятся на несколько групп в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце, являющемся их структурной основой (табл. 2). В отличие от многих других антибактериальных препаратов макролиды хорошо проникают внутрь клеток, где создают высокие концентрации. Существенным является также то, что макролиды (в большей степени азитромицин и кларитромицин) способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфно-ядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в очаг воспаления. К примеру, высокая терапевтическая концентра-

Таблица 2. Классификация макролидов

Макролиды		
14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные Эритромицин Олеандомицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат

ция азитромицина в тканях достигается после однократного приёма стандартной дозы антибиотика и сохраняется в местах воспаления не менее 5 сут. Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков, очень редко вызывающих серьёзные побочные эффекты, включая низкую аллергенность [15–19]. Важным фактором, определяющим эмпирический выбор макролидов, является и низкий уровень устойчивости к ним ряда микроорганизмов. Например, микоплазмы проявляют постоянную чувствительность к антибиотикам данной группы, развития резистентности к ним не описано. Более того, у ряда микроорганизмов чувствительность к макролидам восстанавливается после периода снижения интенсивности их использования [17]. В последнее время в литературе начали появляться сообщения о резистентности ряда микроорганизмов (в том числе хламидий) к макролидам. Выявлена причина устойчивости к макролидам определённых изолятов хламидий. Показано, что для многих бактерий мутации в определённых участках пептидилтрансферазной петли 23S рРНК приводят к изменению её вторичной структуры и вследствие этого препятствуют её взаимодействию с макролидами. Мутации в рибосомных белках могут усиливать этот эффект [20–23].

Наряду с антибактериальным макролиды оказывают иммуностимулирующее действие за счёт воздействия на функциональную активность фагоцитов периферической крови, что, вероятно, обусловлено их выраженной антиоксидантной активностью и способностью снижать процессы окислительного метаболизма в фагоцитах, понижая образование супероксидного иона [41, 16]. Кроме того, макролиды влияют на процессы иммунного реагирования макроорганизма посредством изменения синтеза моноцитами и макрофагами важнейших медиаторов иммунного ответа, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и др.

В соответствии с протоколами ВОЗ (1994), препаратом выбора для лечения хламидийной инфекции у детей является эритромицин. Однако, нестабильность эритромицина в кислой среде желудка и выраженное стимулирующее действие на моторику желудочно-кишечного тракта обуславливает его низкую биодоступность и высокую частоту нежелательных гастроинтестинальных реакций. Препарат имеет короткий период полувыведения (1,5–2,5 ч), приводящий к необходимости приёма до 4 раз в сут (табл. 3). Кроме того, плохая желудочно-кишечная переносимость эритромицина и высокая кратность ухудшают соблюдение режима лечения пациентами.

Способность макролидов вступать в лекарственные взаимодействия преимущественно определяется их влиянием на ферменты системы цитохрома Р-450 в печени. Эритромицин оказывает выраженное угнетающее действие на изоферменты цитохрома Р-450 в печени, что повышает риск клинически значимых взаимодействий при его одновременном применении со многими лекарственными

Таблица 3. Способ применения и дозировка эритромицина в зависимости от возраста детей

Возраст	Способ применения
До 3 мес	По 20–40 мг на кг массы тела в сут в 4 приёма за 1 ч до еды или через 2–3 ч после еды в течение 10–14 дней
От 4 мес до 12 лет	30–50 мг на кг массы тела внутрь в 4 приёма за 1 ч до еды или через 2–3 ч после еды в течение 10–14 дней
Старше 12 лет	По 250–500 мг внутрь 4 раза в сут за 1 ч до еды или через 2–3 ч после еды в течение 10–14 дней

препаратами и некоторыми пищевыми продуктами (например, грейпфрутовым соком), метаболизирующимися с участием этих изоферментов. Также в литературе имеются сообщения о резистентности хламидий к этому препарату в 70–80% случаев [11, 24, 25]. Аналогичные данные получены по результатам применения эритромицина у больных с генитальными микоплазмозами [26, 27]. Доказано, что использование эритромицина в течение 21 дня, чтобы «перекрыть» 6–8 циклов репродукции хламидий, даёт клинический эффект, но у детей первого года жизни у 55% доношенных и 75% недоношенных детей сохраняется персистенция возбудителя [6]. По мнению различных авторов, использовавших этот препарат в аналогичных курсовых дозах, эффективность лечения колебалась от 53 до 95% [6, 24, 28].

Близким по антимикробному спектру к эритромицину является олеандомицин. Однако, этот препарат не применяют в настоящее время, так как активность его ниже, чем у эритромицина, а побочные эффекты более выражены. Учитывая низкую биодоступность, ускоренную фармакодинамику, в связи с этим увеличенную кратность приёма (4 раза в сут), высокие курсовые дозы, чрезвычайно горький вкус зачастую предпочтение отдаётся другим препаратам из этой группы [10, 11].

В настоящее время разработаны новые макролидные антибиотики, отличающиеся от эритромицина прежде всего улучшенными фармакокинетическими свойствами и лучшей переносимостью. Они получили название «современных» макролидов [29]. Большинство препаратов нового поколения обладают оптимальными органолептическими свойствами (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и джозамицин). Кроме того, азитромицин и кларитромицин имеют детские лекарственные формы — суспензии, что позволяет их использовать в раннем возрасте [16].

Самым широко применяемым среди современных макролидов является азитромицин. Он входит в число наиболее продаваемых антибиотиков в мире. У детей широко используется суспензия азитромицина для приёма внутрь, одобренная FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) в 1996 г. [30]. Азитромицин — антибиотик широкого спектра действия, оказывающий бактерицидное действие, это представитель полусинтетических антибиотиков из подгруппы 15-членных макролидов или азалидов. Такая химическая структура обуславливает его улучшенную фармакокинетику, прежде всего значительно повышенную кислотоустойчивость (по сравнению с эритромицином в 300 раз), лучшее всасывание из желудочно-кишечного тракта и более надёжную биодоступность. Препарат превосходит эритромицин по кинетике в несколько раз. Благодаря высокой липофильности азитромицин хорошо распределяется в организме, достигая в

различных органах и тканях уровня, намного превышающего минимальные подавляющие концентрации для основных возбудителей инфекций соответствующей локализации. Внутриклеточные концентрации препарата в 10–100 раз превышают таковые в плазме крови. Он активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, являясь наиболее сильным антихламидийным препаратом. Препарат эффективен также в отношении бледной трепонеми, что делает этот антибиотик особенно привлекательным при сочетании хламидиоза с ранними формами сифилиса. Есть работы по успешному лечению им гонореи. Западные исследователи сообщают об очень высокой эффективности азитромицина при шанкроиде. Таким образом, применение этого препарата позволяет контролировать и ряд других инфекций, передаваемых половым путем.

Одним из главных достоинств азитромицина можно назвать его способность достигать высоких концентраций в пораженных тканях и сохранять её в них в течение нескольких суток. Азитромицин накапливается в фагоцитах, которые доставляют его к месту воспаления. Механизм действия антибиотика на хламидии состоит в нарушении ферментных систем бактериальной клетки (в частности, фолатредуктазы), что приводит к прекращению биосинтеза белка. У больных, имеющих сниженный антиоксидантный резерв, возможно снижение эффекта при монотерапии азитромицином. Поэтому для защиты собственных клеток эпителия в схему лечения желательнее включать антиоксиданты (витамин Е) и фолиевую кислоту. Препарат обладает длительным периодом полураспада и медленно выделяется из тканей. Эффективность азитромицина при лечении хламидийной инфекции по данным многих авторов приближается к 100% [1, 24, 31]. Что касается лечения генитальных микоплазмозов, то эффективность терапии несколько ниже и по данным ряда авторов снижается в течение последних лет [32].

Существуют различные схемы терапии урогенитального хламидиоза и микоплазмозов. Предлагаемая различными исследователями длительность антибиотикотерапии при неосложнённых формах составляет 5 дней (табл. 4). Также предложена схема терапии, при которой азитромицин применяется внутрь 1 раз в нед (1-й, 7-й и 14-й дни). Данная схема используется в течение ряда лет, однако последними исследованиями было показано, что предложенный режим приёма препарата не имеет преимущества перед традиционным.

Преимуществом азитромицина перед остальными макролидами, а также большинством антибиотиков других групп является однократный приём в сутки и короткий курс лечения, что удобно и для детей, и для их родителей. Удобный режим приёма, в свою очередь, повышает аккуратность выполнения терапевтических рекомендаций.

По данным некоторых авторов, пища не влияет на биодоступность азитромицина и, следовательно, приём азитро-

мицина можно не привязывать к приёму пищи, что ещё в большей степени облегчает применение препарата [33]. Однако в более поздних публикациях в результате проведённых исследований показано, что под влиянием пищи биодоступность препарата может снижаться [34].

Преимуществом азитромицина при лечении подростков является возможность однократного применения при неосложнённом течении инфекции. По данным многих авторов, использование 1 г азитромицина и 7-дневного курса доксициклина одинаково эффективно в отношении хламидий [35–39].

К настоящему времени в мире опубликовано большое количество работ, в которых подтверждается высокая эффективность одномоментного лечения неосложнённого урогенитального хламидиоза 1 г азитромицина. Между тем, десятилетний опыт применения азитромицина в России показал, что одномоментное лечение хронического хламидиоза редко приводит к полному излечению хламидийной инфекции [40]. Возможно, неэффективность лечения больных с хроническим урогенитальным хламидиозом связана со спаечным процессом чаще в ампулярном, истмическом отделах маточных труб и в полости малого таза, в результате которого в очаг локализации хламидий антибиотик либо не поступает совсем, либо поступает в недостаточном количестве, ввиду нарушения кровообращения. Поэтому при малейших сомнениях в том, что ИППП является острой, необходимо использовать полный курс антибактериальной терапии, применяемой в случае хронического течения заболевания. Способы применения и дозировки антибактериальных препаратов, рекомендуемых при хроническом течении хламидийной и микоплазменной инфекции указаны в табл. 5.

В альтернативных схемах терапии используют другие препараты группы макролидов (эритромицин, джозамицин, рокситромицин, кларитромицин, олеандомицин, спирамицин, а также мидекамицин) и фторхинолоны [41].

Джозамицин имеет 16-членное лактановое кольцо, соединенное с длинной боковой цепочкой, которая содержит аминокликозид, эстерифицированный с алифатической угольной кислотой. Джозамицин быстро абсорбируется из пищеварительного канала после введения внутрь, пик концентрации в сыворотке крови наблюдают примерно через 1 ч после введения препарата, период полувыведения составляет около 2 ч. Джозамицин характеризуется более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими макролидами, гораздо меньшей частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Это обусловлено особенностями метаболизма препарата. Джозамицин не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем, и, в отличие от эритромицина, не оказывает на него влияния. Кроме того, не отмечено влияния джозамицина на другой важный фермент печени — никотинамидадениндинуклеотидфосфат-цитохром С-редуктазу [42, 17]. Способ применения и дозировки джозамицина указаны в табл. 6.

Таблица 4. Способ применения и дозировка азитромицина для лечения неосложнённого хламидиоза

Схемы терапии	Дни приёма	Суточная дозировка	
		для детей с массой тела до 50 кг	для взрослых и детей с массой тела более 50 кг
Стандартная	Первый день приёма 2–5-й день терапии	20 мг/кг 10 мг/кг	1,0 г 0,5 г
Альтернативная	1-й, 7-й и 14-й дни (приём препарата 1 раз в неделю)	20 мг/кг	1,0 г

Таблица 5. Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения хронической урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции

Фармакологическая группа препарата	Действующее вещество (МНН)	Дозировка при неосложнённом течении	Дозировка при осложнённом течении
Макролиды	Азитромицин	Взрослым и детям с массой тела более 50 кг 1,0 г внутрь однократно за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, детям назначают препарат в дозах из расчёта 10 (20) мг/кг	Взрослым и детям с массой тела более 50 кг 1 г внутрь в первые сутки терапии за час до еды или через 2 ч после еды, а затем по 0,5 г 1 раз в день ещё 4 дня; детям с массой до 50 кг препарат назначают в дозах из расчёта 10 мг/кг в сут внутрь однократно в первые сутки за час до еды или через 2 ч после еды, затем 4 дня — по 5 мг/кг или по 10 мг/кг в день в течение 3 дней (курсовая доза — 30 мг/кг)
Тетрациклины	Доксициклин	Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг 200 мг внутрь — первый приём, затем 100 мг 2 раза в сут в течение ещё 6 дней. Для детей 8 лет и старше и массой тела менее 50 кг суточная доза для приёма внутрь составляет в первый день лечения 4 мг/кг однократно, затем со 2-го по 7-й день суточная доза принимается в 2 приёма	Для детей массой тела менее 50 кг в возрасте 8 лет и старше суточная доза в первый день приёма составляет 4 мг/кг однократно внутрь, затем та же суточная доза принимается в 2 приёма в течение ещё 6–14 дней. Детям с массой тела более 50 кг и в возрасте старше 12 лет доза для первого приёма составляет 200 мг однократно внутрь, затем в течение ещё 6–14 дней — по 100 мг 2 раза в сут. Максимальные дозы для взрослых для приёма внутрь 600 мг в сут, для в/в введения — 300 мг

Рокситромицин является полусинтетическим 14-членным макролидным антибиотиком. В организме рокситромицин в значительной степени (более 90%) связывается белками сыворотки крови, преимущественно α 1-кислым гликопротеином, хорошо проникает в ткани и клетки организма, где концентрация антибиотика достаточна для подавления роста паразитирующих внутри клеток микроорганизмов. Рокситромицин оказывает влияние на процессы иммунного реагирования путём изменения синтеза моноцитами и макрофагами таких медиаторов иммунного ответа, как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и др. Выводится антибиотик медленно, преимущественно с калом (53%), через лёгкие (13%) и с мочой (7%). Период полувыведения составляет 10–15 ч. Эффективность рокситромицина при лечении хламидиоза у детей от 71 до 80%, у взрослых 92,7–100% [43, 44, 16]. Его эффективность при инфекции, вызванной *U. urealyticum*, составляет 73%, а *M. hominis* — 85%. При этом при использовании рокситромицина было зарегистрировано достоверно меньше побочных реакций, чем при лечении доксициклином [45].

Отличная переносимость препарата обуславливает его особую терапевтическую ценность у детей [46]. Например, по данным двух многоцентровых исследований, включавших 477 детей в возрасте от 2 мес до 15 лет с респиратор-

ными инфекциями или инфекциями кожи и мягких тканей, побочные явления, которые могли быть связаны с применением рокситромицина, отмечались только у 4% пациентов. Преимущественно это были лёгкие или среднетяжёлые нарушения пищеварения. Побочные явления в этих исследованиях привели к отмене препарата в 1% случаев. Анализ лабораторных данных обнаружил незначительные и не имевшие клинического значения отклонения от нормальных показателей лишь у небольшого числа детей. Способ применения и дозировка рокситромицина указаны в табл. 7. Следует отметить, что приём пищи задерживает всасывание рокситромицина, но не влияет на его биодоступность. При тяжёлой почечной и печёночной недостаточности суточную дозу уменьшают в 2 раза. Таким образом, рокситромицин имеет ряд преимуществ перед «родоначальником» этой группы антибиотиков эритромицином. По сравнению с азитромицином рокситромицин создаёт более высокие концентрации в крови, обладая при этом несколько менее выраженным внутриклеточным эффектом.

Кларитромицин — первый полусинтетический кислотоустойчивый макролидный противомикробный препарат. Он состоит из 14-членного лактонового кольца, связанного с двумя сахарами, и отличается от эритромицина О-метильным замещением в положении 6-го лактонового кольца, которое определяет кислотоустойчивость и улучшенные противомикробные и фармакокинетические свойства препарата. Первичным метаболитом кларитромицина является 14-гидроксиэпимер, который также обладает про-

Таблица 6. Способ применения и дозировка джозамицина в зависимости от возраста детей

Возраст	Способ применения
От 3 мес до 1 года с массой тела 5,5–10 кг	По 7,5–15 мл/сут суспензии внутрь, между приёмами пищи в 3 приёма 7–14 дней
1–6 лет (масса тела 10–21 кг)	По 15–30 мл/сут суспензии внутрь, между приёмами пищи в 3 приёма 7–14 дней
6–14 лет	По 30–45 мл/сут суспензии внутрь, между приёмами пищи в 3 приёма 7–14 дней
Старше 14 лет	По 1–2 г или 30–50 мг/кг массы тела в сут в 2–3 приёма 7–14 дней

Таблица 7. Способ применения и дозировка рокситромицина в зависимости от возраста детей

Возраст	Способ применения
До 12 лет	Суточная доза составляет 5–8 мг/кг массы тела, разделённая на 2 приёма внутрь, за 15 мин до еды, запивая достаточным количеством воды, в течение 7–12 дней
Старше 12 лет	По 150 мг 2 раза в сут или 300 мг 1 раз в сут внутрь, за 15 мин до еды, запивая достаточным количеством воды, в течение 7–12 дней

тивомикробной активностью. Комбинация его с кларитромицином даёт аддитивный или синергический эффект в отношении различных микроорганизмов. Антибактериальный эффект кларитромицина и его 14-гидроксиметаболита, как и других макролидов, обусловлен связыванием с 50S-субъединицей рибосомы внутри бактериальной клетки. Это приводит к угнетению синтеза белка. Проникновение антибиотика внутрь клеток обеспечивает кларитромицину преимущество при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами, размножающимися внутри клеток хозяина, в том числе и хламидий, генитальных микоплазм.

Кларитромицин, как и другие макролиды, тормозит синтез белка у микроорганизмов за счёт связывания с активным центром рибосом и подавления синтеза пептидной цепи. При этом активность кларитромицина в 2 раза выше, чем у эритромицина, и значительно выше, чем у других новых макролидов [47]. Отмечено лучшее проникновение кларитромицина в лейкоциты по сравнению с эритромицином, джозамицином и рокситромицином, что свидетельствует о возможности увеличения внутриклеточной противомикробной активности. Допускается усиление кларитромицином активности киллерных Т-клеток. Кларитромицин является мощным ингибитором повторного роста бактерий, а наличие 14-гидроксиметаболита усиливает этот так называемый постантибиотический эффект. Кларитромицин, как и эритромицин, имеет широкий спектр противомикробной активности и оказывает действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, атипичные возбудители и некоторые анаэробы. Кларитромицин быстро всасывается из пищеварительного канала, особенно — при приёме в виде суспензии. Приём пищи существенно не влияет на его всасывание. Максимальные концентрации, которые составляют 1 и 2,41 мг/л, достигаются через 1 ч (при приёме 250 мг) или 2 ч (при приёме 500 мг) соответственно. При первом прохождении через печень антибиотик подвергается биотрансформации, что снижает системную биодоступность препарата до 55%. Кларитромицин обладает низкой степенью ионизации и растворим в липидах, поэтому хорошо распределяется в различных органах и тканях. Несмотря на широкое распределение кларитромицина по всему организму, максимальные концентрации его в тканях и органах значительно выше, чем в крови. Кларитромицин связывается с белками сыворотки; степень связывания варьируется — от 42 до 70% [48].

Суточная доза для детей от 6 мес до 12 лет составляет 7,5 мг/кг массы тела, разделённая на 2 приёма. Курс лечения — 7–14 дней. Для детей старше 12 лет разовая доза — 250 мг, принимается 2 раза в сут в течение 7–14 дней.

Мидекамицин — природный 16-членный макролид, продуцируемый грибом *Streptomyces mycarofaciens*, его производное — мидекамицина ацетат — полусинтетический макролидный антибиотик. Как и другие макролиды, обладает в основном бактериостатическим действием, однако в высоких концентрациях, и особенно в отношении микроорганизмов, находящихся в фазе роста, может оказывать бактерицидное действие. Спектр антимикробной активности сходен с эритромицином. По выраженности эффекта против *C. trachomatis* мидекамицин сравним с эритромицином, но превосходит его и другие макролиды по действию на *M. hominis* и *U. urealyticum*. Уникальным свойством препарата является проявление постантибиотического эффекта в отношении *M. hominis* [29]. При пероральном приёме быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, причём абсорбируется почти полностью. Максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются

через 1–2 ч и сохраняются в течение 6 ч. Концентрация в тканях выше, чем в сыворотке. Мидекамицин метаболизируется в печени с образованием соединений, также обладающих некоторой антимикробной активностью. Выводится мидекамицин и его метаболиты с желчью, небольшая часть (менее 5%) с мочой. В отличие от 14-членных макролидов (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин) мидекамицин считают слабым ингибитором микросомальной системы цитохрома Р-450, через которую метаболизируют многие лекарственные препараты.

Детям до 12 лет назначают по 20–40 мг/кг массы тела в сут в 2 приёма. Для детей до 12 лет предпочтительно назначать препарат в виде суспензии (в 100 мл воды), разовая доза суспензии для детей с массой тела до 5 кг составляет 3,75 мл, для детей с массой 5–10 кг — 7,5 мл, 10–15 кг — 10 мл, 15–20 кг — 15 мл, 20–30 кг — 22,5 мл. Препарат принимают до еды. Детям старше 12 лет назначают по 400 мг 3 раза в сут в течение 7–14 дней.

Спирамицин относят к 16-членным природным макролидам. Антибиотик быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация достигается через 1,5–3 ч. Хорошо диффундирует в биологические жидкости и органы. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Очень медленно метаболизируется в печени. Выводится, главным образом, с желчью, мочой (10–14%) и незначительно — с фекалиями. По степени угнетения цитохрома Р-450 в печени спирамицин стоит в списке макролидов последним, то есть его влияние на этот фермент минимально [15, 49, 50]. В отличие от эритромицина и кларитромицина он не вступает в клинически значимые взаимодействия с циклоспорином, цизапридом, пимозидом, дизопирамидом, астемизолом, карбамазепином, мидазоламом, дигоксином, статинами и варфарином [41]. Однако органолептические характеристики данного препарата вносят некоторые ограничения использования его у детей, особенно младшего возраста [16].

Для детей с массой тела более 40 кг назначают из расчёта 150–300 тыс МЕ/кг массы в сут, разделённые на 2–3 приёма. Для детей старше 15 лет по 6–9 млн МЕ (6–9 г) в сут в 2–3 приёма внутрь. Курс терапии 10 дней. Все макролиды с осторожностью применяют при выраженных нарушениях функции печени, почек, сердечных аритмиях. Антибиотики данной группы взаимно ослабляют эффект препаратов группы линкозамидов, хлорамфеникола, не совместимы с гепарином.

Препаратами выбора для терапии детей старше 8 лет являются антибиотики тетрациклинового ряда, которые действуют бактериостатически, обладают широким спектром действия, активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая: *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Chlamydia trachomatis* и др. Следует учитывать также, что были обнаружены штаммы *U. urealyticum*, устойчивые к тетрациклам [26, 27]. Из тетрациклинов более предпочтительно использование доксициклина. Это связано не только с тем, что используемая суточная доза доксициклина в 10 раз меньше, чем доза тетрациклина, но и со значительно более выраженной терапевтической эффективностью доксициклина. По нашим данным, которые согласуются с результатами как отечественных, так и зарубежных исследователей, доксициклин является высокоэффективным препаратом для лечения и хламидиоза, и генитальных микоплазмозов. Так, например, по данным 11 рандомизированных исследований (1434 больных) эрадикация хламидий при использовании доксициклина наблюдалась в 98–100% случаев [51, 17]. Доксициклин

относят к препаратам первой линии эрадикации острого хламидиоза, в то время как азитромицин является наиболее эффективным при хронических вариантах урогенитального хламидиоза [52].

Доксициклин обратимо связывается с белками плазмы (80–90%), хорошо проникает в ткани, через плацентарный барьер, в цереброспинальную жидкость — незначительно. Препарат усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов. Назначают при неосложнённых вариантах урогенитального хламидиоза и микоплазмоза взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг 200 мг внутрь — первый приём, затем 100 мг 2 раза в сут в течение ещё 6 дней. Для детей 8 лет и старше и массой тела менее 50 кг суточная доза для приёма внутрь составляет в первый день лечения 4 мг/кг (принимается однократно), со 2-го по 7-й день суточная доза делится на 2 приёма.

Тетрациклины не применяют при указании на непереносимость препаратов данной группы в анамнезе, с осторожностью применяют при нарушении функции печени, почек, склонности к кровотечениям, не применяют в комбинации с пенициллинами, цефалоспорины, являющимися антагонистами бактериостатических антибиотиков. Тетрациклины нельзя принимать одновременно с молочными продуктами, кальцием, т.к. они могут изменять цвет и даже разрушать эмаль зубов у детей, а также препятствовать росту скелета или вызвать его деформацию. В период применения препаратов группы тетрациклина следует принимать витамины группы В и К. Препараты группы тетрациклина могут повышать чувствительность к солнечному или ультрафиолетовому свету; вызывать головокружение, тошноту или рвоту.

Эффективность фторхинолонов при бактериальных инфекциях, устойчивых к действию антимикробных препаратов других классов химических веществ, позволяет использовать препараты этой группы для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции при повторных курсах антибактериальной терапии. Это обусловлено принципиально отличным от других антибиотиков механизмом действия фторхинолонов. Подавление активности топоизомераз (ДНК-гираза и топоизомеразы IV), ответственных за нормальный биосинтез и процесс репликации ДНК, характерно только для фторхинолонов (топоизомеразы клеток человека практически не чувствительны к фторхинолонам). Все другие группы антимикробных препаратов имеют в микробной клетке другие мишени действия. Высокие терапевтические концентрации в крови, биологических жидкостях, различных органах и тканях, способность проникать внутрь клетки позволяют использовать удобный режим приёма препаратов данной группы [29].

В настоящее время клиницисты уделяют особое внимание оценке эффективности фторхинолонов при урогенитальной инфекции хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной этиологии. Важное значение имеют экспериментальные и клинические исследования, посвящённые изучению механизма хондротоксичности фторхинолонов, их эффективности и переносимости при применении у детей и подростков по жизненным показаниям [29]. Полученные данные и накопленный большой клинический опыт обосновывают возможность (и определяют перечень показаний) применения некоторых препаратов этой группы (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) в педиатрической практике по жизненным показаниям при неэффективности стандартной терапии. Однако для терапии урогенитальных инфекций для детей младше 15 лет фторхинолоны практически не применяются.

У подростков старше 15 лет применяют фторхинолоны II поколения (ломефлоксацин, норфлоксацин, офлокса-

цин, пефлоксацин, ципрофлоксацин) и III поколения (спарфлоксацин).

Ломефлоксацин относят к дифторхинолонам, выпускают только для применения внутрь. С учётом его эффективности, при назначении только один раз в сут, причём в низких дозах, препарат представляет наибольший интерес с точки зрения проведения длительной терапии при хронических процессах в амбулаторных условиях. При урогенитальном хламидиозе (включая бактериально-хламидийную и гонорейно-хламидийную инфекцию) препарат назначают по 400–600 мг/сут, длительность курса лечения до 14 дней; при микоплазменной инфекции — по 600 мг/сут, курс лечения до 10 дней. [29].

Норфлоксацин — первый «истинный» фторхинолон — назначают детям старше 15 лет за 1 ч до еды или через 2 ч после еды внутрь по 400 мг 2 раза в сут 7–14–21 день.

Наиболее оптимальным при урогенитальных воспалительных заболеваниях хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной этиологии считается назначение офлоксацина. Основанием для этого являются высокая активность препарата *in vitro* в отношении хламидий и сопутствующей аэробной бактериальной флоры. Также как и другие фторхинолоны, офлоксацин разрешено использовать у детей старше 15 лет. Препарат назначают внутрь за 30–60 мин до еды или после еды с небольшим количеством воды по 200–400 мг 2 раза в сут, или по 400–800 мг 1 раз в сут в течение 7–10 дней. Возможно в/в капельное введение 200 мг в 5%-м р-ре глюкозы 1 раз в сут. При нарушении функции печени — не более 400 мг в сут.

Из фторхинолонов применяют также пефлоксацин. Назначают его детям старше 15 лет внутрь, во время еды, запивая большим количеством воды, по 400 мг 1–2 раза в сут в течение 14–21 дня. При необходимости дозу можно увеличить до 1600 мг в сут. Возможно внутривенное капельное введение препарата по 400 мг 1–2 раза в сут.

Кроме того, используют антибактериальный препарат группы фторхинолонов ципрофлоксацин. Детям старше 15 лет внутрь по 750 мг 2 раза в сут, перед едой, запивая большим количеством жидкости. Возможно в/в введение препарата по 200 мг.

Спарфлоксацин — относится к фторхинолонам III поколения с наиболее длительным периодом полувыведения [29]. Детям старше 15 лет назначают в первый день терапии однократно 400 мг утром независимо от приёма пищи, затем по 200 мг 1 раз в сут. Длительность курса составляет 10–14 дней для терапии уреа- и микоплазмоза, при лечении урогенитального микоплазмоза эффективность выше при использовании более длительных схем терапии (14–21-й день) [53]. На фоне нарушения функции печени и при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) коррективная дозы не требуется. При лечении уреа- и микоплазмоза эффективность терапии спарфлоксацином составляет 77,5%, при терапии хламидиоза — 90–97,6% [44, 54]. При микст-формах длительность терапии может увеличиваться до 2–3 нед. Является высокоэффективным антимикробным препаратом, с хорошей переносимостью и удобным режимом приёма. Побочные эффекты в виде фотосенсибилизации отмечены у 5–12% пациентов, диспепсические явления — у 2%, преходящие артралгии — у 3%. Развитие этих побочных эффектов обычно не требует отмены препарата [53–55].

Фторхинолоны противопоказаны детям до 15 лет, их с осторожностью применяют при сниженной судорожной готовности. При нарушении функции почек назначают половину терапевтической дозы фторхинолонов 2 раза в сут или полную дозу препарата 1 раз в сут; препараты группы

фторхинолонов повышают токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов. В период применения фторхинолонов следует избегать прямого солнечного света и УФ-излучения (предпочтителен вечерний приём препаратов), системного приёма витаминов с минеральными добавками (следует применять за 2 ч до или через 2 ч после применения). Требуется контроль за состоянием свёртывающей системы (возможно повышение протромбинового индекса). При одновременном введении барбитуратов и анестезирующих средств следует контролировать ЧСС, АД, показатели ЭКГ.

Существует также методика лечения урогенитального хламидиоза по схеме «пульс-терапии». При этом антибиотики разных групп назначают повторно (2–3 раза) 7–10-дневным курсом с перерывами в 14–21 день [12, 13]. Необходимость перерывов объясняется тем, что после первого курса терапии резистентные к антибиотикам элементарные тельца хламидий, находящиеся вне клеток, способны проникнуть в эпителиальные клетки с дальнейшей трансформацией в ретикулярные тельца, ингибируемые при повторных курсах антибиотикотерапии. Однако большинство авторов придерживается той точки зрения, что применение нескольких антибактериальных препаратов имеет больше нежелательных эффектов при незначительном повышении эффективности лечения.

При наличии персистирующей хламидийной инфекции следует воздержаться от приёма антибиотиков, поскольку в этом состоянии хламидии не проявляют метаболическую активность, а эффективные антибиотики обладают бактериостатическим действием.

Начинать антибактериальную терапию у девочек после менархе целесообразно с 1-го дня менструального цикла, т.к. в этот период часто наблюдается активация инфекционного агента.

Во избежание развития кандидоза, лечение антибиотиками проводят на фоне приёма антимикотических средств: синтетических (азолы), или природных (полиены) противогрибковых препаратов для системного, а при необходимости и местного применения. Из «системных» азолов применяют флуконазол и итраконазол, ввиду высокой токсичности кетоконазол практически не используется. Противогрибковые средства следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени. Нет наблюдений использования итраконазола у детей до 14 лет. Профилактическое системное применение полиеновых антимикотиков нистатина и леворина неэффективно, в настоящее время из полиеновых препаратов чаще используют натамицин [13].

Из антимикотиков наиболее часто используют:

- **флуконазол** для детей до 12 лет и массой менее 50 кг доза препарата составляет 3–12 мг/кг массы тела в сут, для детей старше 12 лет и массой тела более 50 кг — 150 мг однократно во 2-й и последний день приёма антибактериальных препаратов;
- **итраконазол** по 100 мг (или 5 мг/кг массы тела при массе менее 50 кг) 2 раза в сут в течение 3 дней за 5 дней до окончания применения антибиотиков для детей старше 14 лет;
- **натамицин** по 100 мг внутрь 2–4 раза в сут в течение периода приёма антибиотиков.

Хламидийная и микоплазменная инфекция поддерживает состояние дисбиоза влагалища, рост анаэробной и грибковой флоры. При выявлении хламидийной и микоплазменной инфекции, ассоциированной с грибковой и анаэробной инфекцией, применяют те же противогрибковые препараты в виде сочетания местной и общей терапии [13]. Оптимальным является применение препаратов, ак-

тивных в отношении грибов, а также гарднерелл, трихомонад, условно-патогенных и патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Преимуществом должны пользоваться препараты, которые оказывают минимальное воздействие на индигенную микрофлору влагалища. Например, вагинальные суппозитории в течение 8 дней по 1 свече, содержащие комбинацию нифуратела и нистатина [56].

Выявление в качестве кофактора условно-патогенных микроорганизмов (стафилококка, стрептококка, кишечной палочки, протей и т.д.) является основанием для возможного применения гомологичных бактериофагов (стафилококкового, стрептококкового, протейного, комбинированного и т.д.) [57]. Для нормализации микрофлоры кишечника (особенно после лечения антибиотиками) могут быть использованы такие препараты как бактисубтил (детям старше 3 лет по 3–6 капсул в сут в течение 7–10 дней, старше 3 лет, в том числе взрослым — по 4–8 капсул в сут внутрь за час до еды), хилак-форте (детям грудного возраста по 15–30 капель 3 раза в сут, детям по 20–40 капель 3 раза в сут внутрь в небольшом количестве жидкости).

Важную роль в патогенетической терапии хламидиоза играет также энзимотерапия, которая нормализует в очагах воспаления проницаемость мембран клеток, обеспечивает противоотёчный и анальгетический эффекты, раннее начало репаративных процессов, а также потенцирует действие антибиотиков, на 20–40% повышая их концентрацию в сыворотке крови. Кроме того, энзимотерапия препятствует распространению отложения фибрина в сосудах, восстанавливая тем самым периферическое кровообращение. Энзимотерапию рекомендуют начинать за 10–14 дней до проведения антибиотикотерапии. Всасываясь в кишечнике со специфическими для них антипротеиназами, энзимы обладают способностью накапливаться в очагах воспалений. Под влиянием протеолитических энзимов происходит оптимизация необходимой катаболической фазы воспаления и ускорение фазы репарации. Протеиназы модулируют функции иммунцитов моноцитов/макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов, повышая их фагоцитарную и цитотоксическую активность. Эти факторы приводят на первом этапе к активации хламидийной инфекции, стимулируя образование ретикулярных телец, чувствительных к действию антибактериальных препаратов. Протеиназы способствуют выведению патогенных иммунных комплексов из тканей, а также тормозят их продукцию. Улучшение микроциркуляции при использовании энзимов происходит вследствие снижения повышенной активности тромбоцитов, повышения пластических свойств эритроцитов, благодаря активации плазминогена, и, как следствия, усиления фибринолиза. Экстравазальное расщепление выделенного фибрина и других белков способствует уменьшению отёка в очаге воспаления.

Характерной чертой хламидийной инфекции является изменение функциональной активности иммунной системы с развитием сенсibilизации, бактериальной интоксикации, дисбактериоза. Длительная антигенная стимуляция иммунной системы при отсутствии этиотропной терапии создают основу для хронизации процесса с периодическими обострениями.

В дополнение к стандартной антибактериальной терапии, особенно при отягощённом аллергоанамнезе, используют антигистаминные препараты в возрастных дозировках. Среди антигистаминных препаратов предпочтительно назначение:

- *клемастина* в таблетках по 0,001 г (для детей 6–12 лет — по 1/2 таблетки 2 раза в день, после 12 лет — по 1 таблетке или по 2 мл в/в или в/м 2 раза в день);
- *хлоропирамина* в таблетках по 0,025 г (разовая доза составляет для детей 1–6 лет — 1/3 таблетки, 6–14 лет — 1/2 таблетки, старше 14 лет по 1 таблетке внутрь, в/в или в/м 2–3 раза в день);
- *лоратадина* (для детей 2–12 лет при массе тела менее 30 кг по 1 ч.л. сиропа или по 1/2 таблетки 1 раз в сут, при массе тела более 30 кг по 2 ч. л. (10 мл) или по 1 таблетке в день внутрь;
- *дезлоратадина* внутрь, независимо от приёма пищи, взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше — 5 мг/сут; детям (в виде сиропа) в возрасте 2–5 лет — 1,25 мг/сут, 6–11 лет — 2,5 мг/сут;
- *фексофенадина* — детям от 6 до 11 лет в таблетках по 30 мг 2 раза в сут, детям старше 12 лет в таблетках по 120 и 180 мг по 1 таблетке 1 раз в сут.

Длительное применение антибиотиков ведет к элиминации нормальной микрофлоры кишечника, то есть к стойкому дисбактериозу. Снижение антигенной стимуляции пейеровых бляшек, являющихся в организме «главным» органом, отвечающим за синтез секреторного IgA, ведёт к резкому снижению синтеза секреторных иммуноглобулинов по всем системам слизистых оболочек, в том числе и во влагалище. Нарушение «экосистемы» влагалища ведёт к разрушению физиологических, биологических, иммунологических барьеров и является фактором риска хронизации процесса и возникновения восходящей инфекции. Поэтому лечение урогенитального хламидиоза у девочек должно быть комплексным, этиотропным и включать коррекцию сопутствующей урогенитальной инфекции, дисбактериоза кишечника и нарушений иммунной системы.

Выбор патогенетической терапии должен быть адекватным и учитывать хронический характер заболевания, возможные осложнения со стороны мочеполовых органов и репродуктивной системы. Назначение патогенетической терапии должно быть направлено не только на коррекцию имеющихся иммунологических нарушений различной степени выраженности, но и на купирование воспалительных процессов, рассасывание фиброзных изменений и улучшение микроциркуляции. Наблюдаемое при хламидиозе угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета требует применения иммуномодуляторов и средств, повышающих неспецифическую реактивность организма. Отмечается снижение общего числа Т лимфоцитов, Т хелперов. Значительные нарушения наблюдаются в интерфероновом статусе больных. Продукция α интерферона обычно снижена в 2–4 раза по сравнению с таковой у здоровых детей. В подобных случаях, на основании данных иммунологического обследования целесообразно включение в комплекс терапевтических мероприятий препаратов интерферона и индукторов интерферона [58].

Интерферонсодержащие иммуномодуляторы стимулируют Т клеточное звено, увеличивают фагоцитарную активность макрофагов, обладают противовирусной и противохламидийной активностью. Также успешно применяют индукторы интерферона.

Патогенетически оправдано применение интерферонов, поскольку помимо способности нормализовать иммунный статус, они участвуют в процессах элиминации хламидийной клетки путём непосредственного ингибирования процессов её репликации и транскрипции. На основании исследования особенностей дозозависимых эффектов интерферонов доказано, что максимальный терапевтический эффект при локальном инфекционном процессе с исключением развития выраженных побоч-

ных реакций можно получить только при местной интерферонотерапии. Хотя в настоящее время доказана антихламидийная активность α , β и γ интерферонов, при лечении больных, страдающих хламидиозом, целесообразно использовать препараты α и γ интерферонов [59].

Препарат интерферон α -2 β , выпускаемый в форме человеческого рекомбинантного интерферона α -2 β , а также в виде суппозиториев, содержащих 150 000 МЕ — 3 млн МЕ, может быть использован у детей любого возраста. У детей с гестационным возрастом более 34 нед используют свечи по 150 000 МЕ человеческого рекомбинантного интерферона α -2 β — по 1 суппозиторию 2 раза в сут через 12 ч, с гестационным возрастом менее 34 нед — по 1 суппозиторию 3 раза в сут через 12 ч. Курс лечения 5 дней, перерыв между курсами 5 дней. Рекомендуемое количество курсов 2–3. В комплексной терапии уреоплазмоза у детей до 7 лет применяют свечи по 150 000 МЕ, старше 7 лет и у взрослых по 500 000 МЕ человеческого рекомбинантного интерферона α -2 β — по 1 суппозиторию 2 раза в сут (через 12 ч) в течение 10 дней, далее 3 раза в нед по 2 свечи в сут с 12-часовым интервалом в течение 1–12 мес. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) отмечен как перспективный лекарственный препарат, обогащенный IgA и IgM, имеющий антитела против герпеса, хламидий, эшерихий, стафилококков, сальмонелл, стимулирующий синтез антител в организме и, кроме того, содержащий большее, по сравнению с монопрепаратами цитокинов, количество белка. Кроме эффекта стимулирования местного гуморального кишечного иммунитета, КИП обладает прямым антимикробным действием за счёт содержания в нем эффекторных антител классов М и А. Эти иммуноглобулины, связываясь с комплекментом, вызывают лизис бактерий.

К группе новых иммунокорректоров относится кипферон, обладающий как местным, так и системным воздействием на организм, формирующий напряжённость противовирусного, противохламидийного и антибактериального иммунитета [60].

Применение кипферона в форме суппозиториев позволяет воздействовать не только на механизмы местного иммунитета, но и на общую иммунологическую реактивность организма за счёт всасывания интерферона, а также активации иммунокомпетентных клеток в месте аппликации препарата. Препарат хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами (антибиотики и т.д.), традиционно применяемыми при лечении урогенитального хламидиоза.

Для повышения качества лечения урогенитального хламидиоза и уреа- и микоплазмоза у девочек целесообразно сочетание системного применения антибиотиков с местной терапией метронидазолом, обработкой влагалища раствором мирамистина, хлоргексидина, а в восстановительный период, для стимуляции репаративных процессов, — раствором перфторана. Наряду с этим целесообразно применение антиоксидантов, витаминных препаратов, адаптогенов (сапарал, экстракт элеутерококка, настойка аралии, пантокрин, настойка лимонника, настойка женьшеня и т.п.) и эубиотиков. Из эубиотиков у девочек допубертатного периода следует применять бифидопрепараты [61]. У старших девочек используют биопрепараты, содержащие как бифидо-, так и лактобактерии. Учитывая накопление бактериальных эндотоксинов, продуктов эндогенной интоксикации, после завершения антибиотикотерапии целесообразно проведение плазмафереза в ближайшем менструальном цикле. Также существуют методики, при которых введение антибактериального препарата осуществляется в конце сеанса плазмафереза,

что способствует активации рецепторного аппарата и повышению антибактериальной активности. Плазмаферез патогенетически оправдан, т.к. во время процедуры происходит не только элиминация токсических субстанций, антигенов, антител, иммунных комплексов, иммунокомпетентных клеток, но и деблокирование собственных систем детоксикации, иммунной системы. Лечебная эффективность плазмафереза обусловлена сочетанным воздействием различных механизмов: детоксикационного, иммунокорректирующего, стимуляцией неспецифической резистентности организма, рео- и коагулокорректирующего эффекта, улучшением микроциркуляции, нормализацией центральной и периферической гемодинамики, нормализацией кислотно-основного состояния, кинетики кислородного метаболизма. Максимальная эффективность плазмафереза наблюдается при проведении его в I фазу менструального цикла (сразу после прекращения менструального кровотечения).

Для снижения риска распространения инфекции сексуально активные пациенты, получившие лечение по поводу хламидиоза, должны быть проинструктированы о необхо-

димости воздержания от сексуальных контактов без использования барьерных методов во время лечения и в течение 7 дней после терапии.

Культуральное исследование проводится не ранее, чем через 14 дней после завершения терапии. Серологические методы диагностики (ИФА, ПЦР) применяют не ранее чем через 4–6 нед после окончания лечения.

Критерии излеченности. Выявление *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum* не является показателем неэффективности терапии. Следует ориентироваться на титр уреа- или микоплазм — он не должен превышать 10^4 ЦОЕ/мл.

Для профилактики рецидивов, реинфекции и осложнений необходимое обследование и лечение половых партнеров, обязательное обследование через 3 и 6 мес после лечения, и ежегодное обследование сексуально активных девушек-подростков, особенно при частой смене половых партнеров и при нерегулярном использовании барьерных методов контрацепции или применении альтернативных методов предохранения от беременности [62, 63].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М.: ИД «Филинь», 1997. — 536 с.
2. Schorzman C.M., Sucato G.S. Sexually Transmitted Infections in Adolescents: A Treatment Update // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2004. — V. 17. — P. 205–213.
3. Burstein G.R., Workowski K.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // Curr. Opin. Pediatr. — 2003. — V. 15. — P. 391–397.
4. Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В., Глазырин Г.А. Хламидийная инфекция и её лечение у детей с болезнью Рейтера // Тез. Рос. научно-практ. конф. дерматовенерологов «Иммунопатология и иммунореабилитация в дерматовенерологии». — Екатеринбург, 1997. — 62 с.
5. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. и др. Хламидиоз у детей. — М.: ГЭОТАР-Медцина, 2000. — 53 с.
6. Патрушева Е.Н. Клиническое течение и ранняя диагностика хламидийной инфекции у новорождённых детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — С-Пб., 1995. — 20 с.
7. Alary M., Joly J.R., Moutquin J.M. et al. Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital Chlamydial infection in pregnancy // Lancet. — 1994. — V. 26, № 344 (8935). — 1461 p.
8. Адаскевич В.П. Инфекции, передающиеся половым путем. Руководство для врачей. — Н. Новгород: Медицинская книга, изд-во НМГА, 2002. — 416 с.
9. Баткаев Э.А., Липова Е.В. Лечение генитального герпеса и уrogenитального хламидиоза / Учебное пособие. — М.: Изд-во РМАПО МЗ РФ. — 2000. — 22 с.
10. Аверьянова С.С. Клинико-иммунологические особенности течения хламидийной инфекции у детей первого года жизни и обоснование терапии ровамицином в комбинации с лейкоинфероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1997. — 28 с.
11. Глазкова Л.К., Ютяева Е.В. Новые представления об уrogenитальном хламидиозе. — Екатеринбург, 2003. — 63 с.
12. Гурова А.И. Хламидийный вульвовагинит у детей // Тез. докл. Первой Всероссийской научно-практической конф. детских и подростковых гинекологов «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии». — С-Пб., 1993. — С. 15–16.
13. Евсюкова И.И. Хламидийная инфекция у новорождённых // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 77–80.
14. Самсыгина Г.А. Хламидийная инфекция у детей // Больница. — 1999. — № 1–2. — 16 с.
15. Самсыгина Г.А. Макролиды и фагоцитоз // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 2. — С. 33–36.
16. Самсыгина Г.А. Макролидные антибиотики в современной педиатрической практике // Фарматека. — 2005. — № 15 (100). — С. 13–17.
17. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей — М.: Боргес, 2002. — 436 с.
18. Ушкалова Е.А. Эффективность и безопасность азитромицина при лечении внебольничных пневмоний у детей // Фарматека. — 2005. — № 16 (111). — С. 15–17.
19. Principi N., Esposito S., Cavagna R. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides // J. Chemother. — 2003. — V. 1. — P. 53–59.
20. Мисюрина О.Ю., Шипицина Е.В., Финашутина Ю.П., и др. Молекулярная характеристика изолятов Chlamydia trachomatis, устойчивых к макролидам // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2002. — Т. 4, Приложение 1. — С. 30–31.
21. Canu A., Malbrun B., Coquemont M. et al. Diversity of ribosomal mutations conferring resistance to macrolides, clindamycin, streptogramin, and telithromycin in Streptococcus pneumoniae // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — V. 46. — P. 125–131.
22. Misyurina O.Y., Chipitsyna E.V., Finashutina Y.P. Mutations in a 23S rRNA Gene of Chlamydia trachomatis Associated with Resistance to Macrolides // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — V. 48, № 4. — P. 1347–1349.
23. Pihlajamaki M., Kataja J., Seppala H. et al. Ribosomal mutations in Streptococcus pneumoniae clinical isolates // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — V. 46. — P. 654–658.
24. Серов В.Н., Жаров Е.В., Чантурия Н.Г. Современные возможности антибактериального лечения уrogenитальной хламидийной инфекции // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 501.
25. Zar H.J. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment // Paediatr. Drugs. — 2005. — V. 7, № 2 — P. 103–110.
26. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Хламидии. Молекулярная организация клетки и некоторые особенности патогенеза инфекций // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 4. — С. 3–5.
27. Материалы 4-го Европейского конгресса по хламидиям Европейского общества по изучению хламидий. Хельсинки, Финляндия. ИПП. — 2000. — № 6. — С. 37–44.
28. Соха Л.Г. Значение субклинических форм герпетической и хламидийной инфекции в рецидивирующем течении пиелонефрита у детей, особенности лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 25 с.
29. Падейская Е.Н. Фторхинолоны: 20 лет в клинической практике. Значение в терапии уrogenитальных инфекций // Фарматека. — 2004. — № 1 (80). — С. 8–11.
30. Shiba K. Pharmacokinetics and tissue distribution of azithromycin in humans // Jpn. J. Antibiot. — 2000. — V. 53, Suppl B. — P. 43–59.
31. Patton DL, Sweeney YT, Stamm WE. Significant reduction in inflammatory response in the macaque model of chlamydial pelvic inflammatory disease with azithromycin treatment // J. Infect. Dis. — 2005. — V. 192, № 1. — P. 129–135.

32. Guo X., Ye Z., Deng R. Male urogenital tract mycoplasma infection and drug-resistance evolution. // *Zhonghua Nan Ke Xue*. — 2004. — V. 10, № 2. — P. 122–124.
33. Foulds G., Luke D.R., Teng R. et al. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1996. — V. 37, Suppl. C. — P. 37–44.
34. Schmidt L.E., Dalhoff K. Food-drug interactions. // *Drugs*. — 2002. — V. 62. — P. 1481–1502.
35. Bachmann L.H., Stephen J., Richey C.M., Hook E.W. 3rd. Measured versus self-reported compliance with doxycycline therapy for chlamydia-associated syndromes: high therapeutic success rates despite poor compliance // *Sex Transm. Dis.* — 1999. — V. 26. — P. 272–278.
36. Hillis S.D., Coles F.B., Litchfield B. et al. Doxycycline and azithromycin for prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women: a use-effectiveness study in public health settings // *Sex. Transm. Dis.* — 1998. — V. 25. — P. 5–11.
37. Schachter J. What is the minimally effective treatment for Chlamydia trachomatis infection? The compliance paradox // *Sex. Transm. Dis.* — 1998. — V. 26. — P. 279–280.
38. Stamm W.E., Hicks C.B., Martin D.H. et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: a randomized double-blind study // *JAMA*. — 1995. — V. 274, № 7. — P. 545–549.
39. Thorpe E.M., Stamm W.E., Hook E.W. et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community-based practices // *Genitourin. Med.* — 1996. — V. 72. — P. 93–97.
40. Гомберг М.А. Азитромицин при урогенитальной хламидийной инфекции // *Современные направления в диагностике и лечении урогенитального хламидиоза*. — Новосибирск, 1998. — С. 5–6.
41. Заплатников А.Л., Вихарева З.Н., Коровина Н.А., и др. Макропен в терапии внутриутробных хламидиозов и микоплазмозов у новорождённых детей // *Тез. докл. IV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство»*. — М., 1997. — 219 с.
42. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Применение джозамицина в сочетании с препаратами растительного происхождения эхинацином и силибинином для лечения урогенитального хламидиоза // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. — 2002. — № 1. — С. 75–79.
43. Деревянко И.И., Синюхин В.Н., Дачевский В.В. Эффективность рокситромицина в лечении хламидиоза у детей // *Тез. докл. IV Рос. нац. Конгресса «Человек и лекарство»*. — М., 1997. — 218 с.
44. Мальцев К.А. Атопический дерматит и хламидийная инфекция у детей (алгоритм этапного обследования, клинические особенности течения, опыт лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1995. — 17 с.
45. Lidbrink P., Bygdeman S., Erntestam L. et al. Roxithromycin compared to doxycycline in the treatment of genital chlamydial infection and non-specific urethritis. // *Int. J. STD AIDS*. — 1993. — V. 4. — P. 110–113.
46. Ушкалова Е.А. Рокситромицин — перспективный антибиотик из класса макролидов // *Фарматека*. — 2005. — № 4–5 (100). — С. 8–10.
47. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Кларитромицин в педиатрии // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 1999. — № 6. — С. 51–60.
48. Рыжко П.П., Рощенюк Л.В. Клацид-СР в лечении урогенитальных инфекций // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. — 2004. — № 3. — С. 81–83.
49. Anadon A., Reeve-johnson L. Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine // *Res. Vet. Sci.* — 1999. — V. 66, № 3. — P. 197–203.
50. Carletti M., Gusson F., Zaghini A. et al. In vitro formation of metabolic-intermediate cytochrome P450 complexes in rabbit liver microsomes by tiamulin and various macrolides // *Vet. Res.* — 2003. — V. 34, № 4. — P. 405–411.
51. Доказательная медицина. — Москва: Медиа Сфера, 2002, Вып. 1. — С. 968–977.
52. Reveneau N., Crane D.D., Fischer E., Caldwell H.D. Bactericidal Activity of First-Choice Antibiotics against Gamma Interferon-Induced Persistent Infection of Human Epithelial Cells by Chlamydia trachomatis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — V. 49, № 56 — P. 1787–1793.
53. Самцов А.В. Сухарев А.В. Микробиологические свойства возбудителей хламидиоза, микоплазмоза и уреоплазмоза, современные подходы к их лечению. Опыт применения спарфлоксацина // *Тез. докладов 1-го Российский конгресса дерматовенерологов*. — С-Пб, 2003. — Т. 2. — С. 130–131.
54. Усова С.А., Баранова Т.М. Опыт применения спарфлоксацина в терапии хронической хламидийной инфекции у женщин // *Тез. докладов 1-го Российский конгресса дерматовенерологов*. — С-Пб, 2003. — Т. 2. — С. 137–138.
55. Батыршина С.В. Результаты и перспективы использования дифторхинолона Спарфло в дерматовенерологической практике. // *Тез. докладов 1-го Российского конгресса дерматовенерологов*. — Санкт-Петербург, 2003. — Т. 2. — С. 23–24.
56. Воробьев Ю.О., Дикке Г.Б., Арсеньева А.А. Оптимизация анти-микробной терапии урогенитального хламидиоза ассоциированного с грибковой инфекцией у женщин // *Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»*. — М., 2005. — 347 с.
57. Кисина В.И., Беднова В.Н., Погорельская Л.В., и др. Тактика обследования и терапии больных инфекционными урогенитальными заболеваниями, осложнёнными дисбактериозом // *Пособие для врачей*. — М., 1996. — 14 с.
58. Ghaem-Maghami S., Lewis D.J., Hay P.E. Characterisation of immune responses to human genital Chlamydial infections. Abstracts of Proceedings of the 3rd Meeting of the European Society for Chlamydial Research. — Vienna, Austria., 1996. — 81 p.
59. Хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение / Методические рекомендации. — М., 1996. — 17 с.
60. Алёшкин В.А., Лопатина Т.К., Федорова И.М. и др. Влияние кипферона на клиническое состояние и показатели иммунной и интерфероновой систем больных с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита // В сб. «Проблемы инфекционных болезней (иммунология, биохимия, биотехнология, иммунобиологические препараты и их применение)». Часть 2. — М., 2000. — С. 7–13.
61. Копанев Ю.А., Кузьменко Л.Г. Особенности применения препаратов для микробиологической коррекции дисбактериоза кишечника у детей // *Лечащий врач*. — 2000; № 5–6. — С. 50 — 51.
62. Лосева О.К. Вопросы полового воспитания и профилактики ИППП среди молодёжи // *Рабочее совещание дерматовенерологов и акушеров-гинекологов «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций»*. — М., 1999. — С. 26–28.
63. Лузан Н.В. Особенности профилактики заболеваний, передающихся половым путем, у несовершеннолетних // *Тез. докл. VII Рос. съезда дерматологов и венерологов*. Часть 3. Казань, 1996. — С. 12–13.

А.Н. Цыгин, О.В. Комарова, Т.В. Сергеева, А.Г. Тимофеева, О.В. Чумакова

Нефротический синдром

НАСТОЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ РАЗРАБОТАНЫ СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ 2004-ГО 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.

Нефротический синдром — клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (более 50 мг/кг в сут или более 40 мг/м² в сут, то есть 3 г/сут и более), гипоальбуминемией (менее 30 г/л), гиперлипидемией и отёками вплоть до степени анасарки [1].

МКБ-10: N04 Нефротический синдром.

Аббревиатуры: НС — нефротический синдром; БМИ — болезнь минимальных изменений; АГ — артериальная гипертензия; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГН — гломерулонефрит; БМК — базальная мембрана клубочков; ОПН — острая почечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость первичным НС составляет 2–13 случаев на 100 000 детей в возрасте до 10 лет.

- ◆ БМИ — наиболее частая причина развития НС в детском возрасте: на долю этого заболевания приходится до 90% случаев НС у детей младше 10 лет и около 50% случаев у более старших детей [2]. Среди взрослых БМИ обуславливает развитие НС в 20–30% случаев [3].
- ◆ Врождённый НС выявляют с частотой 0,9–1,2 на 10 000 новорождённых, эта форма наиболее распространена в Финляндии [4, 5].
- ◆ ФСГС обнаруживают у 35% взрослых пациентов с НС [6]. Частота ФСГС у детей также значимо выросла за последние 20 лет (до 18%, по некоторым данным [7]).

ПРОФИЛАКТИКА

Первичную профилактику не проводят.

СКРИНИНГ

В рутинном порядке скрининг не проводят. При обнаружении в анализах мочи протеинурии выше допустимого уровня (150 мг/сут), особенно превышающей 50 мг/кг в сут или 40 мг/м² в сут (3 г/сут и более), необходимо комплексное обследование для исключения НС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют первичный и вторичный НС.

- ◆ Первичный НС развивается при заболеваниях собственно клубочков почек.
- ◆ Вторичный НС может быть обусловлен обширной группой заболеваний, вызывающих формирование специфической нефропатии.

Основные формы первичного НС:

- ◆ Врождённый НС (дебют до 3-месячного возраста):
 - врождённый НС финского типа;
 - диффузный мезангиальный склероз;

- идиопатический НС.
- ◆ Инфантильный НС (дебют в возрасте от 3 мес до 1 года) [8, 9].
- ◆ НС при:
 - БМИ;
 - ФСГС;
 - мембранозной нефропатии;
 - остром пролиферативном ГН;
 - мезангиопролиферативном ГН;
 - мембранопролиферативном (мезангиокапиллярном) ГН;
 - диффузном экстракапиллярном пролиферативном ГН (с полулуниями);
 - IgA-нефропатии [6, 11–13].

Основные причины вторичного НС:

- ◆ Наследственные заболевания (поликистоз почек, синдром Альпорта, спондилоэпифизарная дисплазия, болезнь Фабри, синдром Марфана и пр.).
- ◆ Коллагенозы (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, ревматизм).
- ◆ Системные васкулиты (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера).
- ◆ Гемолитико-уремический синдром.
- ◆ Рефлюкс-нефропатия.
- ◆ Амилоидоз почек.
- ◆ Сахарный диабет.
- ◆ Болезни крови (лимфогранулематоз, смешанная криоглобулинемия, миеломная болезнь, серповидно-клеточная анемия, талассемия).
- ◆ Тромбозы вен и артерий почек, аорты или нижней полой вены.
- ◆ Опухоли различной локализации.
- ◆ Лекарственное поражение почек (препараты висмута, золота, противосудорожные препараты и др.), введение вакцин.
- ◆ Болезни вирусной этиологии (гепатит В и С, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция).
- ◆ Болезни бактериальной этиологии (септический эндокардит; пневмония, абсцессы, бронхоэктазы, остеомиелит; туберкулёз, сифилис).

Основные причины формирования вторичного врождённого НС [10]:

- врождённый сифилис;
- врождённый токсоплазмоз;
- цитомегаловирусная инфекция.

В зависимости от ответа на стандартный (4–6-недельный) курс терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг НС принято делить на стероидчувствительный и стероидрезистентный.

- ◆ Стероидчувствительный НС (в эту группу входят преимущественно дети с БМИ): в большинстве случаев ремиссия достигается в течение 2–4 нед, у остальных к 6–8-й неделе и только у 4% — через 12 нед от начала лечения.
- Первично-стероидчувствительный нерезидивирующий НС — после однократного курса терапии ГК достигается полная длительная ремиссия.
- Первично-стероидчувствительный нечасторецидивирующий НС — после достижения ремиссии по окончании первого курса терапии ГК рецидивы отмечаются реже чем 2 раза в 6 мес.
- Первично-стероидчувствительный часторецидивирующий НС — после достижения ремиссии рецидивы возникают не реже 2 раз в 6 мес.
- Первично-стероидчувствительный стероидзависимый НС — рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее чем через 2 нед после отмены препарата.
- Поздне-стероидчувствительный — ремиссия развивается через 8–12 нед от начала терапии ГК.
- ◆ Стероидрезистентный НС — отсутствие ответа (ремиссии) на ГК на протяжении всего заболевания.
- ◆ Вторично стероидрезистентный НС — отсутствие чувствительности к терапии ГК после первичного ответа на неё. Среди больных в возрасте до 6 лет с НС, резистентных к терапии ГК, в половине случаев он обусловлен БМИ, у более старших детей с стероидрезистентным НС доля БМИ существенно меньше — около 4%. У остальных больных с резистентным к ГК НС он обусловлен ФСГС, диффузным мезангиопролиферативным ГН или мембрано-пролиферативным ГН [14].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании наличия триады симптомов: протеинурии более 3 г/сут ($> 40 \text{ мг/м}^2$ в сут), гипоальбуминемии (менее 30 г/л), гиперлипидемии.

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие заболеваний почек у родителей пациента, братьев, сестёр и других родственников; на перенесённые в прошлом заболевания почек и других органов, способные проявляться НС; на непереносимость пищевых продуктов и ЛС. Это обусловлено тем, что развитие первичного НС часто провоцируют бактериальная (в том числе стрептококковая) и вирусная инфекции, вакцинация, введение белковых препаратов, обострения аллергических заболеваний.

Первым клиническим симптомом, заметным для больного и окружающих, являются отёки. Они могут развиваться постепенно или же остро, за одну ночь достигнув степени анасарки. Вначале заметные в области век, лица, поясничной области и половых органов, при прогрессировании они распространяются на всю подкожную клетчатку, растягивая кожу с образованием *striae distensae*. В это время у большинства больных появляются транссудаты в серозных полостях: одно- или двусторонний гидроторакс, асцит, гидроперикард; возможно развитие отёка лёгких. Нефротические отёки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем. При выраженных отёках заметны признаки дистрофии кожи и её придатков: сухость, шелушение эпидермиса, ломкость и потускнение волос и ногтей. В период развития асцита состояние больного резко ухудшается: появляется вздутие живота, беспричинные поносы, тошнота, рвота после еды, возникает олигурия. При нарастании гидроторакса и гидроперикарда появляется одышка при физической нагрузке и в покое.

При обследовании пациента обязательно нужно измерить АД, которое часто повышено у детей с активным НС.

Развитие НС может сопровождаться рядом осложнений, связанных с его высокой активностью (потерей белка, в том числе иммуноглобулинов, гиперкоагуляцией), а также с проводимой иммуносупрессивной терапией:

- бактериальные и вирусные инфекции;
- тромбозы и тромбозмболии;
- снижение темпа роста, остеопороз, потеря мышечной массы.

Лабораторные исследования

◆ Анализ мочи по Аддису: суточная экскреция белка с мочой более 50 мг/кг в сут или 40 мг/м^2 в сут (то есть 3 г/сут и более).

- При невозможности проведения анализа мочи по Аддису с определением суточной экскреции белка для уточнения степени протеинурии можно определить отношение уровня экскретируемого белка к креатинину в разовой порции мочи. Этот коэффициент достоверно коррелирует с уровнем суточной протеинурии $/1,73 \text{ м}^2$.

— Экскреция белка (г/сут) $/1,73 \text{ м}^2$ = Концентрация белка в моче (г/л) $\times 0,088$ / уровень креатинина в моче (ммоль/л).

- Количество экскретируемого белка не зависит от морфологического типа ГН.

- При оценке протеинурии у больных с НС имеет значение степень её селективности.

— Селективная протеинурия характеризуется наличием в моче белков с относительной молекулярной массой менее 85 000 (альбумин, серомукоид, трансферрин, тироксин-связывающий глобулин, антитромбин III). Неселективная протеинурия обусловлена прохождением в мочу всех фракций белков плазмы.

— Для количественной оценки селективности протеинурии определяют отношение клиренса IgG к клиренсу альбумина (высокая — индекс селективности ($C_{\text{IgG}} / C_{\text{alb}}$) менее 0,10; низкая — индекс селективности более 0,20).

— Считают, что селективная протеинурия характерна для стероидчувствительного НС, обусловленного БМИ.

- Гематурия от умеренной до макрогематурии, лейкоцитурия также возможны у детей с НС (см. раздел «Дифференциальная диагностика»).

◆ При биохимическом анализе крови обычно выявляют следующие изменения.

- Гипопротеинемия (содержание общего белка крови снижается до 40–30 г/л).
- Гиперлипидемия: наиболее характерно повышение концентрации в сыворотке крови холестерина, триглицеридов; также выявляют дислипидотеинемиию — в активную стадию НС повышается уровень липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности при нормальном или пониженном содержании липопротеинов высокой плотности.
- Возможно повышение концентрации креатинина крови.
- Гипоальбуминемия (менее 30 г/л) и диспротеинемия (резкое уменьшение содержания альбумина и повышение содержания α_2 - и β -глобулинов).

◆ Иммунологическое исследование: при выраженном НС изменяется соотношение содержания в крови основных классов Ig: уменьшается уровень IgG, IgA и повышается IgM (возможно, вследствие его селективной задержки в сосудистом русле).

◆ Коагулограмма: повышение в крови концентрации фибриногена и снижение — антитромбина III (гиперкоагуляция).

◆ Общий анализ крови: высокая СОЭ — признак активности НС; лейкоцитоз может быть следствием как приёма

ГК, так и проявлением бактериальной инфекции, которая часто осложняет НС.

♦ К дополнительным лабораторным исследованиям, применяемым для уточнения генеза НС, относят следующие.

- Определение маркёров вирусов гепатита В, С, D.
- Определение IgG, IgM к цитомегаловирусу, вирусу герпеса, токсоплазме.
- ПЦР (кровь, моча) для обнаружения цитомегаловируса, токсоплазмы, вируса герпеса.
- Иммунологическое исследование крови: АТ к ДНК, АНФ, СЗ компонент комплемента, АСЛО, криоглобулины, антикардиолипиновые АТ.

Инструментальные исследования

- ♦ ЭхоКГ (оценка морфометрических параметров сердца при отёках, АГ, выявление гидроперикарда).
- ♦ ЭКГ (выявление электролитных нарушений, признаков перегрузки левых отделов сердца при отёчном синдроме).
- ♦ УЗИ почек (с доплерографией внутривисцеральных сосудов).
- ♦ Денситометрия поясничного отдела позвоночника или рентгенография трубчатых костей (оценка степени деминерализации костной ткани).
- ♦ Пункционная биопсия почки с последующей световой и электронной микроскопией почечной ткани для уточнения морфологической основы заболевания. Показания к биопсии почки при НС:
 - стероидрезистентность (первичная и вторичная);
 - НС у детей младше 1 года и старше 12 лет;
 - перед началом и через 1 год после лечения циклоsporином.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят между различными морфологическими вариантами первичного НС и другими типами гломерулопатий, которые могут быть причиной вторичного НС [3, 15–17].

Острый пролиферативный гломерулонефрит

Наиболее распространён и хорошо изучен постстрептококковый острый ГН. Доказано участие β -гемолитического стрептококка в его возникновении. Постстрептококковый ГН обычно развивается после фарингита или пиодермии (через 10–12 дней, редко позднее — до 6 нед), возникает спорадически или во время эпидемических вспышек стрептококковой инфекции.

- ♦ Основные клинические признаки: олигурия, отёки лица и голеней, иногда боли в пояснице, животе, АГ, реже НС, редко — учащение и болезненность при мочеиспускании.
 - ♦ Изменения в анализах мочи: типично начало с макрогематурии (в самые первые дни в моче могут преобладать лейкоциты, но уже через несколько дней соотношение меняется в сторону эритроцитов), протеинурия (от умеренной, менее 1 г/сут, до уровня нефротической).
 - ♦ Изменения в анализах крови: анемия, тромбоцитопения, гипокомплементемия, повышение титра АСЛО, появление циркулирующих криоглобулинов, повышение концентрации γ -глобулинов, IgM, снижение концентрации фактора XIII, антитромбина III, α_2 -макроглобулина; в период олигурии возможно повышение концентрации креатинина и мочевины при высоком удельном весе мочи.
- В атипичных случаях экстрауренальные симптомы могут отсутствовать, и заболевание проявляется только небольшой протеинурией и микрогематурией или гипокомплементемией. Для диагноза острого постинфекционного ГН важно не только наличие перечисленных признаков, но и их динамика.
- ♦ Типичное начало без симптомов какого-либо системного заболевания.

♦ Доказательства предшествующей стрептококковой инфекции.

- Позитивная культура стрептококка из зева или с кожи.
- Повышенные титры АТ (динамика в острый период и в период обратного развития).
- ♦ Изменения концентрации факторов комплемента.
- Снижение концентрации С3-фракции в острую фазу.
- Нормальная концентрация С4-фракции.
- Концентрация комплемента нормализуется в течение 6–8 нед.
- ♦ Начало обратного развития заболевания в первую неделю.
- Нормализация диуреза.
- Нормализация АД.
- Снижение концентрации в крови мочевины, креатинина (если были повышены).
- ♦ Нормализация осадка мочи.
- Разрешение макрогематурии в течение 2–3 нед.
- Разрешение протеинурии в течение 3–6 мес.
- Исчезновение микрогематурии в течение года.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Быстропрогрессирующий ГН морфологически характеризуется формированием полуний более чем в 50% клубочков. Клинически заболевание проявляется ОПН, быстро прогрессирующей до терминальной стадии ХПН (в течение от нескольких недель до нескольких месяцев).

- ♦ Быстропрогрессирующий ГН описан как антиБМК нефрит (без лёгочных геморрагий и с вовлечением лёгких — синдром Гудпасчера), пролиферативный, в результате отложения ЦИК, и как нефрит неясного происхождения без иммунных механизмов.
- ♦ Заболевание обычно начинается с развития ОПН с олигурией или анурией, реже с микро- или макрогематурии или с нефротического синдрома. Заболевание быстро прогрессирует — нарастает выраженность симптомов, развивается стероидрезистентный НС, макрогематурия, присоединяется АГ, параллельно происходит снижение клубочковой фильтрации и нарастает гиперазотемия.
- ♦ Морфологическое исследование: большинство клубочков содержат участки фибриноидного некроза и полуния в пространстве Боумена (50–100% всех капсул), состоящие из пролиферирующих эпителиальных клеток парietального листка, макрофагов и фибрина.

Мембранопротиперативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит

Мембранопротиперативный ГН — сравнительно редкое заболевание у детей, более характерно для подросткового возраста, характеризуется диффузной мезангиальной пролиферацией и увеличением мезангиального матрикса с его интерпозицией между базальной мембраной клубочков и эндотелием капилляров, а также между мезангиальными и эндотелиальными клетками, что приводит к утолщению и двухконтурности базальных мембран. Клинико-лабораторные симптомы мембранопротиперативного ГН укладываются в 4 варианта:

- ♦ Острый нефротический синдром: макро- или микрогематурия, отёки, АГ.
- ♦ Рецидивирующая макрогематурия.
- ♦ Изолированный мочевои синдром (гематурия с протеинурией).
- ♦ НС.

У детей наиболее характерное проявление мембранопротиперативного ГН — «смешанная форма» — НС с гематурией и/или с АГ. Диагноз подтверждают с помощью биопсии почки. У большинства пациентов с мембранопротиперативным ГН развивается ХПН, у половины из них — в течение

10 лет от начала болезни. Прогностически неблагоприятными признаками являются персистирующий НС, АГ, раннее снижение почечных функций. При изолированном мочевоом синдроме течение более благоприятное, при этом морфологические изменения носят очаговый характер.

Болезнь минимальных изменений

БМИ — наиболее частая причина идиопатического НС у детей.

- ◆ Клинически БМИ проявляется выраженными отёками и другими типичными признаками НС (выраженная протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия). Начало заболевания часто острое, иногда после респираторной инфекции. Гематурия и особенно АГ развиваются редко, но в дебюте заболевания их наблюдают у 20–30% детей. Клубочковая фильтрация нормальная, иногда понижается вследствие гиповолемии. Истинная почечная недостаточность развивается редко, как правило, у взрослых. Проявления НС не отличаются от таковых при ФСГС или мембранозной нефропатии.

- ◆ Термин «болезнь минимальных изменений» или «отсутствие изменений» произошёл в связи с результатами световой микроскопии почечной ткани, при которой обнаруживают нормальные клубочки или только невыраженную очаговую мезангиальную пролиферацию. Диагностический морфологический критерий БМИ — распространённое «расплавление» ножек подоцитов, обнаруживаемое при электронной микроскопии.

- ◆ У больных со стероидчувствительным НС прогноз хороший. В период ремиссии почки полностью восстанавливаются морфологически. У небольшой части больных, обычно стероидрезистентных, развивается ФСГС, прогноз в таких случаях неблагоприятный. После 5 лет от начала болезни рецидивы НС становятся, как правило, редкими, однако часть больных остаётся в группе рецидивирующего НС или болезнь проявляется рецидивами изолированной протеинурии. У детей БМИ обычно не прогрессирует, только у небольшой части, вероятно в связи с переходом в ФСГС, снижаются функции почек.

Диагноз БМИ подтверждают электронно-микроскопическим исследованием почечной ткани. Однако, учитывая большую частоту БМИ среди детей с идиопатическим НС, начинают обычно со стандартного лечения преднизолоном, и только при отсутствии эффекта в течение 8 нед проводят биопсию почки.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

На ФСГС приходится 10–15% случаев идиопатического НС у детей (около 50% стероидрезистентного НС). Характерный признак — наличие в части клубочков (очаговое поражение) сегментарного (не во всех капиллярных петлях) мезангиального склероза. Этиология неизвестна, обсуждают роль генетических факторов (существуют различия в частоте встречаемости в зависимости от расовой принадлежности). Вторичный ФСГС может быть обусловлен вирусной инфекцией (в том числе ВИЧ), воздействием экзотоксических факторов (героин), как особый патогенетический механизм рассматривают повреждение клубочков вследствие повышенной клубочковой фильтрации и гемодинамических факторов при ожирении, обструктивном пиелонефрите, рефлюкс-нефропатии.

- ◆ Клинически заболевание протекает как типичный НС, реже единственным проявлением может быть протеинурия, не достигающая степени нефротической. В некоторых случаях начале заболевания предшествует респираторная инфекция. Только у части пациентов уже при первых проявлениях болезни имеют место, наряду с НС, АГ, гематурия, повышение концентрации креатинина в крови. Ти-

пично постепенное нарастание протеинурии от небольшой до выраженной, с присоединением других симптомов НС в течение нескольких недель или месяцев. Стероидрезистентность — важный диагностический признак как идиопатического ФСГС, так и перехода БМИ, ранее чувствительной к ГК, в ФСГС.

- ◆ В начальных стадиях поражаются клубочки только юкстамедуллярных нефронов, со временем процесс распространяется. В несклерозированных клубочках гистологические изменения похожи на таковые при БМИ. При световой микроскопии клубочки выглядят неизменёнными или выявляют небольшую пролиферацию мезангиальных клеток. При электронной микроскопии выявляют диффузное утолщение подоцитов. Признаком ФСГС является наличие сегментарного склероза в части клубочков, для диагноза не имеет значения количество клубочков со склерозом. Другими важными признаками для разграничения от БМИ являются атрофия канальцевого эпителия, инфильтрация и фиброз интерстиция.

- ◆ При ФСГС прогноз неблагоприятный. У большинства пациентов с резистентным к терапии НС развивается ХПН в течение от 1 до 20 лет. Более благоприятное течение у пациентов с протеинурией, не достигающей выраженности нефротической. У пациентов со стероидчувствительным НС признаки прогрессирования обычно отсутствуют в течение 5–10 лет. Наличие ремиссий, вызванных преднизолоном или цитостатиками, улучшает прогноз. После трансплантации почки у 20–30% пациентов заболевание рецидивирует с поражением пересаженной почки, обычно в течение месяца после операции.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия — частая причина идиопатического НС у взрослых (до 50% случаев). Мембранозная нефропатия выделена по гистологическим признакам. При световой микроскопии клубочки могут быть относительно нормальными, с небольшой пролиферацией клеток или без нее, но с отчётливым генерализованным диффузным утолщением базальных мембран (отсюда название болезни). У детей мембранозная нефропатия чаще развивается в рамках системных заболеваний и при инфицировании вирусом гепатита В.

- ◆ Клиническая картина: отёки и нефротическая протеинурия, реже менее выраженная протеинурия (менее 2,5–3,0 г/сут), эти проявления могут сочетаться с гематурией и АГ. Концентрация комплемента в крови нормальная, за исключением случаев, развивающихся на фоне системной красной волчанки и гепатита В.

- ◆ Основной морфологический признак — отчётливое генерализованное диффузное утолщение базальных мембран.

- ◆ Прогноз наиболее благоприятен у детей, женщин и пациентов с протеинурией, не достигающей степени нефротической. Из этих категорий больных менее чем у 10% отмечают прогрессирование болезни в течение 10 лет. У мужчин с НС в 50% развивается ХПН, особенно при наличии в дебюте болезни снижения клубочковой фильтрации. Частое осложнение мембранозной нефропатии у взрослых — тромбозы почечных вен.

IgA-нефропатия

IgA-нефропатия — довольно распространённая форма ГН, протекающего с гематурией. В типичных случаях заболевание характеризуется микрогематурией или рецидивирующей макрогематурией. При морфологическом исследовании выявляют мезангиальные отложения IgA (обязательный диагностический признак). Заболевание чаще идиопатическое, однако может быть и вторичным при ряде болезней.

♦ Клиническая картина: рецидивирующая макрогематурия и/или случайно выявленная персистирующая микрогематурия, реже небольшая протеинурия. В дебюте экстраренальные симптомы отсутствуют, при прогрессировании нарастает протеинурия, развиваются НС, АГ, снижение функции почек. Иногда макрогематурия осложняется синдромом ОПН.

♦ Морфологические признаки: в типичных случаях — фокально-сегментарный мезангиопролиферативный ГН, на поздних стадиях — развитие склероза. Редко возможно формирование полулуний. При иммунофлюоресценции выявляют отложение IgA и компонента комплемента C3 в мезангии. При электронной микроскопии обнаруживают плотные депозиты в мезангии.

♦ Прогноз IgA-нефропатии в целом относительно благоприятный, хотя микрогематурия и эпизоды макрогематурии могут персистировать многие годы. Как и при других ГН, прогностически неблагоприятными признаками являются нарастание протеинурии с развитием НС, АГ, снижение почечных функций.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

♦ Генетик: при наличии НС и других гломерулопатий у родственников, при развитии НС в первые 3 мес жизни.

♦ Гастроэнтеролог: при появлении жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне терапии ГК.

♦ Окулист: для исключения стероидной катаракты при длительной терапии ГК.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

♦ Уменьшение выраженности проявлений НС или его полное купирование.

♦ Уменьшение воздействия факторов, обуславливающих прогрессирования нефрита до стадии ХПН.

Показания к госпитализации

Все дети в активной стадии НС подлежат госпитализации в специализированное отделение.

Немедикаментозное лечение

Режим

Постельный режим назначают на несколько дней только при состояниях, связанных с риском для жизни: АГ, выраженных отёках, а также при тяжёлых осложнениях терапии — компрессионном переломе позвонков, переломах костей нижних конечностей, кровоточащей язве ЖКТ, панкреатите. Длительный строгий постельный режим не показан. Палатный или домашний режим разрешают после нормализации АД и уменьшения выраженности отёчного синдрома.

Диета

Наиболее часто при НС с сохранными функциями почек назначают диету с нормальным содержанием белка и ограничением содержания натрия. При гиперазотемии ограничивают содержание белка в рационе до 1,5–2 г/кг. Приём жидкости ограничивают только при гипонатриемии. При развитии таких осложнений, как панкреатиты, гастриты, эрозии и язвы желудка НС и его терапии, ребёнка временно переводят на диету № 5.

Лекарственная терапия

Симптоматическая терапия

Диуретические препараты широко применяют для лечения больных с отёками. Наиболее часто с этой целью назначают петлевые диуретики (фуросемид) [19, 20]. В слу-

чае недостаточного ответа на адекватную дозу фуросемида назначают комбинацию диуретиков с разными механизмами действия (например, фуросемид с гидрохлоротиазидом или спиронолактоном) [29].

♦ Фуросемид назначают внутрь и парентерально в дозе 1–2 мг/кг, при необходимости — 3–5 мг/кг. Диуретический эффект при парентеральном введении наступает быстрее — через 3–5 мин (при пероральном приёме — через 30–60 мин). Продолжительность эффекта при приёме внутрь — приблизительно 8 ч, при в/м и в/в введении — 5–6 ч [21].

♦ Гидрохлоротиазид назначают в дозе 1 мг/кг в сут (обычно 25–50 мг/сут). При длительном лечении необходимы небольшие перерывы (в течение 3–4 дней). При снижении клиренса эндогенного креатинина ниже 50% от нормы гидрохлоротиазид неэффективен. Терапию рекомендуют проводить на фоне диеты, богатой калием, и/или приёма калийсодержащих препаратов (калия хлорид по 1–3 г/сут).

♦ Спиронолактон назначают в дозе 1–3 мг/кг (до 10 мг/кг) 2–3 раза в день. Диуретический эффект развивается через 2–5 дней. Препарат особенно показан при гипокалиемии, вызванной другими диуретиками [19].

Многим больным с НС, гипоальбуминемией и рефрактерными отёками для получения адекватного диуреза, помимо петлевых диуретиков, необходимо введение альбумина [22, 23]. 20% раствор альбумина вводят в разовой дозе 0,5–1 г/кг в течение 30–60 мин с последующим введением фуросемида в/в 1–2 мг/кг в течение 60 мин.

Антиагрегантная терапия

Антиагреганты назначают с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболии у детей с выраженной гипоальбуминемией (менее 20 г/л) и гиперкоагуляцией (концентрация фибриногена в крови более 6 г/л). Применяют дипиридамола или ацетилсалициловую кислоту в низких дозах [24, 25].

Антибактериальная терапия

Антибиотики назначают при развитии бактериальных осложнений иммуносупрессивной терапии. Профилактические курсы антимикробной терапии при НС без признаков присоединения инфекции не показаны.

Препараты кальция и витамина D

Назначают для профилактики развития стероидного остеопороза в средних дозах (кальций — 1000–1500 мг/сут [26, 27], витамин D — 2000–4000 МЕ/сут).

Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикоиды

ГК — препараты выбора при впервые диагностированном НС. Стандартная терапия заключается в пероральном приёме преднизолона в дозе 2–2,5 мг/кг/сут (60 мг/м²)^а в течение 4–6 нед, при отсутствии ремиссии — до 6–8 нед. По достижении ремиссии для её поддержания проводят терапию в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 2/3 от лечебной (35 мг/м²) в один приём в утренние часы^а. Показано, что альтернирующий режим приёма ГК в течение 6–8 нед (не менее 4 нед) с последующим медленным снижением дозы на 5 мг в неделю удлиняет ремиссию по сравнению с ранее применявшимся интермиттирующим режимом с более быстрым снижением дозы.

♦ При стероидчувствительном НС очередной рецидив купируют преднизолоном, приём которого в стандартной дозе продолжают до получения трёх нормальных анализов мочи^а, с последующим альтернирующим курсом в течение 6–8 нед^с. Преднизолон можно заменить на метилпреднизолон, при приёме которого реже развиваются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. 5 мг преднизолона эквивалентны 4 мг метилпреднизолона. Пульс-

рапия метилпреднизолоном ускоряет наступление ремиссии, но не удлиняет её.

◆ Большие трудности вызывает поддержание ремиссии при часторецидивирующем и стероидзависимом НС. Для достижения ремиссии проводят короткий курс терапии преднизолоном в стандартной дозе или пульс-терапию метилпреднизолоном (30 мг/кг трёхкратно с интервалом в один день) с переходом на пероральный приём преднизолона с последующей альтернирующей терапией в минимальной дозе, на которой сохраняется ремиссия. Альтернирующая терапия с использованием минимальной дозы преднизолона может быть длительной, если нет выраженных побочных эффектов. Можно провести однократный курс цитостатической терапии, которая у 40% больных с рецидивами НС купирует их.

◆ Больным со стероидрезистентным НС показана биопсия почки для выбора метода терапии^c.

◆ Один из методов, применяемых при НС, резистентном к стандартным дозам преднизолона, — пульс-терапия метилпреднизолоном. Препарат вводят в дозе 30 мг/кг (не более 1000 мг) в 100–150 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 20 мин трёхкратно с интервалом в один день [28, 29]. Чаще всего пульс-терапию применяют при НС, обусловленном ФСГС^a [30], что позволяет достичь ремиссии у 50% больных с ФСГС (табл. 1). У больных вторичным ФСГС, развившимся как исход БМИ, первые курсы терапии ГК бывают успешными, но далее часто развивается резистентность к терапии.

◆ Другой протокол для лечения ФСГС — применение пульс-терапии ГК и циклоспорина — представлен в табл. 2.

◆ Наименее чёткие протоколы разработаны для стероидрезистентного НС, обусловленного мезангиопролиферативным или мезангиокапиллярным ГН. В некоторых случаях мезангиопролиферативного ГН при небольшой длительности заболевания и отсутствии АГ эффективна стандартная терапия преднизолоном. Лечение можно начинать с пульс-терапии метилпреднизолоном (3–6 введений). При мезангиокапиллярном ГН также имеет смысл проведение 3–6 пульсовых введений метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг через день с последующим переходом, как и при мезангиопролиферативном ГН, на альтернирующую терапию преднизолоном, однако доза последнего должна составлять 2 мг/кг (в отличие от курсов поддерживающей терапии при стероидчувствительном НС), а продолжительность приёма — до 5–6 лет.

◆ При IgA-нефропатии, протекающей с НС, общепринятого протокола лечения нет, хотя существуют отдельные сообщения об эффективности длительного применения преднизолона в альтернирующем режиме.

Отказ от терапии ГК показан при резистентности к ним, в том числе при применении в сверхвысоких дозах, а также при развитии тяжёлых осложнений, требующих прекращения терапии ГК.

План наблюдения за пациентами, получающими терапию ГК по поводу НС:

- измерение массы тела (ежедневно) и роста;
- контроль диуреза (ежедневно);
- контроль АД (ежедневно);
- ЧСС (ежедневно);
- клинический анализ крови (1 раз в 10–14 дней);
- исследование концентрации электролитов крови (кальций, калий, натрий, хлор) (1 раз в 10–14 дней);
- общий анализ мочи (1 раз в 7 дней);
- определение суточной экскреции белка (1 раз в 7–10 дней);
- ЭКГ (до назначения ГК-терапии и через 2 недели от её начала);
- рентгенография или денситометрия поясничного отдела позвоночника (через 3 мес после начала лечения ГК, повторное исследование проводят через 6 мес после первого);
- контроль за психическим состоянием (поведение, сон, память);
- осмотр офтальмолога (через 1 мес после начала лечения ГК, затем ежегодно);
- диастаза мочи, амилаза крови (1 раз в 10–14 дней);
- функциональные пробы печени (1 раз в 10–14 дней);
- ФЭГДС (через 1 мес после начала лечения ГК).

Цитостатики

Цитостатические препараты применяют для лечения часторецидивирующего, стероидзависимого и стероидрезистентного НС при БМИ^a, стероидрезистентного НС при ФСГС^b. Чаще всего применяют циклофосфамид.

◆ При стероидзависимом НС циклофосфамид назначают по 2 мг/кг в сут в течение 8–12 нед.

◆ Хлорамбуцил назначают по 0,2 мг/кг в сут; продолжительность курсов такая же, как и при применении циклофосфамида.

Лечение цитостатиками сочетают с приёмом преднизолона в небольшой дозе (0,2–0,3 мг/кг в сут). По окончании

Таблица 1. Схема лечения НС с применением пульс-терапии ГК и циклофосфамида

Неделя	Метилпреднизолон, 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклофосфамид
1–2	Через день	–	–
3–10	1 раз в нед	2 мг/кг через день	–
11–18	1 раз в 2 нед	2 мг/кг через день	2 мг/кг
19–52	1 раз в мес	2 мг/кг через день	–
53–78	1 раз в 2 мес	2 мг/кг через день	–

Таблица 2. Схема лечения НС с применением пульс-терапии ГК и циклоспорина

Неделя	Метилпреднизолон, 30 мг/кг в/в	Преднизолон	Циклофосфамид
1–2	3 раза в нед	–	–
3–8	1 раз в нед	2 мг/кг через день	6 мг/кг в сут
9–29	–	1 мг/кг через день	3 мг/кг в сут
30–54	–	0,5 мг/кг через день	3 мг/кг в сут

курса лечения цитостатиками преднизолон отменяют постепенно, в течение 2–4 нед.

При отсутствии у больных со стероидзависимым или часторецидивирующим НС опасных для жизни осложнений терапии ГК целесообразно до начала приёма цитостатиков добиться ремиссии 2-недельным курсом преднизолона в стандартной дозе или пульс-терапией метилпреднизолоном.

При НС на фоне БМИ эффективность циклофосфамида приближается к 100% (67–93%). При других морфологических типах ГН эффективность циклофосфамида ниже. Пролонгирование ремиссии циклофосфамидом при часторецидивирующем или стероидзависимом НС удаётся получить у 40–60% больных. На продолжительность ремиссии оказывает влияние длительность приёма циклофосфамида — если она превышает 3 мес, то у 66% пациентов ремиссии продолжаются более 5 лет. Назначением циклофосфамида при мезангиопролиферативном ГН удаётся достичь ремиссии у 46% больных. При ФСГС, мембранопролиферативном ГН применение циклофосфамида не оправдано.

План наблюдения за больными во время лечения цитостатиками:

- контроль за содержанием лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов в крови (1–2 раза в неделю);
- контроль за гематурией, характером мочеиспускания с целью профилактики развития геморрагического цистита (1–2 раза в неделю);
- функциональные пробы печени, учитывая риск развития токсического гепатита (1 раз в 10–14 дней);
- контроль за состоянием поджелудочной железы для предупреждения развития токсического панкреатита (амилаза крови, диастаза мочи 1 раз в 14 дней);
- контроль за концентрацией мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) (1 раз в 10–14 дней).

Для профилактики цистита циклофосфамид следует принимать в первую половину дня, обязателен приём жидкости на ночь. При содержании лейкоцитов крови менее $3 \times 10^9/\text{л}$ препарат следует отменить и увеличить дозу преднизолона. После прекращения лечения цитостатиками приём преднизолона в небольшой дозе следует продолжить ещё в течение 10–14 дней, затем постепенно отменить под контролем содержания лейкоцитов в крови (возможна небольшая лейкопения после отмены преднизолона). Снижение содержания эритроцитов и тромбоцитов в крови при приёме цитостатиков наблюдают реже, чем лейкопению, отмена препарата на короткий срок обычно приводит к быстрому восстановлению количества форменных элементов. К серьёзным побочным эффектам цитостатической терапии относят гонадотоксичность.

Циклоспорин

Препарат применяют у больных с частыми рецидивами НС и осложнениями терапии ГК по 5–6 мг/кг в сут^а в сочетании с преднизолоном в небольших дозах в течение 12 мес^с (полная отмена преднизолона возможна через 3 мес от начала лечения циклоспориномD). Назначение циклоспорина оправдано при стероидзависимом или часторецидивирующем НС при невозможности продолжения лечения ГК^а [28, 35]. Также целесообразно применение циклоспорина при стероидрезистентном НС^в (табл. 2). Продолжительность терапии может достигать 2 лет. В связи с риском развития интерстициального фиброза до начала лечения желательного провести биопсию почки, которую повторяют через год [36].

Лечение циклоспорином начинают с небольшой дозы (2–3 мг/кг в сут), постепенно повышая её до 5–6 мг/кг в

сут, под контролем концентрации препарата в крови (должна составлять 100–200 нг/мл). Эффект при стероидчувствительном НС достигается к концу 3-го месяца лечения, продолжительность курса терапии 6–12 мес^с [37].

План наблюдения за больными во время лечения циклоспорином:

- контроль за концентрацией креатинина, мочевины, калия, амилазы, мочевой кислоты, содержанием тромбоцитов в крови (1 раз в 7–10 дней);
- контроль за концентрацией циклоспорина в сыворотке (1 раз в 10–14 дней);
- контроль диуреза (ежедневно);
- контроль АД (ежедневно).

При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы или на 30% от исходного уровня дозу циклоспорина уменьшают на 50%, при нормализации указанного показателя терапию продолжают в прежней дозе. В противном случае лечение прекращают до нормализации концентрации креатинина в крови, после чего возобновляют, уменьшив дозу препарата на 50% с последующим её повышением до исходной. При снижении клубочковой фильтрации на 50% препарат отменяют. В случае развития АГ назначают блокаторы кальциевых каналов. При нейротоксичности (нарушение сознания, судороги) препарат отменяют до нормализации состояния.

Другие препараты

В настоящее время распространение получили производные микофеноловой кислоты, в частности микофенолат мофетила, который назначают по 800 мг/м² в сут при стероидзависимом и стероидрезистентном НС [38]. У детей со стероидзависимым и часторецидивирующим НС также можно использовать левамизол по 2,5 мг/кг через день; продолжительность курса лечения — 6–12 мес^а [39, 40].

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Родителям детей с НС следует разъяснить необходимость соблюдения диетических мероприятий, умеренной физической активности. Перед началом ГК- и иммуносупрессивной терапии лечащий врач должен проинформировать пациента и его родителей о возможных осложнениях проводимого лечения, о первых признаках возникновения этих осложнений и путях их коррекции.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Дети при достижении ремиссии НС находятся под наблюдением нефролога в течение 5 лет от момента её достижения. Дети с персистирующей активностью НС находятся под наблюдением нефролога весь период заболевания.

ПРОГНОЗ

Стероидчувствительный НС: в 95% случаев стойкая ремиссия более 5 лет, в 5% — летальный исход [41]. Стероидрезистентный НС в большинстве случаев прогрессирует до терминальной стадии ХПН. Основные причины летального исхода:

- некупируемая активность НС;
- ОПН или ХПН;
- инфекционные осложнения (пневмония, эмпиема плевры, сепсис, апостематозный нефрит, присоединение пиелонефрита к ГН);
- тромбозы, тромбоэмболия;
- ятрогенные причины: агранулоцитоз, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, острый панкреатит, суицидальные попытки в период лекарственного психоза.

Л.С. Намазова, В.К. Таточенко, С.Г. Алексина, М.Г. Галицкая, З.А. Извольская, А.Г. Ильин, В.Н. Садовникова, О.В. Чумакова

Вакцинация против гриппа детей с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями

НАСТОЯЩЕЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ СОДЕРЖИТ ПОСЛЕДНИЕ СВЕДЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ГРИППА, ЕГО КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ, А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНОСТЯХ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ОСОБЕННО ТЩАТЕЛЬНО ОПИСЫВАЮТСЯ МЕТОДЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ, В ТОМ ЧИСЛЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ. УКАЗЫВАЮТСЯ ВСЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ И ГОТОВЯЩИЕСЯ К РЕГИСТРАЦИИ В РФ ВАКЦИНЫ ОТЕЧЕСТВЕННОГО И ЗАРУБЕЖНОГО ПРОИЗВОДСТВА, МЕТОДЫ ИХ ВВЕДЕНИЯ, ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ОСОБЫЙ ИНТЕРЕС ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ АВТОРОВ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА У ДЕТЕЙ КАК ЗДОРОВЫХ, ТАК И С РАЗЛИЧНЫМИ ОТКЛОНЕНИЯМИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ И ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ. ПОСОБИЕ УТВЕРЖДЕНО НА ЗАСЕДАНИИ УЧЕНОГО СОВЕТА ГУ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН 14 СЕНТЯБРЯ 2006 Г.

48

В России в Календаре иммунопрофилактики по эпидемическим показаниям (Приказ МЗ РФ № 229 от 27.06.2001 г.) прививки против гриппа предусмотрены следующим категориям лиц повышенного риска:

- лицам старше 60 лет;
- страдающим хроническими соматическими заболеваниями;
- часто болеющим ОРВИ детям дошкольного возраста;
- школьникам;
- медицинским работникам;
- работникам сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений;
- воинским контингентам.

В Приказе Минздравсоцразвития № 27 от 17.01.2006 г. вводится перечень контингентов, вакцинируемых в обязательном порядке — в него входят дети, посещающие дошкольные учреждения, учащиеся 1–4 классов, медицинские работники, работники образовательных учреждений, взрослые старше 60 лет. Это весьма важное решение позволит снизить и общую заболеваемость. По опыту Японии, вакцинация школьников сопровождается не только резким снижением заболеваемости гриппом всего населения, но и существенным уменьшением «избыточной смертности», когда каждые 420 прививок от гриппа предотвращают один смертельный исход от этой тяжёлой инфекции.

ИСТОРИЯ ИНФЕКЦИИ

Грипп — заболевание, известное с давнего времени. В 412 г. сходную с гриппозной вспышку заболевания описал Гиппократ, а в XIV веке грипп получил название «инфлюэнца». В 1729 г. грипп был описан Жюсье (Jussieu). Известны эпидемии 1889 г. и пандемия 1918–1920 гг. («испанка»), унесшая жизни более 20 млн чел. В сравнительно недавнее время пандемии гриппа были зарегистрированы в 1957–1958 гг. («азиатский грипп»), 1969–1970 гг.; в эпидемический сезон 1991–1992 гг. во Франции гриппом переболело 2,5 млн

L.S. Namazova, V.K. Tatochenko, S.G. Aleksina, M.G. Galitskaya, Z.A. Izvolskaya, A.G. Ilyin, V.N. Sadovnikova, O.V. Chumakova

Vaccination against the flu among children with disturbances in states of health and chronic diseases

THE PRESENT TEXTBOOK FOR THE DOCTORS HIGHLIGHTS THE LATEST DATA ON THE FLU SPREAD, ITS CLINICAL MANIFESTATIONS, AS WELL AS OPPORTUNITIES FOR ITS PREVENTION AND TREATMENT. THE AUTHORS ESPECIALLY CAREFULLY DESCRIBED THE METHODS OF IMMUNOPROPHYLAXIS, INCLUDING SPECIFIC-LIKE TYPE. THEY LISTED ALL THE REGISTERED VACCINES AND VACCINES OF LOCAL AND FOREIGN ORIGIN TO BE REGISTERED IN THE RUSSIAN FEDERATION, METHODS OF THEIR INJECTION, PROBABLE UNDESIRABLE PHENOMENA. SPECIFIC STRESS WAS LAID ONTO THE OWN PERSONAL DATA OF THE AUTHORS AS TO APPLICATION OF THE VACCINES AGAINST THE FLU AMONG BOTH HEALTHY CHILDREN AND THOSE, WHO SUFFER FROM VARIOUS DISTURBANCES OR CHRONIC DISEASES, INCLUDING PERNICIOUS RUN. THE TEXTBOOK WAS APPROVED AT THE MEETING OF THE SCIENTIFIC COUNCIL OF THE GENERAL DIRECTORATE, SCIENTIFIC CENTER OF CHILDREN'S HEALTH, RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, ON SEPTEMBER 14, 2006.

человек [5]. Ежегодно гриппом заболевают до 10% населения земного шара, а во время пандемий это число возрастает в 4–6 раз [6].

Грипп является одним из самых опасных инфекционных заболеваний по тяжести течения и последствий перенесённого заболевания [1].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

По данным Минздравсоцразвития РФ, можно проследить динамику заболевания населения страны гриппом и острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточнённой локализации (под этим диагнозом также иногда скрываются случаи гриппозной инфекции). Однако данные официальной статистики интерпретировать сложно (табл. 1, 2). С одной стороны, можно констатировать снижение заболеваемости и гриппом и ОРИ, например, с 2003 по 2005 г. Однако с другой стороны, представляется вообще маловероятным, чтобы дети России переносили менее 1 эпизода острой респираторной инфекции в год.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЕКЦИИ

Возбудитель гриппозных эпидемий, РНК-содержащий вирус гриппа (*Myxovirus influenzae*) человека, был открыт в 1933 г. в Англии в лаборатории Эндриуса. Вирус гриппа высокоустойчив к действию низких температур. При температуре от -25°C до -75°C вирус сохраняется несколько лет. Прогревание при температуре 50°C – 60°C инактивирует вирус в течение нескольких минут; дезинфицирующие растворы убивают вирус моментально [7].

Существуют три самостоятельных типа вируса гриппа — А, В и С (семейство ортомиксовирусов). В составе вируса гриппа имеются внутренние и поверхностные антигены. Тип вируса определяют его внутренние антигены, которые обладают слабой иммуногенностью. К поверхностным антигенам относятся гемагглютинин (Н) и нейраминидаза (N), которые представляют собой гликопротеиды, входящие в наружный слой оболочки вируса [1]. Идентификацию штаммов вируса А проводят с учётом его гемагглютинационных и нейраминидазных антигенов. В новой номенклатуре перечислено 12 гемагглютининов (Н1–Н12) и 9 нейраминидаз (N1–N9). Антигенные различия встречаются и внутри штамма вируса В, но формальная классификация не учитывает особенности их нейраминидазного состава. Гриппозная инфекция распространена повсеместно, вирус постоянно циркулирует среди населения. Борьба с гриппом затрудняется тем, что вирус гриппа обладает способностью видоизменяться. Замена одного из участков

вирусного генома приводит к образованию новых подтипов вируса, что особенно характерно для вируса гриппа типа А. Вирусы гриппа типа А подвержены двум формам изменений: а — более частые, но менее значительные изменения антигенного состава (так называемый, дрейф антигенов) и б — редкие, но радикальные изменения (замена антигенов, антигенный шифт) [2]. Антигенная изменчивость по типу дрейфа отмечается ежегодно или раз в несколько лет в результате мутаций в естественных условиях циркуляции вируса. Мутации возможны при сочетанной инфекции вирусами гриппа различного происхождения (например, вируса гриппа птиц и вируса гриппа человека) в организме животного (к примеру, свиньи); при этом рекомбинантный вариант вируса может обладать патогенностью для человека. Непостоянство антигенной структуры вируса может быть связано с естественным отбором наиболее вирулентных и более приспособленных мутантов вируса. Как было указано выше, для вируса гриппа типа А характерен также антигенный шифт — появление «нового» вируса, что может обусловить развитие пандемии гриппа, так как иммунитет к такому вирусу в популяции отсутствует. В XX веке появились три новых по гемагглютининову и два новых по нейраминидазе вируса гриппа человека. Изменчивость вируса может привести к тому, что иммунитет окажется недостаточным для эффективной борьбы организма с обновленным вирусом.

В связи с уникальной особенностью вируса гриппа изменять свою антигенную структуру, создана международная система наблюдения, изучающая изменения возбудителя гриппа в различных регионах мира и концентрирующая информацию в Женеве. На основании полученной информации Всемирной организацией здравоохранения производится оценка эпидемической ситуации и даются рекомендации по включению актуальных новых штаммов вируса в состав вакцин, призванных обеспечить специфическую защиту населения к началу ожидаемой эпидемии [1]. Строгий ежегодный этиологический надзор за гриппом и научно обоснованные мероприятия по предотвращению появления пандемического вируса, несомненно, способствуют профилактике пандемий, не наблюдавшихся уже 38 лет [3].

Особенность пандемий состоит в их внезапности и охвате многих стран и большого числа людей, нередко с большим процентом летальных исходов даже среди взрослых, не относящихся к группам риска. Поэтому ВОЗ считает, что планирование и проведение подготовительных мероприятий должно начинаться заблаговременно, поскольку в ус-

Таблица 1. Динамика заболеваемости гриппом и острыми инфекциями дыхательных путей множественной и неуточнённой локализации взрослого населения РФ (на 100 000 населения)

	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
Грипп	1190,6	2416,9	640,4	638,1
Острые инфекции ДП	19216,8	20003,2	18259,9	18581,9
Всего:	20407,4	22420,1	18900,3	19220

Таблица 2. Динамика заболеваемости в РФ гриппом и острыми инфекциями дыхательных путей множественной и неуточнённой локализации детей до 14 лет включительно (на 100 000 детского населения)

	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
Грипп	3105,4	6345,0	1503,5	1697,6
Острые инфекции ДП	65628,7	70331,7	67210,5	72217,5
Всего:	68734,1	76667,7	68714	73915,1

ловиях начавшейся пандемии будет трудно и даже невозможно осуществить все необходимые мероприятия [8]. При планировании мероприятий следует учитывать, что пандемии обычно протекают волнообразно и могут продолжаться до 1,5–2 лет.

Основными инструментами предупреждения и борьбы с пандемией гриппа являются вакцинация, химиопрофилактика, химиотерапия, а также антибиотикотерапия для лечения бактериальных осложнений болезни.

Более чем 60-летний опыт применения вакцин показал, что вакцинация, будучи безопасной и эффективной, является краеугольным камнем профилактики гриппа [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Нарушения со стороны органов дыхания играют существенную роль в клинике гриппа, однако основное значение имеют общие нарушения. Грипп, вызываемый вирусами типа А и В, за небольшими исключениями протекает однотипно. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела, покраснения лица, головной боли, миалгий, чувства разбитости. Температура тела достигает 39–41°C. Отмечена обратная зависимость между температурой тела и возрастом больных, и наоборот, тяжесть общих нарушений коррелирует с возрастом. Сухой кашель, ринит относятся к ранним проявлениям гриппозной инфекции, но тяжесть общего состояния больных маскирует их. Боли в горле, связанные с катаральным фарингитом, характерны для большинства пациентов. Одновременно развиваются слезотечение, светобоязнь, чувство жжения в глазах и боли при движении глазных яблок. При некоторых эпидемиях у 1/3 детей и подростков развивается диарея [2].

Самой тяжёлой формой гриппа является первичная вирусная пневмония, которая поражает людей, независимо от возраста и состояния здоровья. После типичных проявлений гриппа быстро повышается температура, появляется кашель, одышка и цианоз. Развивается отёк лёгких с последующей сердечной недостаточностью и осложнениями со стороны почек и нервной системы. Применение антибиотиков бесполезно. Быстро наступает летальный исход. В ходе пандемии 1918–1919 гг., когда погибло 20 млн человек, именно такая молниеносная форма гриппа чаще всего поражала молодых, до этого здоровых людей.

Наиболее частой причиной летального исхода у детей при тяжёлом гриппе является нейротоксикоз (энцефалопатия в сочетании с гемодинамическими расстройствами). При гриппе возможно развитие геморрагического синдрома с кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки и внутренние органы, повышенной кровоточивостью; наиболее опасны проявления геморрагического отёка лёгких (геморрагическая пневмония). В неосложнённых случаях наступает полное выздоровление.

В любом возрасте и в здоровом организме могут развиваться осложнения, однако наиболее часты они у лиц, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом. Течение гриппа утяжеляется при присоединении других, сопутствующих вирусов (аденовируса, респираторно-синцитиального, парамиксо- и энтеровируса), которые способствуют развитию смешанной инфекции.

ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Наличие стёртых и бессимптомных форм болезни и короткий инкубационный период обуславливают бурный подъём заболеваемости. Противозидемические мероприятия (изоляция больного, санитарно-гигиенические и профи-

лактические мероприятия с использованием химиопрепаратов и иммуномодуляторов) не могут предотвратить повсеместного распространения гриппа. Лучшим из профилактических средств является вакцинация [1].

Современная концепция вакцинопрофилактики гриппа ориентирована, прежде всего, на иммунизацию лиц высокого риска заражения и последствий инфекции. В соответствии с этой концепцией, Министерство здравоохранения и социального развития РФ рекомендует каждый год вакцинировать всех россиян старше 6 мес, если они входят в группу риска по возрасту, состоянию здоровья и характеру профессиональной деятельности. Рекомендации Минздрава основаны на следующих фактах:

♦ Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) негриппозной этиологии являются массовыми инфекционными заболеваниями человечества. В 90-х годах прошлого века в России ежегодно заболевали этими инфекциями от 27 до 41 млн человек. Согласно данным Г.Г. Онищенко, в 1999 г. в Российской Федерации зарегистрировано 26 млн 157 тыс. (74%) случаев ОРВИ, 5 млн 956 тыс. (17%) — гриппа и 2 млн 949 тыс. (10%) — других инфекций. Иными словами, на долю гриппа и ОРВИ приходится 90% регистрируемой в стране инфекционной заболеваемости.

♦ Грипп является причиной избыточной смертности людей с разными видами хронической патологии, прежде всего, заболеваниями сердца, лёгких, нарушениями обмена веществ (диабет) или их комбинациями. При указанной патологии избыточная смертность колеблется от 104 до 870 на 100 тыс. населения при показателе 2 в группе клинически здоровых лиц.

♦ Гриппозная инфекция представляет опасность для беременных женщин (обострение хронической патологии) и плода (спонтанный аборт, тератогенное действие — задержка развития, нарушение функции ЦНС и т.д.)

♦ Современные инактивированные вакцины нового поколения (субъединичные и сплит-вакцины) хорошо переносятся лицами любого возраста, начиная с 6 мес, и вызывают выраженный иммунный ответ.

♦ Вакцинопрофилактика снижает заболеваемость гриппом. У привитых людей инфекция протекает легко, уменьшается частота осложнений и избыточной смертности. Так, среди вакцинированных пациентов с бронхитальной астмой случаи заболевания наблюдались на 67,5% реже. На 69% снижается заболеваемость острым средним отитом у привитых детей в возрасте от 6 до 30 мес по сравнению с непривитыми.

♦ Правильно организованная иммунопрофилактика гриппа сопровождается снижением заболеваемости другими ОРВИ. Это снижение по данным разных авторов лежит в пределах 25–65%.

♦ Вакцинация против гриппа даёт высокий экономический эффект. Один рубль, вложенный в прививки, даёт от 3 до 6, а по некоторым данным, до 25 руб. экономии за счёт сокращения затрат на лечение, оплату больничных листов и т.д.

♦ Существует система международного наблюдения за антигенной изменчивостью вируса, позволяющая ежегодно определять, какие штаммы являются актуальными и должны войти в состав вакцины, предназначенной для иммунопрофилактики в новом сезоне.

♦ Выраженный противогриппозный иммунитет сохраняется у подавляющего большинства привитых инактивированной вакциной лишь в течение одного года.

♦ Данные о быстрой и регулярной изменчивости вируса гриппа наряду с материалами об угасании противогриппозного иммунитета в течение 12 мес стали главными

аргументами при выработке мировым сообществом предложения проводить прививки ежегодно, используя противогриппозные вакцины с постоянно обновляемым антигенным составом [31].

Статистика свидетельствует, что гриппозные вакцины, приготовленные из соответствующих вакцинных штаммов, а также вовремя и правильно применённые, способны защитить от заболевания гриппом свыше 80% взрослых и детей. При этом смертность в старшей возрастной группе снижается в десятки раз. Однако до настоящего времени противогриппозные вакцины применяются недостаточно широко. Только в отдельных частях Европы и США во время гриппозных эпидемий вакцинируется несколько процентов населения. В большинстве стран, несмотря на высокую заболеваемость и высокий уровень смертности от этой инфекции, вакцинация населения вообще не проводится (Китай, Гонконг и др.) Это связано со многими причинами, в частности, со стоимостью вакцинных препаратов, а также недостаточным уровнем образования населения (нежеланием подвергать себя дополнительным медицинским процедурам). В подавляющем большинстве стран вакцинируются только пациенты, относящиеся к группам повышенного риска заболеваемости и смертности от гриппа. Это, в первую очередь, лица старше 65 лет, на долю которых приходится основное количество летальных исходов от этой инфекции, лица всех возрастов с хроническими заболеваниями сердца, почек и лёгких, патологией эндокринной и иммунной систем. Во Франции, Испании, Нидерландах, Великобритании, в некоторых штатах США и Канады вакцинация групп риска проводится бесплатно, за счёт средств государства и страховых компаний. Но даже в этом случае вакцинируется не более 50% подлежащих вакцинации лиц. В других странах вакцинация проводится за счёт самих вакцинируемых, и в этом случае «охват» вакцинируемых не превышает 5–10%. Однако необходимо отметить, что в последние годы в большинстве европейских стран наблюдается тенденция к быстрому увеличению количества доз вакцин, применяемых для профилактики гриппа, особенно в группах риска.

Мировой опыт борьбы с инфекционными заболеваниями к настоящему времени свидетельствует, что для достижения эпидемиологического эффекта при профилактике вирусных заболеваний необходимо вакцинировать не менее 70–80% населения. Только при этом условии удастся не только защитить каждого вакцинированного, но и создать коллективный иммунитет, при котором возможность инфицирования непривитых лиц резко снижается. Существует ряд исследований, как в нашей стране, так и за рубежом, в которых показана возможность создания коллективного иммунитета при использовании противогриппозных вакцин. К сожалению, вакцинировать ежегодно такое количество людей не представляется возможным. Однако совершенно очевидно, что кроме вышеперечисленных групп риска необходимо также вакцинировать детей в возрасте от 6 мес до 14 лет, которые наиболее часто болеют гриппом и являются основными источниками инфицирования из-за тесного контакта с родителями и другими детьми в детских учреждениях. Кроме того, отдельную группу риска представляют медицинские работники, работники транспорта и сферы обслуживания, которые имеют частые контакты с большим количеством других лиц и у которых высока вероятность контакта с больными [32].

ВАКЦИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гриппозные вакцины готовятся из актуальных штаммов вируса гриппа человека, ежегодно рекомендуемых Все-

мирной организацией здравоохранения для использования в предстоящий эпидемический гриппозный сезон на основании анализа эпидемической ситуации (раздельно для северного и южного полушарий). Эти рекомендации разрабатываются на основе данных эпиднадзора за ситуацией с гриппом, осуществляемого через всемирную сеть, состоящую из 112 лабораторий в 83 странах мира. Высокий показатель точности прогноза и данные публикаций ВОЗ наглядно свидетельствуют о важности вклада всемирной программы ВОЗ по эпиднадзору за гриппом в обеспечение доступности эффективных гриппозных вакцин для борьбы с этим серьёзным инфекционным заболеванием [1]. В состав вакцин входят 3 штамма: подтипов A/H₁N₁/, A/H₃N₂/ и типа B. Даже когда прогноз ВОЗ о составе гриппозных вирусов для следующего года не оправдывается, эффект вакцинации отмечается вполне отчётливо. Это связано с тем, что разные штаммы вирусов имеют общие антигены. Так, в эпидемический сезон 1997/1998 гг. в Москве вакцинация оказала чёткий эффект, несмотря на существенные отличия циркулировавших штаммов гриппозных вирусов А от вакцинных.

В настоящее время для профилактики гриппа применяются:

- ♦ живые противогриппозные вакцины
- ♦ инаktivированные противогриппозные вакцины трёх поколений:
 - I — цельновирионные,
 - II — сплит-вакцины,
 - III — субъединичные вакцины.

Живые вакцины изготавливаются из аттенуированных, безопасных для человека штаммов вируса гриппа. Особенностью живых гриппозных вакцин является повышенная способность вырабатывать местный иммунитет (продукция IgA-антител) при интраназальном введении. Эти вакцины эффективны, однако обладают высокой реактогенностью.

Наиболее широко используют *инаktivированные вакцины*, эффективность при парентеральном применении которых достигает 80% и более.

В настоящее время в мире используется 3 вида инаktivированных гриппозных вакцин: цельновирионные, расщеплённые и субъединичные вакцины.

Цельновирионная вакцина содержит инаktivированные высокоочищенные неразрушенные (цельные) вирионы вируса гриппа:

- ♦ **Вакцина гриппозная инаktivированная элюатно-центрифужная жидкая**, Россия.
- ♦ **Грипповак**, Россия.
- ♦ **Грифор**, Россия.

Сплит-вакцина содержит разрушенные инаktivированные вирионы вируса гриппа — в её состав входят все вирионные белки вируса, не только поверхностные, но и внутренние антигены. За счёт очистки в ней отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона:

- ♦ **Ваксигрип**, Франция.
- ♦ **Флюарикс**, Великобритания.
- ♦ **Бегривак**, Германия.
- ♦ **Инфлексал**, Швейцария.

Субъединичная вакцина состоит лишь из двух поверхностных вирусных белков — гемагглютинина и нейраминидазы — которые наиболее важны для индукции иммунного ответа против гриппа. Остальные белки вириона и куриного эмбриона удаляются при очистке:

- ♦ **Гриппол**, Россия
- ♦ **Инфлювак**, Нидерланды
- ♦ **Агриппал**, Италия.

Из перечисленных вакцин цельновиральная вакцина несколько более реактогенна, особенно для маленьких детей; субъединичные вакцины менее реактогенны.

Гриппол (Россия) — гриппозная трёхвалентная полимер-субъединичная вакцина, жидкая. Представляет собой высокоочищенный белковый препарат, содержащий только поверхностные антигены вирусов гриппа.

Вакцина была разрешена к применению в практике здравоохранения с 1996 г. (рег. № 96/309/123/4, ВФС 42-2728-96). Производится в России. Форма выпуска: ампулы по 0,5 мл (1 доза); 10 ампул в упаковке.

Вакцина применяется для иммунизации детей с 3-летнего возраста и взрослых без ограничения возраста. Вакцину вводят однократно в объёме по 0,5 мл вне зависимости от возраста в верхнюю треть наружной поверхности плеча.

В государственных испытаниях вакцины на добровольцах 18–69 лет была установлена слабая реактогенность вакцины Гриппол за счёт высокой очистки от балластных веществ, уменьшения прививочной дозы антигенов; отмечены высокие показатели профилактической эффективности. Полученные данные послужили основанием для проведения испытаний безопасности и эффективности вакцины Гриппол для детей школьного возраста (6–17 лет), младшего (3–6 лет), и младенческого (6 мес–3 года), также детей с хроническими соматическими заболеваниями, которые наиболее подвержены риску заболевания гриппом, развитию осложнений и летальности при гриппе. Исследования были проведены в 1998–2001 гг. в условиях контролируемого эпидемиологического опыта на базе организационных учреждений (школы, школы-интернаты, детские сады Обнинска) в предэпидемический период сезонного подъёма ОРЗ. Вакцинировали детей, не имеющих противопоказаний, при наличии согласия родителей. Для иммунизации применяли прививочную дозу для детей старше 3 лет и взрослых (0,5 мл) при однократном введении. При этом учитывали, что вакцина Гриппол содержит 1/3 гемагглютинаина, входящего в состав всех гриппозных вакцин, применяемых в мировой практике. Вакцину вводили с помощью одноразового шприца в верхнюю треть плеча.

Наблюдения показали, что у привитых (возраст от 6 мес до 17 лет) местные реакции отсутствовали. Повышение температуры тела до 37,5°C у привитых вакциной Гриппол и получавших плацебо во всех возрастных группах (6 мес–3 года, 3–6 лет и 6–17 лет) отмечено в единичных случаях. Длительность зарегистрированных температурных реакций не превышала 24 ч. Показатели клинического анализа периферической крови и мочи в динамике были в пределах нормы. На основании полученных данных был сделан вывод о безвредности вакцинации и хорошей переносимости детьми. В условиях Государственных испытаний в 1997–1998 гг. в строго контролируемом эпидопыте при вакцинации детей школьного возраста от 6 до 18 лет была установлена высокая эпидемиологическая эффективность и безвредность препарата [10].

Р.М. Хаитов и др. изучали влияние вакцинопрофилактики препаратом Гриппол на уровень заболеваемости гриппом и ОРЗ [11]. Было выявлено, что заболеваемость гриппом и ОРЗ у привитых вакциной Гриппол (6787 чел.) в г. Когальма была значительно (в 11 раз) снижена. Проводились широкие иммунологические исследования у вакцинированных взрослых до, через 8 дней и через 1 мес после вакцинации (Пинегин Б.В. и др., 2000 г.). Анализ показал, что в период формирования специфического иммунитета улучшаются его исходно сниженные показатели, то есть проявляется нормализующий эффект вакцины на Т-хелперы и иммунную систему в целом, что, по

мнению авторов, связано с наличием в составе вакцины иммуномодулятора — полиоксидония. Способность вакцины Гриппол повышать неспецифическую резистентность организма даёт основания для применения вакцины вплоть до эпидемического подъёма заболеваемости гриппом.

Инфлювак — трёхвалентная высокоочищенная субъединичная вакцина, содержащая только очищенные поверхностные протективные антигены гемагглютинин и нейраминидазу вирусов гриппа А и В. Этот препарат характеризуется высокой степенью очистки от компонентов вируса гриппа. Производится фирмой Солвей Фарма (Нидерланды), Инфлювак зарегистрирован в 60 странах мира. Компания Солвей имеет 55-летний опыт производства противогриппозных вакцин и уже 22 года производит субъединичную вакцину Инфлювак. За прошедшие годы было выпущено более 200 млн доз препарата. Вакцина зарегистрирована в Российской Федерации — рег. № П-8-242-№ 010306/09.07.98 г. Антигенный состав вакцины ежегодно обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В одной прививочной дозе (0,5 мл) содержится по 15 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из актуальных штаммов вируса гриппа. Консервантов и антибиотиков Инфлювак не содержит. Форма выпуска: по 0,5 мл в саморазрушающемся шприце. Срок годности 12 мес, разрешён к применению с 6 мес [12].

В России перед регистрацией препарата были проведены испытания реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины. Результаты проведённых клинических испытаний в условиях строго контролируемого эпидопыта (при наличии опытной и контрольной групп, шифровании вакцины и плацебо, шифровании полученных сыроворотков крови для постановки серологических реакций) показали, что вакцина для профилактики гриппа — Инфлювак обладает низкой реактогенностью и выраженной антигенно-иммуногенной активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Полученные данные позволили зарегистрировать вакцину в РФ и разрешить её применение [13].

Аналогичные исследования были проведены ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Вакциной Инфлювак были привиты 1800 детей школьного возраста. Контрольную группу составили 3306 не привитых школьников. В период наблюдения (5 мес) за данным контингентом детей в группе привитых заболело гриппом 20 чел., в группе не привитых — 91. Индекс профилактической эффективности вакцины Инфлювак составил 4,1, коэффициент — 75,7%. Важно отметить, что у привитых школьников на 50% снижалась частота ОРЗ по сравнению с непривитыми [14].

Агриппал S1 — трёхвалентная инактивированная очищенная субъединичная гриппозная вакцина. Производится компанией Кайрон Беринг (Германия). Вакцина зарегистрирована в России № 012054/01-2000 от 28.06.2000 г. Препарат содержит по 15 мкг поверхностных антигенов — гемагглютинаина и нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Антигенный состав ежегодно обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Агриппал S1 содержит также: следовые количества неомицина, канамицина, формальдегида. Форма выпуска: 0,5 мл (1 доза) суспензии в готовом шприце и 0,5 мл (1 доза) суспензии в ампуле.

Вакцина Агриппал S1 противопоказана лицам с повышенной чувствительностью к куриному белку, а также лицам, в анамнезе которых наблюдались тяжёлые аллергические реакции на компоненты вакцины.

Ваксигрип — это инактивированная расщеплённая (сплит) вакцина. Более 35 лет (с 1969 г.) её производит

фирма Санофи Пастер (Франция). Применение вакцины в России разрешено с 1992 г. (рег. № П-8-242-№ 00471 от 24.06.92 г.)

В одной дозе (0,5 мл) трёхвалентной вакцины содержится по 15 мкг гемагглютининов вируса каждого серотипа — белка, ответственного за индукцию иммунитета к гриппу. В результате высокой очистки в дозе вакцины содержится 0,5 нг овальбумина (требования Европейской Фармакопеи допускают концентрацию этого белка 1,2 нг). Форма выпуска препарата: шприц с 1 взрослой (0,5 мл) или детской (0,25 мл) дозой. В упаковке 10 или 20 шприцев или флаконы с 10, 25 и 50 дозами. Препарат вводят подкожно или внутримышечно [1].

В условиях массовой противогриппозной активной иммунопрофилактики гриппа у школьников (Сергиево-Посадский р-н Московской обл., эпидсезон 2000–2001 гг.) было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование по изучению переносимости, иммуногенности и профилактической эффективности гриппозной инактивированной сплит-вакцины Ваксигрип.

С начала декабря 2000 г. и до конца апреля 2001 г. за детьми, включёнными в исследование, проводился клинический, серологический и вирусологический мониторинг. Особое внимание уделяли изучению переносимости детьми вакцины Ваксигрип. Реактогенность вакцины оценивалась на основании результатов активного динамического наблюдения за привитыми в течение 5 дней после иммунизации.

Установлено, что только у 1 (1,5%) ребёнка иммунизация Ваксигрипом сопровождалась нетяжёлой общей реакцией в виде субфебрильной температуры, недомогания, головной боли. Симптомы сохранялись в течение 2-х дней с последующим самостоятельным купированием без применения жаропонижающих и анальгетиков. У остальных детей, привитых Ваксигрипом, поствакцинальный период протекал гладко и не требовал обращения за медицинской помощью.

Для оценки профилактической эффективности вакцины Ваксигрип использовали сравнительный анализ заболеваемости гриппом в исследуемых группах с определением индекса эпидемиологической эффективности.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой иммуногенной активности гемагглютининов и нейраминидаз инактивированных вирусов гриппа, входивших в состав вакцины Ваксигрип эпидсезона 2000–2001 гг. Применение Ваксигриппа сопровождалось полноценным формированием защитных уровней антител к обоим поверхностным антигенам всех вакцинных штаммов вируса гриппа у подавляющего большинства привитых и определило развитие у них высокоэффективного противогриппозного поствакцинального иммунитета [15].

Флюарикс — инактивированная очищенная расщеплённая (сплит) вакцина против гриппа. Производится фирмой Смит Кляйн Бичем (Бельгия). Препарат зарегистрирован в 33 странах мира, в которых использовано более 20 млн доз вакцины. Антигенный состав и штаммы вируса для предстоящего эпидемического сезона гриппа определяет ВОЗ.

Вакцина прошла испытания в Государственном институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов (ГИСК) им. Л.А. Тарасевича и имеет соответствующий сертификат. В России применение препарата разрешено 10.04.98, регистрационное удостоверение П-8-242 № 010266.

Как и другие гриппозные вакцины, препарат готовится с использованием куриных эмбрионов. В 0,5 мл вакцины (доза для взрослых) содержится по 15 мкг гемагглютини-

на каждого из рекомендованных штаммов вируса гриппа. Антигены, содержащиеся в вакцине, получают расщеплением вирусных частиц, которые были размножены в куриных эмбрионах, с помощью детергента. Вакцина содержит следы консерванта (мертиолята) и формальдегид [1].

Перед регистрацией препарата Флюарикс в России были проведены его клинические испытания в ГИСК им. Л.А. Тарасевича [16]. В условиях строго контролируемого исследования оценивали реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины Флюарикс. Была установлена низкая реактогенность: повышение температуры тела до 37,5°C наблюдалось в группе привитых в 6,5% случаев, в группе невакцинированных лиц (контрольная группа) — в 12,4%. Длительность температурных реакций не превышала 24 ч. Различные нарушения общего состояния отмечены в единичных случаях с продолжительностью не более 1 дня как у привитых, так и в контрольной группе. Местные реакции у привитых наблюдались чаще — 12% случаев, чем в контрольной группе — 3,4%; их длительность не превышала 24–48 ч. Сравнительный анализ заболеваемости гриппом и ОРЗ показал, что за период сезонного подъёма заболеваемости гриппом (январь–апрель) в группе привитых вакциной Флюарикс было зарегистрировано заболевших гриппом и ОРЗ в 6,3 раза меньше, чем в контрольной группе. При этом в марте, когда в контрольной группе были наиболее высокие показатели заболеваемости гриппом и ОРЗ (19,1 на 100 наблюдений), в группе привитых этот показатель был существенно ниже (1,1).

Бегривак — гриппозная инактивированная трёхвалентная расщеплённая (сплит) вакцина. Производится фирмой Кайрон Беринг (Германия).

Препарат содержит в 1 дозе (0,5 мл) по 15 мкг гемагглютининов актуальных штаммов вируса гриппа. Консервантов не содержит. Форма выпуска: 1 шприц или 1 ампула (0,5 мл). Срок годности 12 мес.

Во Владивостоке вакцина Бегривак была использована для иммунизации взрослого населения и детей, страдающих различными заболеваниями, то есть относящихся к группе высокого риска заражения гриппа и его тяжёлого клинического течения [17].

Анализ результатов, полученных при иммунизации взрослых лиц, показал низкую реактогенность препарата. Число местных реакций было незначительным (5%) и выражалось в болезненности и отёке в месте инъекции. Обострений основных заболеваний у детей с нарушенным состоянием здоровья и поствакцинальных осложнений не было. Оценка эффективности вакцины Бегривак после окончания эпидемического сезона выявила высокую эффективность препарата. Авторы рекомендовали вакцину Бегривак для использования в целях профилактики гриппа.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАКЦИН

Можно привести множество данных, подтверждающих эффективность вакцинопрофилактики гриппа, которая в настоящее время не вызывает сомнений. В то же время сравнение различных вакцин — весьма деликатное дело. Полномасштабное сравнение требует обследования больших групп населения и должно проводиться во время эпидемии. Ко всем этим трудностям добавляется ещё и то обстоятельство, что состав вакцин изменяется каждый год. Кроме того, эффективность вакцины в отношении одного определённого штамма не может быть экстраполирована на другие штаммы. Более того, титр антител, достигаемый посредством вакцинации, зависит от множества факторов:

- возраст пациента, состояние здоровья, предыдущие прививки;

- содержание в вакцине актуальных штаммов вируса гриппа;
- методы измерения (титрование антител).

Для оценки иммуногенности (достигаемые титры антител) и реактогенности (нежелательные реакции на вакцинацию) субъединичных вакцин и сравнения этих показателей с таковыми у вакцин из расщеплённых вирусов и цельновирионных вакцин был выполнен обзор литературы за период с 1975 по 1995 г. Были выбраны 22 публикации, описывающие рандомизированные клинические испытания, проведённые на материале 5416 серологических наблюдений, 2858 зарегистрированных случаев местных реакций и 2990 случаев системных реакций. В испытаниях участвовали представители всех возрастных групп — от детей до лиц пожилого возраста. Для сравнения вакцин вычисляли абсолютные значения разности показателей защиты и частоты реакций. Их обрабатывали методом метаанализа, что давало интегральные значения разности этих показателей, обеспечивало достоверный интервал на уровне 95%.

ИММУНОГЕННОСТЬ ВАКЦИН

Данные, суммирующие результаты 22 исследований иммуногенности вакцин различных типов, наглядно показывают, что все три поколения инактивированных вакцин эквивалентны в отношении индукции антител в актуальной эпидемической ситуации.

РЕАКТОГЕННОСТЬ ВАКЦИН

Реактогенность вакцин складывается из местных и системных реакций.

Метаанализ результатов 22 исследований, посвящённых изучению иммуногенности и реактогенности различных вакцин, подтверждает меньшую реактогенность субъединичных вакцин по сравнению с вакцинами из расщеплённых вирусов и цельновирионными вакцинами.

Эпизоды неблагоприятных реакций после введения любой из трёх видов вакцин протекали в лёгкой форме и носили временный характер; вместе с тем субъединичные вакцины характеризовались более низкой частотой местных и системных реакций.

Поскольку главной причиной, по которой отдельные больные отказываются от прививок против гриппа, является боязнь побочных эффектов, совершенно очевидно, что вакцина, обладающая хорошей переносимостью, должна быть особенно привлекательна именно для тех пациентов, которые испытывают страх перед поствакцинальными реакциями [18].

ХРОНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ — ПОКАЗАНИЕ К ВАКЦИНАЦИИ

В настоящее время хроническая патология рассматривается как показание для прививок, которые не только защищают от инфекции, но и, что особенно важно, уменьшают опасность обострений той или другой патологии.

По данным W.H. Barker и J.P. Mullooly, смертность при эпидемии гриппа среди здоровых взрослых составляет 2 случая на 100 тыс. населения, среди лиц с сердечно-сосудистой патологией она возрастает до 104, при хронических заболеваниях лёгких — до 240, а у пациентов при сочетании диабета с нарушениями функции сердца или при комбинации респираторной и сердечно-сосудистой патологии достигает 481 и 870 случаев соответственно.

Для обоснования возможности и необходимости прививок на фоне хронических патологических процессов используют следующие аргументы: вакцинация прежде все-

го безопасна — современные препараты не обостряют перечисленные выше нарушения здоровья; люди с хронической патологией формируют выраженный поствакцинальный иммунитет, достаточный для защиты от соответствующих инфекций; у привитых существенно снижается риск обострения хронической патологии [19].

В общем виде современная концепция вакцинации лиц с хронической патологией формулируется следующим образом. Каждый ребёнок, в том числе и ребёнок с нарушениями здоровья, нуждается в защите от инфекции средствами иммунопрофилактики. Эта защита должна быть безопасной и не вызывать обострения имеющейся патологии. Уровень безопасности существенно возрастает, если врач до проведения прививок оценивает состояние здоровья ребёнка и в случае необходимости назначает рациональную профилактическую подготовку [20].

Влияние гриппа на течение хронической патологии.

Трудно найти хроническое заболевание, на течение которого не оказал бы неблагоприятного влияния грипп, у больных астмой, хроническими легочными заболеваниями, коклюшем и туберкулёзом он закономерно осложняется пневмонией. В Голландии на большой выборке больных с хронической легочной патологией было показано, что грипп вызвал обострение основного процесса у 13% больных, пневмонию, сердечную недостаточность и смерть у 2%, в основном в возрасте старше 65 лет. Грипп вызывает обострение и прогрессирование муковисцидоза. Грипп у детей с неврологической патологией сопровождается тяжёлыми расстройствами дыхания, нередко являющимися причиной летального исхода, у больных с поражением сердца он часто вызывает декомпенсацию. Грипп часто вызывает гипогликемическую кому у больных диабетом. У реципиентов трансплантата почки грипп вызывает его отторжение. Грипп В (через 0,5–4,5 года после пересадки) у 12 детей — реципиентов трансплантатов (почки — 5, печень — 4, сердце — 3), вызвал 5 случаев поражения нервной системы (с 1 летальным исходом) и отторжение трансплантата у 3.

Грипп опасен и для взрослых больных с патологией нервной системы. Так, обострение рассеянного склероза (с рецидивирующим течением) в течение 6 нед после перенесённого гриппа наблюдалось в 33% случаев (для сравнения — после противогриппозной вакцинации — только 5%).

У детей с ревматическими заболеваниями, получающих ацетилсалициловую кислоту и другие нестероидные противовоспалительные препараты, присоединение гриппа чревато развитием тяжёлой энцефалопатии — синдрома Рея. Именно поэтому приоритетными группами для вакцинации против гриппа, помимо детей первых лет жизни и пожилых, являются лица с серьёзной хронической патологией. В последние годы показана эффективность и безопасность вакцинации против гриппа больных лейкозом, реципиентов трансплантатов, и даже больных астмой детей, использующих для снятия приступа кортикостероиды, в т.ч. системные.

С учётом огромного урона, наносимого гриппом в большинстве стран Европы, вакцинация рекомендуется широкому кругу таких больных. Помимо пожилых лиц независимо от состояния здоровья, вакцинации подлежат больные с сердечной, легочной и почечной патологией, диабетом и больные, находящиеся на иммуносупрессии (по поводу заболевания или после трансплантации). В США к этому списку добавляют больных с гемоглобинопатиями, а также детей, длительно получающих салицилаты [20].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Практические рекомендации [19].

Общие положения

- ♦ Дети с аллергическими заболеваниями подлежат иммунизации всеми вакцинными препаратами.
- ♦ Противопоказания для вакцинации детей с аллергическими заболеваниями:
 - выраженные, тяжёлые реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции, обострение основного заболевания);
 - документально подтвержденная пищевая аллергия к белку куриного яйца является противопоказанием для использования субъединичных и сплит-вакцин против гриппа; комбинированных вакцин зарубежного производства против кори, эпидемического паротита и краснухи; вакцин против желтой лихорадки и клещевого энцефалита (имеются в виду тяжёлые системные анафилактические реакции);
 - аллергические реакции на антибиотики (в том числе аминогликозиды) и другие компоненты, входящие в состав некоторых вакцинных препаратов;
- ♦ Вакцинацию детей с аллергическими заболеваниями следует проводить на фоне необходимой терапии, зависящей от тяжести, длительности и клинической картины аллергического заболевания.
- ♦ Дети, страдающие бронхиальной астмой средней тяжести и получавшие ингаляционные кортикостероиды в низких и средних дозах, могут быть вакцинированы против дифтерии, столбняка, полиомиелита и гепатита В по общепринятой методике. Кроме того, детям с бронхиальной астмой вне зависимости от тяжести течения заболевания рекомендуется ежегодно проводить вакцинацию против гриппа.

Несмотря на то, что по рекомендации ВОЗ пациенты, страдающие бронхиальной астмой должны ежегодно вакцинироваться против гриппа, на практике это пока не внедряется. Причиной подобного могут быть как незнание этого со стороны больных, так и нежелание самих аллергологов осуществлять вакцинацию. Единственным противопоказанием для прививок против гриппа является наличие в анамнезе тяжёлых аллергических реакций на белок куриного яйца [20].

В исследовании, проводившемся в клиническом Центре иммунопрофилактики детских инфекций при НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, под наблюдением находилось 118 детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 3-х до 16 лет, из них 88 — страдали atopическим дерматитом, 30 — бронхиальной астмой. Вакцинация проводилась при относительно короткой ремиссии atopического дерматита и вне приступа бронхиальной астмы на фоне базисного противоастматического лечения. Для иммунизации использовали сплит-вакцину Ваксигрип. Результаты наблюдения за больными в поствакцинальном периоде показали, что в 12 % случаев, спустя 6–8 ч после прививки, на месте введения вакцины отмечалась умеренная гиперемия и отёк тканей, которые исчезали через 2–3 дня. Побочных реакций или обострения основного заболевания в поствакцинальном периоде не отмечено. Оценивать эффективность данной вакцины можно только по частоте вирусных инфекций в осенне-весенний период. Так, частота ОРВИ снизилась более чем в 2 раза, а сами заболевания протекали в более лёгкой форме.

В другое исследование были включены 100 детей в возрасте от 6 до 15 лет. У 15 детей в анамнезе был ложный

круп, у 35 детей диагностирована риносинусопатия с сенсibilизацией к бактериальным и пыльцевым аллергенам, у 20 детей бронхиальная астма лёгкого течения, у 30 детей выявлены аллергодерматозы (крапивница или atopический дерматит). У 50% детей уровень общего IgE был значительно повышен с наличием сенсibilизации к различным группам аллергенов, в частности у 75% выявлена сенсibilизация к бактериальным или грибковым аллергенам. Большинство детей имели сопутствующую сочетанную патологию. В анамнезе частые ОРИ (более 6 раз в год), аденоидит (20 детей), хронический фарингит (30 детей), хронический отит (15 детей), хронический тонзиллит (20 детей). Вакцинация проводилась субъединичной вакциной Инфлювак. После вакцинации только у 10% детей выявлены местные реакции (болезненность в месте введения вакцины), у 4% детей отмечена системная реакция. После вакцинации не отмечалось нарастания уровня IgE и клинической симптоматики, что говорит о высокой безопасности данной вакцины.

О низком охвате вакцинацией больных с бронхиальной астмой (не более 20%) свидетельствуют и другие авторы [22]. Авторами было изучено влияние вакцины против гриппа на функцию внешнего дыхания, усиление симптомов астмы и интенсивность использования лекарственной терапии у 33 больных в ремиссии бронхиальной астмы. Выявлено, что вакцинация больных не ухудшает показатели пикфлоуметрии. Несмотря на то, что 91 % больных регулярно использовали ингаляционные стероиды, а 64% — β_2 -адреномиметики, в поствакцинальном периоде не было необходимости в усилении дозы или кратности применения лекарственных средств.

После введения вакцины против гриппа у одного пациента на 7 дней присоединилась ОРИ, а у другого — отмечено усиление кашля и явлений бронхообструкции, которые возникли в первый день после вакцинации и сохранились в течение дня. Тем не менее, мнение всех авторов однозначное — возникновение этих реакций несравнимо с теми нарушениями в течении бронхиальной астмы, которые могут быть отмечены при заболевании гриппом.

Немаловажной проблемой является вакцинация детей с бронхиальной астмой в приступном периоде на фоне приёма преднизолона *per os* и влияние стероидной терапии на синтез АТ.

Под наблюдением находилось 109 пациентов в возрасте от 6 мес до 18 лет с диагнозом бронхиальная астма, atopическая форма среднетяжёлого и тяжёлого течения [21]. Больные были вакцинированы сплит-вакциной согласно возрасту (до 7 лет 2-кратно, старше — однократно). Кровь для исследования брали через 2–4 нед после введения последней дозы вакцины. Все пациенты были разделены на 2 группы: получавшие преднизолон и без преднизолона. Достоверных различий в продукции титров специфических АТ до и после введения вакцины среди пациентов получавших и не получавших преднизолон не отмечено.

Клиническое наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде показало, что среди пациентов контрольной группы замечена тенденция к усилению кашля по сравнению с детьми, получавшими преднизолон.

В то же время, большинство астматиков кашляли даже в течении ремиссии, так, что трудно заметить связь кашля с вакцинацией. Остальные симптомы почти не различались в обеих исследованных группах.

Следовательно, вакцинация против гриппа может быть успешно проведена даже у пациентов на фоне кортикостероидной терапии.

В исследовании, проведённом А.Б. Малаховым, Н.Ю. Снегиревой и др. (Областная детская клиническая больница,

г. Владимир, Ивановская ГМА), под наблюдением находилось 82 ребёнка в возрасте от 2 до 18 лет. Основную группу составили 60 пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы не менее 1 года. Вакцинация проводилась поливалентной пневмококковой вакциной Пневмо 23 и инактивированной гриппозной сплит-вакциной Ваксигрип в виде моно- или сочетанного режима иммунизации. Вакцинация проводилась в спокойном от обострения периоде (ремиссии) на фоне базисной противовоспалительной терапии, соответствующей степени тяжести течения заболевания. При оценке влияния вакцинации подтверждено, что иммунизация не стимулирует выработку общего IgE, показатель которого к концу первого месяца после иммунизации имел тенденцию к снижению по сравнению с исходным уровнем. Обращает внимание, что достоверно значимое снижение IgE происходило в подгруппе пациентов, не получавших антигистаминные препараты.

Важным моментом в оценке влияния вакцинации является анализ характера течения поствакцинального периода. Результаты исследования не выявили статистически значимых отклонений в группе привитых вне зависимости от варианта вакцинации (моно- или сочетанная) и тяжести течения бронхиальной астмы. Реакция на прививку в виде общих (субфебрильная температура тела) или местных (гиперемия в месте введения, болезненность) проявлений была слабой или умеренной и не требовала проведения медикаментозной коррекции. Эффективность вакцинации подтверждается также явным регрессом клинических проявлений болезни в течение последующего после вакцинации года.

Таким образом, проведённые исследования показывают, что вакцинация при бронхиальной астме, независимо от степени тяжести её течения, не стимулирует активности аллергического воспаления в респираторной системе и атопических проявлений в целом. Наблюдается благоприятное течение поствакцинального периода, с уменьшением риска возникновения интеркуррентных заболеваний верхних и/или нижних дыхательных путей [23].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Практические рекомендации

Поражения нервной системы у детей имеют различный патогенез, клиническое течение, прогноз, поэтому для решения вопроса о вакцинации детей с неврологической патологией необходимо учитывать ряд моментов, а именно:

- диагноз заболевания ребёнка (этиологию, патогенез — прогрессирующее или не прогрессирующее течение), обращая особое внимание на наличие судорожного синдрома;
- состояние ребёнка по основному заболеванию (острая форма, остаточных проявлений, период восстановления, а при хронических процессах — наличие рецидива ремиссии, декомпенсации, субкомпенсации или компенсации);
- курс проводимой терапии;
- прививочный анамнез ребёнка и его реакции на предшествующие вакцинации.

Основной принцип, которым должен руководствоваться врач-педиатр (или фельдшер), — это то, что для детей с поражением нервной системы гораздо опаснее инфекция, чем возможные побочные эффекты вакцинации. Поэтому для этой группы недопустимы длительные и постоянные медотводы от прививок, а в условиях эпидситуации соответствующие прививки проводят без учёта сроков медот-

водов, даже при наличии умеренных проявлений острого или обострения хронического заболевания [19].

Опыт вакцинации против гриппа детей с хроническими заболеваниями ЦНС

Среди вакцинированных в основном были дети с задержкой психомоторного развития, олигофренией, детским церебральным параличом и болезнью Дауна [14]. Из сопутствующей патологии отмечались заболевания различных органов и систем. С учётом возраста (от 3 до 8 лет) вакцинированные получали одну или две дозы вакцины. В связи с этим были обнаружены общие лёгкие реакции не более чем в 11% случаев после первой и 7,3% после второй дозы препарата Ваксигрип.

Местные реакции в виде отёка и гиперемии мягких тканей в месте инъекции соответственно возникали не более, чем в 2,4 и 4% случаев. Все реакции отличались слабой выраженностью и не требовали специфического лечения. Результаты сравнительного анализа профилактической эффективности показали, что обе схемы вакцинации абсолютно сопоставимы. Так, не было выявлено ни одного случая гриппа в обеих группах привитых детей. В то же время в группе невакцинированных детей в 21% случаев присоединилась гриппозная инфекция.

Следовательно, детям с хроническими заболеваниями ЦНС вакцинация безопасна и приводит к формированию специфического иммунитета у большинства детей [19].

ВАКЦИНАЦИЯ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Часто болеющие дети — понятие, не являющееся диагнозом. В данную группу объединяют детей, для которых характерны частые, повторные заболевания. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что каждый ребёнок переносит от 3 до 5 эпизодов ОРВИ в год. Если в возрасте до 3-х лет ребёнок болеет больше 3-х, а старше 3-х лет — более 5 раз в год, таких детей и относят к часто болеющим. В качестве причин частых заболеваний называют: раннюю социализацию детей, неблагоприятное эпидокружение, наличие первичных иммунодефицитов, в том числе дефектов в системе интерферонов, очагов хронической инфекции (ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта), внутриутробных (врождённых) инфекций, фоновых соматических заболеваний, при которых возможно развитие вторичных иммунных нарушений, аллергических процессов, а также дисбиоза слизистых носоглотки и кишечника. Как правило, у часто болеющих детей выявляется несколько факторов риска [24].

В свою очередь, повторные заболевания гриппом и другими ОРВИ часто являются причиной хронической бронхальной патологии, хронических тонзиллитов, гайморитов, отитов, способствуют формированию инфекционно-аллергической патологии, хронических заболеваний почек и др.

Попадая на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, вирус проникает в эпителиальные клетки, где репродуцируется и вызывает их поражение вплоть до дистрофии и некроза. Из очага первичной локализации вирус проникает в кровь, вызывает общетоксическое действие, подавляет как клеточный, так и гуморальный иммунитет, что наряду с устранением защитной функции эпителия и депрессией местных факторов иммунной защиты, способствует активизации бактериальной инфекции, сапрофитирующей в дыхательных путях. В конечном итоге у больных часто формируется активный микробный очаг, принимающий непосредственное участие в возникновении пораже-

ний гортани, трахеи, бронхов, лёгких, других осложнений (ангина, отит, пиелонефрит, гайморит и др.).

Из-за высокой скученности детей в коллективах создаются благоприятные условия для формирования высоковирулентных штаммов возбудителей воздушно-капельных инфекций, огромное многообразие вирусов, их вызывающих, а также высокая восприимчивость детского организма приводят к тому, что дети часто играют пусковую роль в возникновении эпидемического процесса [25].

Гриппозные вакцины являются средством специфической защиты, т.е. направлены на стимуляцию иммунного ответа в отношении определённых антигенов вируса гриппа и существенно не влияют на заболеваемость другими респираторными инфекциями. В то же время, известно, что удельный вес гриппа в этиологической структуре острой респираторной патологии в межэпидемический по гриппу период составляет не более 5%. В остальных случаях диагностируется аденовирусная, парагриппозная, респираторно-синцитиальная, риновирусная и другие инфекции. В настоящее время во многих странах ведутся работы по созданию вакцин против некоторых из этих инфекций. С другой стороны в острой и особенно хронической патологии респираторного тракта решающее значение могут иметь вирусно-бактериальные (вирусно-микоплазменные) и другие ассоциации.

Важен ещё один механизм влияния гриппозных вакцин, имеющий отношение к снижению заболеваемости ОРИ. Гриппозная вакцина содержит РНК гриппозного вируса и является сильным интерферогеном, повышение уровня интерферона после введения вакцины доказано, и это может предотвратить заболевание, связанное с заражением другим респираторным вирусом. Наряду с интерфероном под влиянием гриппозной вакцины происходит увеличение концентраций растворимого рецептора к ИЛ 2 (sIL2R), интерлейкина 8 (ИЛ 8), при снижении содержания ИЛ 4, фактора некроза опухоли (ФНО) α и IgE, что указывает на нормализацию в соотношении хелперов первого и второго типа (Th1/Th2) за счёт увеличения активности Т хелперов первого типа (Th1). Эти изменения особенно ярко выражены у детей с аллергической патологией, преобладание Т хелперов второго типа (Th2 хелперов) у которых является наиболее вероятной причиной повышенной респираторно-вирусной заболеваемости. Этот эффект, видимо, усиливается при введении гриппозной вакцины вместе с местными или системными иммуномодуляторами (ИРС 19 или Рибомунилом) [26].

Сочетанное применение вакцины Инфлювак и иммуномодулятора ИРС 19 у часто болеющих детей, страдающих различными соматическими заболеваниями

Сочетанная вакцинация против гриппа и ОРИ проводится для защиты детей и взрослых с высоким риском развития заболевания или его осложнённого течения. Сочетанное введение вакцины против гриппа Инфлювак и топического лизата ИРС 19 получили 44 часто болеющих ребёнка в возрасте 3–14 лет, страдающие хроническими нервно-соматическими заболеваниями. Группу сравнения составили 41 ребёнок с той же патологией, привитые только вакциной Инфлювак.

Оценку профилактической эффективности сочетанного введения вакцины Инфлювак и бактериального лизата ИРС 19 проводили методом регистрации инфекционной заболеваемости респираторного тракта в течение 6 мес после законченного курса (с декабря 2000 г. по март 2001 г.)

Случаев заболеваемости гриппом не было зарегистрировано ни в одной из групп.

У детей, получивших вакцину Инфлювак и бактериальный лизат ИРС 19, показатель заболеваемости ОРИ в течение вышеуказанного срока был в 1,5 раза меньше по сравнению с группой детей, получивших только вакцину Инфлювак [25].

В последние годы активно изучается возможность комплексного применения рибосомальной вакцины (Рибомунила) и различных противогриппозных вакцин для повышения эффективности специфической иммунизации детей. В России и за рубежом убедительно доказано повышение профилактической эффективности вакцинации против гриппа у детей из групп риска при проведении прививок одновременно с рибосомальной иммунизацией. По данным В.Ф. Учайкина и соавт. (2000), проведение полного курса лечения Рибомунилом в комбинации с вакцинацией против гриппа приводит к снижению заболеваемости ОРИ в 2,5 раза по сравнению с группой детей, получающих только противогриппозную вакцину, и предотвращает обострение хронических заболеваний. По данным Н.А. Коровиной (2000), суммарная заболеваемость гриппом и ОРИ также была ниже у детей, иммунизированных против гриппа на фоне применения Рибомунила. Таким образом, вакцинация часто болеющих детей против гриппа характеризуется более высоким индексом эпидемиологической эффективности, особенно на фоне её проведения в период приёма рибосомальной вакцины [27].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Болезни почек широко распространены в детском возрасте. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о ежегодном увеличении числа больных в детской популяции. Частота заболеваний органов мочевой системы в среднем составляет 29:1000 детского населения. Инфекция мочевыводящих путей занимает ведущее место в структуре патологии детского возраста после ОРИ и встречается у 5% девочек и 1–2% мальчиков. Среди детей до года пиелонефрит наблюдается с частотой 1%. Гломерулонефрит выявляется у 0,7–14 из 1000 детей.

У детей с патологией почек и МВП выявлены разнообразные количественные и функциональные изменения со стороны иммунной системы. В большей степени нарушения клеточного и гуморального иммунитета выявляются при гломерулонефрите и в терминальной стадии нефропатий — хронической почечной недостаточности (ХПН).

Состояние иммунологической недостаточности приводит в дальнейшем к повышению частоты и утяжелению течения инфекций у таких детей [28].

Специалистами Всемирной организации здравоохранения накоплен большой опыт по иммунизации детей с данной патологией, и они настоятельно рекомендуют использовать любую возможность проведения прививок таким детям, при этом календарь профилактических прививок должен быть расширен за счёт включения в него вакцинации против пневмококковой инфекции, гемофильной b инфекции, ветряной оспы, гепатита В и гриппа.

Пациентам с хронической почечной патологией показано ежегодное введение трёхвалентной вакцины против гриппа. Особенно это важно для лиц, находящихся на гемодиализе и лиц с трансплантатом почки, поскольку они имеют высокий риск тяжёлого течения гриппа. У детей с трансплантатом почки при инфекции, вызванной вирусом гриппа В, описаны серьёзные неврологические нарушения, дыхательная недостаточность и смерть. Shet, Pabico, Ortbals наблюдали усиление реакции отторжения транс-

плантата у больных с трансплантатом почки во время гриппа, при этом и те и другие авторы подчёркивают, что вакцинация против гриппа у таких индивидуумов достаточно безопасна и эффективна.

Иммунизацию против гриппа детям с ГН и ХПН рекомендовано проводить субъединичной или сплит-вакциной, содержащими гемагглютинины 3 актуальных штаммов вируса гриппа, рекомендуемых ВОЗ на предстоящий эпидсезон [20].

Опыт проведения прививок у детей с врождённой почечной патологией невелик. Такие дети нуждаются в индивидуальном подходе, при этом следует прежде всего ориентироваться на степень компенсации почечных функций [29].

Вакцинация против гриппа с использованием субъединичной вакцины Инфлювак проводилась 71 ребёнку с соматической патологией, среди которых были дети с патологией мочеполовой системы, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, дети с задержкой психического развития. Иммуногенность вакцины Инфлювак оценивали в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по общепринятой методике. Итоги наблюдения показали отсутствие температурной и местной реакции в группе привитых. Проведённый учёт соматической и инфекционной заболеваемости в течение 4 мес после иммунизации вакциной Инфлювак показал, что во всех случаях показатели уровня заболеваемости в группе привитых и в группе контроля практически не различались ($p > 0,05$). 4-кратную сероконверсию регистрировали у большинства привитых вакциной Инфлювак как в исходно серонегативной, так и серопозитивной группах: от 83,3 до 92,3% и от 61,5 до 100%, что говорит о высокой иммуногенности вакцины. Вакцинация против гриппа с использованием препарата Ваксигрип проводилась детям с функциональными нарушениями ЦНС, с аллергическими заболеваниями, рецидивирующим течением ОРИ, пациентам с солидными опухолями и детям с хроническим пиелонефритом в возрасте от 2 до 6 мес до 15 лет.

У большинства детей вакцинация проводилась однократно, в редких случаях, с учётом возраста, — двукратно, на фоне соответствующей терапии с учётом сопутствующей нозологии у привитых детей.

Клиническое течение поствакцинального периода у детей показало, что среди пациентов с неврологической симптоматикой общие реакции с повышением температуры не больше $37,0^{\circ}\text{C}$ были зарегистрированы в 8% случаев, которые возникали в первые дни и исчезали через 1–2 дня. Среди детей с аллергическими заболеваниями чаще, в 10% случаев, отмечали местные реакции в виде гиперемии, отёка мягких тканей, которые возникали через 4–6 ч и сохранялись не более 2–3 дней. Температурные реакции были очень редки. Следует обратить внимание на то, что у больных с бронхиальной астмой пиковая объёмная скорость воздуха до и после введения вакцины против гриппа не изменялась, так же как и симптомы астмы — дневной и ночной кашель, приступы удушья, свистящее дыхание, одышка, нарушение сна — в поствакцинальный период не отмечались. К тому же эти больные не нуждались в дополнительной медикаментозной терапии, а продолжали принимать обычное базисное лечение.

У детей с рецидивирующим течением ОРИ температурные реакции не более $38,0^{\circ}\text{C}$ возникали в первые дни у 6% привитых, исчезали через 12–24 ч. Вакцинация не привела к учащению случаев присоединения других респираторных инфекций в поствакцинальный период.

У детей с солидными опухолями поствакцинальный период протекал без развития каких-либо поствакцинальных реакций.

Вакцинация против гриппа детей с пиелонефритом сопровождалась лишь развитием общих реакций в 5% случаев в виде повышения температуры не более $38,0^{\circ}\text{C}$.

После завершения вакцинации через 1–1,5 мес среди детей с неврологической симптоматикой отмечено в среднем 7-кратное нарастание титра антител ко всем трем штаммам вируса гриппа. У детей с бронхиальной астмой средняя геометрическая титров антител нарастала не менее чем в 2 раза. Примечательно то, что ни один из провакцинированных детей не заболел гриппом.

Таким образом, вакцина Ваксигрип характеризуется хорошей переносимостью среди детей с соматической патологией [19].

С 1992 по 2000 гг. ежегодно проводились регистрационные испытания противогриппозной вакцины Флюарикс, в которых участвовали здоровые добровольцы.

В период 1992–2000 гг. проведено 6 исследований у детей от 6 мес до 18 лет.

Хотя здоровые дети (от 6 мес до 18 лет) и не исключались из педиатрического исследования, исследователи отбирали преимущественно детей с состояниями, повышающими риск заболевания гриппом и его осложнений. К таким состояниям относили, например, астму, хронический средний отит, обструктивный или хронический бронхит, кистозный фиброз, врождённые дефекты респираторного тракта, метаболические заболевания, иммунодефицит, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, врождённую патологию сердца.

В исследование вакцины в группах высокого риска впервые в 1995 г. были включены амбулаторные пациенты с инсулинзависимым сахарным диабетом. Второе исследование 1995 г. и исследование 1996 г. проводились в группах госпитализированных больных с выраженной иммуносупрессией, получающих химиотерапию по поводу разных онкологических заболеваний: солидных опухолей, лейкемии, лимфомы или плазмоцитомы. В 1997 г. в исследование включили госпитализированных больных-реципиентов трансплантатов печени или почек. В 1999 г. исследование проводилось в группе амбулаторных больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких.

В целом, введение вакцины у детей переносится хорошо. Во всех исследованиях отмечалась низкая частота встречаемости такого побочного эффекта как лихорадка. В исследовании 1994 г. было отмечено отсутствие значительной разницы в частоте реакций на введение одной или двух доз вакцины.

В исследовании, проведённом в 1998 г., было отмечено, что в группе детей от 6 до 12 мес побочные эффекты наблюдались у значительно меньшего числа детей, по сравнению с другими возрастными группами. Количество детей, у которых побочным эффектом вакцинации явилась лихорадка, снижалось с увеличением возраста детей; чаще всего этот эффект регистрировался в группах детей 6–12 мес и 1–3 лет, ни одного сообщения о лихорадке не было в группе 12–18-летних подростков. Частота появления лихорадки любой степени у детей младше 6 лет в исследованиях 1998 и 2000 г. была примерно одинаковой. Хотя в 2000 г. всего было зарегистрировано меньшее количество побочных эффектов определённых как выраженные, они реже встречались в группе детей старшего возраста. Частота покраснения в месте инъекции (любой степени), у детей младшего возраста (0,5–2 года) составляла 24%, что соответствует частоте у взрослых. Самыми частыми генерализованными побочными эффектами были раздражительность у детей младшего возраста и слабость у детей старшего возраста.

Во всех группах риска взрослых введение вакцины переносилось хорошо. У пациентов с трансплантацией печени не было зарегистрировано ни одного случая покраснения или отека места введения вакцины средней или выраженной степени; у пациентов с сахарным диабетом такие симптомы встречались редко. По результатам трёх других исследований, пропорция пациентов с эффектами такого рода составляет 8–21%, что соответствует показателям, зарегистрированным при использовании вакцины у здоровых добровольцев в рамках регистрационных исследований. Болезненность в месте введения вакцины средней и тяжёлой степени регистрировалась в исследованиях с

1996 г. у 3–9% пациентов. Другие симптомы общего характера, средней и значительной выраженности, включая лихорадку, наблюдались менее, чем у 10% пациентов [30]. Таким образом, по данным литературы, в настоящее время не существует альтернативы вакцинопрофилактике гриппа — только вакцинация способна сократить заболеваемость и предотвратить развитие тяжёлого осложнённого клинического течения гриппа. Необходимость вакцинации детей с нарушениями здоровья не вызывает сомнения у подавляющего числа специалистов и практикующих врачей.

Продолжение публикации — в следующем номере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний // Медицина для всех. — 2002.
2. Педиатрия. Руководство / Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Богана. — Т. 3.
3. Бектемиров Т.А. ГИСК им. Л.А.Тарасевича Минздрава РФ. Москва. Рекомендации ВОЗ и международных форумов по тактике борьбы с гриппом в связи с возможной пандемией. Вакцинация // Информац. Бюллетень. — 2003. — № 3.
4. Кузнецов О.К., Голубев Д.Б. ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург «Пандемии гриппа пока не будет?» //Эпидемиология. Вакцинопрофилактика. — 2005. — № 6.
5. Ajja N. Грипп. В сб. Вакцинопрофилактика гриппа. — М., 1998. — С. 8–9.
6. Гекдон Ю.З. Инактивированная расщеплённая вакцина «Ваксигрип» // Вакцинация. — 2001. — Т. 11, № 5. — С. 3–11.
7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. — М., ГЭОТАР-Мед, 2000. — С. 240–243.
8. Colgate A.E. First European Influenza conference. — St.Julians, Malta. — 2002. — 20–23 October. — 60 p.
9. Ельшина Т.А. Результаты регистрационных и пострегистрационных наблюдений за привитыми субъединичной вакциной Инфлювак. Материалы доклада конференции «Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее». — Моск. обл., 2002. — 618 с.
10. Ельшина Т.А., Горбунов М.А., Бектемиров Т.А. и др. Оценка безвредности и эффективности гриппозной тривалентной профилактической полимер-субъединичной вакцины Гриппол при введении детям школьного возраста // Микробиол. — 2000. — № 2. — С. 50–54.
11. Отчёт о регистрационных испытаниях субъединичной вакцины Инфлювак. — ГИСК им. Тарасевича. — 1998.
12. Иммунопрофилактика-2001 / Под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецкого. — М., 2001. — С. 83–87.
13. Шамшева О.В., Угайкин В.Ф., Бурцева Е.И. и др. Эффективность иммунопрофилактики гриппа субъединичной вакцины Инфлювак у детей с соматической патологией // Росс. Вестник неонатологии и педиатрии. — 2000. — Т. 4. — С. 24–26.
14. Шамшева О.В., Клазова О.В., Ельшина Т.А. Эффективность и целесообразность сочетанной иммунизации детей с хроническими заболеваниями. Материалы доклада конференции «Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее». — Моск. обл., 2002. — Т. 6. — 19 с.
15. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Бурцева Е.И., Власова А.Н. — Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва. Иванова В.Т., Далечин В.И., Минчалимова Г.А., Сленушкин А.Н. — НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова РАМН // Вакцинация. — 2001. — № 5.
16. Горбунов М.А., Ельшина Г.А., Лонская Н.И. «Грипп можно предупредить!» // Медицина для всех. — 1999. — Т. 3, № 14. — 13 с.
17. Бурцева Е.М., Сленушкин А.Н., Власова Л.Н. и др. Сравнительное изучение реактогенности и иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста // Журн. микробиол. — 2000. — № 5. — С. 4–45.
18. Solvay PHARMA. Вакцинопрофилактика гриппа. Научный обзор.
19. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практич. Руководство для врачей / Под ред. М.П. Костинова. — М., 2002.
20. Вакцинопрофилактика при нарушениях здоровья / Под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баремова. — М., 2001.
21. Park C.L., Frank A.L., Sullivar M. et al. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy // Pediatrics. — 1996. — V. 98, № 2. — P. 196–200.
22. Ala`Eldin H., Ahmed A., Nicholson Karl G., Hammersly Victoria S., Kent J. Influenza vaccination in patients with asthma: effect on peak expiratory flow, asthma symptoms and use of medication // Vaccine. — 1997. — V. 15, № 9. — P. 1008–1009.
23. Малахов А.Б., Снегирева Н.Ю. и соавт. «Вакцинация в профилактике обострений бронхиальной астмы у детей и подростков» // Вакцинация. — 2004. — № 2.
24. Харит С.М., Черняева Т.В., Лакоткина Е.А. (НИИДИ МЗ РФ, Санкт-Петербург) «Опыт вакцинации часто болеющих детей» // Инф. бюллетень. — 2004. — № 2.
25. Учайкин В.Ф. «Профилактика гриппа и ОРЗ сочетанным введением вакцины и бактериального лизата» // Детские инфекции. — 2003. — № 2.
26. Намазова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей. Пособие для врачей. — М., 2005.
27. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. — М., 2002.
28. Johnson D.W., Fleming S.L. The use of vaccines in renal failure // Clin. Pharmacocinet — 1992. — V. 22. — № 6. — P. 434–446.
29. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений. Пособие для врачей. — М., 2004.
30. «Десятилетний опыт применения вакцины Флюарикс» — репринт из Clinical Drug Investigation. — 2002.
31. Семенов Б.Ф. Аргументы в пользу ежегодной вакцинации групп риска против гриппа // Инф. бюллетень. — 2001. — № 5.
32. Зверев В.В. Вакцинопрофилактика гриппа и эпидемический процесс // Инф. бюллетень «Вакцинация». — 2001. — № 5.

О.И. Пикуза¹, А.М. Закирова¹, Е.А. Самороднова¹, Х.М. Вахитов¹, Т.Б. Мороз²

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Детский стационар городской клинической больницы № 18, Казань

Эффективность амоксициллина / клавуланата при лечении острой внебольничной пневмонии у детей

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА / КЛАВУЛАНАТА И НЕЗАЩИЩЕННЫХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ И ЦЕФАЛОСПОРИНОВ I ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ. ВСЕГО В ИССЛЕДОВАНИЕ БЫЛО ВКЛЮЧЕНО 62 РЕБЁНКА С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ. ОСНОВНУЮ ГРУППУ СОСТАВИЛИ 47 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 3–17 ЛЕТ, ПОЛУЧАЮЩИХ АМОКСИЦИЛЛИН / КЛАВУЛАНАТ. ГРУППУ СРАВНЕНИЯ — 16 ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 5–15 ЛЕТ, ПОЛУЧАВШИХ НЕЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ ИЛИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРОВОДИЛАСЬ НА ОСНОВании ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИЦИЛЛИНА / КЛАВУЛАНАТА СОСТАВИЛА 87,23%. ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЕ АМОКСИЦИЛЛИНА / КЛАВУЛАНАТА ДЕТЬМИ СПОСОБСТВОВАЛО УСКОРЕНИЮ СРОКОВ КУПИРОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ЛЁГКИХ, ИСКЛЮЧЕНИЮ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОКРАЩЕНИЮ СРОКОВ ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ, СНИЖЕНИЮ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НАГРУЗКИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЁННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОБОСНОВЫВАЮТ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ БОЛЕЕ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА / КЛАВУЛАНАТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ КАК В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА, ТАК И В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, АМОКСИЦИЛЛИН КЛАВУЛАНАТ, ЛЕЧЕНИЕ, ПНЕВМОНИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Пикуза Ольга Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой пропедевтики
детских болезней и факультетской
педиатрии Казанского государственного
медицинского университета,
заслуженный деятель науки
Республики Татарстан
Адрес: 420049, Казань,
ул. Бутлерова д. 49,
тел. (8432) 236-71-72
Статья поступила 18.04.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

Острые пневмонии (ОП) имеют высокий удельный вес в структуре бронхолёгочной патологии у детей. При этом среди всех госпитализированных детей с бронхолёгочной патологией, не считая острых респираторных инфекций, количество пациентов с пневмонией достигает 60% [1]. Практически у всех больных с воспалением респираторного тракта выявляется неблагоприятный преморбидный фон: патология беременности и родов у матери, недоношенность, перинатальная энцефалопатия различной степени тяжести, а также, зачастую — негативные социальные факторы (неполные семьи, наркомания и хронический алкоголизм у родителей, юный возраст матери, плохие жилищные условия, низкий экономический статус семьи) [2]. Существенным фактором риска тяжёлого течения воспалительных процессов в лёгких является позднее обращение за медицинской помощью. Только около 30% наблюдаемых нами детей поступили на 2–3-й день от начала заболевания в связи с ранним возрастом ребёнка, что согласуется с данными литературы [2].

Этиология заболеваний органов дыхания у детей разного возраста имеет свои особенности и влияет на форму и тяжесть заболевания, что необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антибиотиков [3]. Антибактериальная терапия больных пневмонией остается основным методом их лечения.

O.I. Pikuza¹, A.M. Zakirova¹, E.A. Samorodnova¹,
H.M. Vakhitov¹, T.B. Moroz²

¹ Kazan State Medical University

² Children department of State clinical hospital № 18, Kazan

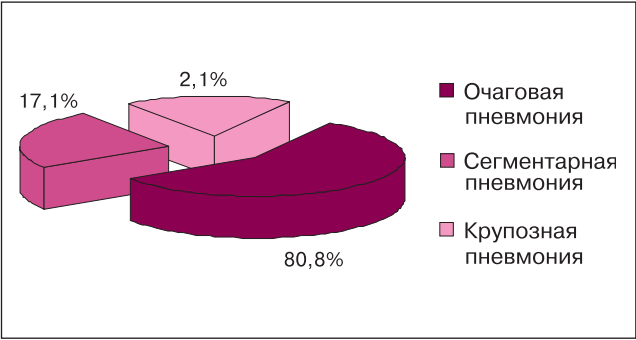
Amoxicillin/clavulanat efficiency for treatment of children with community-acquired pneumonia

RESEARCH GOAL — COMPARATIVE EVALUATION OF EFFICIENCY OF AMOXICILLIN/CLAVULANAT VERSUS UNPROTECTED PENICILLINS AND FIRST GENERATION CEPHALOSPORINS FOR TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA. 62 CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA TOOK PART IN THE RESEARCH. THE MAIN GROUP WAS COMPRISED OF 47 CHILDREN AGED 3–17 WHO RECEIVED AMOXICILLIN/CLAVULANAT, COMPARISON GROUP — OF 16 CHILDREN WHO RECEIVED UNPROTECTED PENICILLINS OR FIRST GENERATION CEPHALOSPORIN. TREATMENT EFFICIENCY WAS EVALUATED BY THE MAIN CLINICAL SYMPTOMS CHANGES DYNAMICS. AMOXICILLIN/CLAVULANAT CLINICAL EFFICIENCY AMOUNTED TO 87,23%. COMPARED TO COMPARISON GROUP, TREATMENT WITH AMOXICILLIN / CLAVULANAT HELPED TO SPEED UP REDUCTION OF INFLAMMATORY PROCESSES IN LUNGS, PREVENT THE NEED FOR REFRESHER COURSES OF TREATMENT WITH ANTIMICROBIALS, REDUCE THE TIME OF STAY IN HOSPITAL AND TOTAL AMOUNT OF RECEIVED MEDICATION. RESEARCH RESULTS PROVE THE ADVISABILITY OF MORE EXTENSIVE AMOXICILLIN/CLAVULANAT USE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA BOTH IN HOSPITAL ENVIRONMENT AND IN OUTPATIENT SITUATIONS.

KEY WORDS: ANTIMICROBIALS, AMOXICILLIN/CLAVULANAT, TREATMENT, PNEUMONIA, CHILDREN.

С каждым годом она становится всё более затратной, так как, во-первых, отмечается более тяжёлое течение этого заболевания, во-вторых, растёт резистентность к антибиотикам первых поколений, что требует новых подходов к лечению [4, 5]. В связи с этим поиск путей к снижению затрат на лечение пневмоний с сохранением его эффективности становится весьма актуальным [6]. Не вызывает сомнения, что оптимизация антибактериальной терапии должна заключаться в выборе адекватного антибиотика с учётом основных этиологически значимых возбудителей, их чувствительности к антибактериальным препаратам, а при эмпирическом назначении антибиотиков — предполагаемом этиологическом спектре возбудителей [3]. Причинами развития бактериального инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях наиболее часто являются так называемые респираторные патогены: *Streptococcus pneumoniae*, гемолитические стрептококки группы А, *Haemophilus influenzae*, микоплазма пневмонии *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catharralis* [7]. Внедрение в лечебную практику защищённых пенициллинов позволило расширить возможности применения пероральных антибактериальных препаратов [3]. В последние годы всё большее внимание в педиатрической практике уделяется амоксициллину / клавуланату. На сегодня он всё чаще применяется при лечении детей с бронхолёгочной патологией, особенно на фоне предшествовавшей антибактериальной терапии и частых рецидивов острых респираторных инфекций (ОРИ). Это обусловлено тем, что амоксициллин / клавуланат обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей, низким уровнем резистентности, надёжной клинической и антибактериальной эффективностью. В настоящее время данный препарат рассматривается как один из наиболее надёжных антибиотиков при лечении внебольничных респираторных инфекций [8]. Препарат характеризуется высокой природной активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, которые по многочисленным данным литературы являются наиболее частой причиной внебольничных пневмоний у детей [8, 9]. В нашем исследовании изучена эффективность амоксициллина / клавуланата у 47 детей в возрасте от 3 до 17 лет. С учётом современной классификации острых пневмоний, принятой Проблемной комиссией по детской пульмонологии Научного совета по педиатрии РАМН и Министерства здравоохранения РФ в ноябре 1995 г., больные распределялись следующим образом: 38 (80,8%) детей имели очаговую форму острой пневмонии, 8 (17,1%) — сегментарную и 1 (2,1%) — крупозную (рис. 1). Группу сравнения составили 16 детей в возрасте 5–15 лет, получавшие в качестве антибактериальной терапии незащищённые пенициллины — амоксициллин — 5 (31,25%), ампициллин — 5 (31,25%), цефалоспорины

Рис. 1. Распределение больных основной группы по форме острой пневмонии



I поколения (цефазолин) — 6 (37,5%). По форме острой пневмонии распределение было следующим: 13 больных имели очаговый вариант и 3 — сегментарный. Характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп больных

	Основная группа	Группа сравнения
Острые пневмонии	47	16
Мальчики/девочки	24/23	9/7
Средний возраст (лет)	8,2 ± 0,4	9,4 ± 0,6

Анализ клинической картины показал, что развитие воспалительного процесса в лёгких характеризовалось, как правило, подострым началом. Пик госпитализации чаще приходился на 6–11-й день от начала болезни. До поступления в стационар дети наблюдались в поликлинических учреждениях по месту жительства с диагнозом: затяжное течение ОРЗ, бронхит, трахеобронхит. Лишь у 15 из 47 детей в амбулаторных условиях было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, и после установления диагноза пневмонии дети направлялись в стационар. Во всех остальных случаях диагноз острой пневмонии был поставлен в первые двое суток в условиях стационара на основании физикальных данных и рентгенологического обследования. Клинически острые пневмонии характеризовались кашлем непродуктивного характера, снижением аппетита, зачастую несоответствием скудных физикальных и рентгенологических данных. У части пациентов острые пневмонии сопровождалась обострением хронических заболеваний уха, горла и носа. Одной из причин поздней госпитализации ряда больных являлась атипичная гематологическая картина: отсутствие лейкоцитоза, выраженного нейтрофилеза при наличии ускорения СОЭ. По-видимому, этот факт вводил в заблуждение участковых педиатров. Амоксициллин / клавуланат назначался в соответствии с рекомендациями экспертов по антибактериальной терапии в дозе 45 мг/кг массы тела в сут разделённой на 3 приёма, курсом 7–10 дней в зависимости от тяжести заболевания и регрессии симптомов [10]. Режим дозирования амоксициллина / клавуланата представлен в табл. 2.

Оценка эффективности препарата проводилась на основании анализа динамики общего состояния ребёнка, основных клинических симптомов (кашель, одышка, выделение мокроты, физикальных изменений в лёгких, рентгенологических данных и результатов общего клинического анализа крови).

Клиническая эффективность амоксициллина / клавуланата при острой пневмонии составила 87,23%. У большинства больных уже на 2–3 сут лечения отмечалось улучшение общего состояния, снижение температуры тела до субфебрильных цифр или её нормализация. Выраженность общих и местных симптомов уменьшалась на 5–7-й день терапии. У всех больных положительные рентгенологические

Таблица 2. Оптимальные дозировки амоксициллина / клавуланата для детей [10]

Возраст	Доза (3 раза в день)
3–7 лет	Суспензия (125 мг* в 5 мл) по 5 мл
7–14 лет	Суспензия (125 мг* в 5 мл) по 10 мл
Старше 14 лет	Таблетки 250*/125 мг

* по амоксициллину.

кие сдвиги наблюдались к 10–12 дню. Нормализация гематологических показателей отмечалась на 10–13-й день. Динамика клинической эффективности амоксициллина / клавуланата представлена на рис. 2.

Рис. 2. Длительность наличия клинических симптомов острой пневмонии в зависимости от вида лечения



Как видно из рис. 2, уменьшение выраженности или устранение клинических симптомов в группе больных, получавших амоксициллин / клавуланат, наступали в более ранние сроки от начала лечения по сравнению с пациентами группы сравнения. Так, продолжительность наличия симптомов интоксикации у больных сокращалась в 1,7 раза, дыхательной недостаточности — в 1,4 раза, кашля — в 1,5 раза. Отмечена также более быстрая ликвидация (в 1,6 раза) физических изменений. Отсутствие клинического эффекта препарата наблюдалось у 6 (12,77%) детей в связи с присоединением ОРИ и последующим нарастанием активности воспаления, по-

требовавшего дополнительного назначения антибактериального препарата.

Таким образом, в целом установлен положительный клинический эффект амоксициллина / клавуланата при использовании его в комплексе традиционной терапии.

У детей из группы сравнения, получавших в качестве антибактериальной терапии незащищенные пенициллины или цефалоспорины I поколения курсом 10–12 дней, регресс выраженности клинических симптомов и отклонений лабораторных данных, наблюдался в более поздние сроки (рис. 2). При этом антибактериальная терапия была эффективной у 9 из 16 детей, что не было связано с присоединением ОРИ и требовало в 43,75% случаев назначения 2-го курса лечения антибактериальными препаратами.

Нежелательные лекарственные реакции в виде обострения кожного процесса при применении амоксициллина / клавуланата наблюдались лишь у 1 (2,13%) ребенка с atopическим дерматитом. В контрольной группе, побочные эффекты в виде диспептических явлений наблюдались у 4 (25%) из 16 больных.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности амоксициллина / клавуланата при лечении острых внебольничных пневмоний. Прием препарата детьми способствовал ускорению, в сравнении с контрольной группой, сроков купирования воспалительного процесса в легких, исключению необходимости повторных курсов антибактериальных препаратов, сокращению сроков пребывания в стационаре, снижению медикаментозной нагрузки. Среди достоинств препарата следует отметить, прежде всего, удобство применения его пероральной формы и хорошую переносимость.

Изложенные факты обосновывают целесообразность применения амоксициллина / клавуланата у больных с острой внебольничной пневмонией как в условиях стационара, так и в ранние сроки болезни в амбулаторной педиатрической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блюменталь И.Я., Васин Н.И. Ступенчатая антибиотикотерапия внебольничных пневмоний у взрослых // Казан. мед. журн. — 2004. — Т. 85, № 1. — С. 9–10.
2. Новая эра — новые стандарты назначения антибиотиков // Практика педиатра. — 2004. — Дек. — С. 18–21.
3. Пневмония: современный взгляд на проблему: практ. рук. для врачей / Р.Ф. Хамитов. — Казань: Бриг, 2005. — 68 с.
4. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. — М., 2003. — Вып. 3. — С. 33–35.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: рук. для практ. врачей / Под общ. ред. А.Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2004. — 874 с.
6. Садовникова И.И. Патогенетическая терапия пневмоний // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 178–180.
7. Самсыгина Г.А. Показания к антибактериальной терапии острых респираторных заболеваний у детей // Consilium Medicum. — 2003. — № 1. — С. 8–10.
8. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. — М., 2000. — 268 с.
9. Яковлев С.В. Современный взгляд на возможности этиотропной терапии респираторных инфекций // Consilium Medicum. — Экстравыпуск. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — 20 апр. — 2004.
10. Antibiotics and the Lung / eds M. Cazzola, F. Blasi, S. Ewig // Eur. Respir. Monogr. — 2004. — V. 28, № 9. — 267 с.

Опечатки

Уважаемые читатели!

В приложении к журналу «Педиатрическая фармакология» № 4 за 2006 г. «Фармакотерапия в педиатрии» были допущены неточности. Название работы № 114 на с. 78 следует читать: «Гопантевая кислота — когнитивный ноотроп детской психоневрологии». Название работы № 173 на с. 120 следует читать: «Этические аспекты проведения клинических исследований у детей в диссертационных работах».

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.Е. Александров, С.А. Хмызова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения алпростадил у больной системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ АЛПРОСТАДИЛА У БОЛЬНОЙ С СКВ И ТЯЖЁЛЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНИВШИМСЯ АРТЕРИАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ. ЗАБОЛЕВАНИЕ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ, ВЕДУЩИМ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ БЫЛ ТЯЖЁЛЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ОСТРЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ С РАЗВИТИЕМ ПРЕДНЕКРОЗОВ КОЖИ КИСТЕЙ РУК. АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАВШЕЕ СИНХРОННУЮ ТЕРАПИЮ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ (ПЕНТОКСИФИЛЛИН, ДИПИРИДАМОЛ, ГЕПАРИН), ПЕРЕЛИВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА, НЕДОСТАТОЧНО СНИЖАЛО АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НЕ ПРЕДОТВРАТИЛО РАЗВИТИЕ ТРОМБОЗА. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛПРОСТАДИЛА ПОЗВОЛИЛО В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ КУПИРОВАТЬ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ, ПРЕДОТВРАТИТЬ РАЗВИТИЕ НЕКРОЗОВ И ПОЛНОСТЬЮ ВОССТАНОВИТЬ КРОВООБРАЩЕНИЕ В ПОРАЖЕННЫХ УЧАСТКАХ КИСТЕЙ РУК. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОЗВОЛЯЮТ СДЕЛАТЬ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СКВ В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, АЛПРОСТАДИЛ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением ревматологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 14.07.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

Системная красная волчанка — генерализованное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоагрессивных иммуноглобулинов к различным компонентам ядра, а также иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [1].

Системная красная волчанка относится к числу наиболее тяжёлых системных заболеваний соединительной ткани. Характерной особенностью его является многообразие клинических проявлений и вариантов течения болезни [1]. Одним из наиболее тяжёлых клинических проявлений системной красной волчанки считается антифосфолипидный синдром.

Изучение антифосфолипидных антител началось ещё в 1906 г., когда Вассерманом был разработан серологический метод диагностики сифилиса (реакция Вассермана). В начале 1940-х годов было обнаружено, что основным компонентом, с которым реагируют антитела («реагины») в реакции Вассермана, является отрицательно заряженный фосфолипид кардиолипид [2]. В начале 1950-х годов в сыворотках больных системной красной волчанкой обнаружили циркулирующий ингибитор свёртывания крови, который был назван волчаночным антикоагулянтом. Вскоре внимание исследователей привлёк тот факт, что при системной красной волчанке продукция волчаночных антител сопровождается не кровоточивостью, а парадоксальным увеличением частоты тромботических осложнений. Оказалось, что антифосфолипидные антитела являются серологическим маркёром своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушер-

Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, A.Ye. Aleksandrov,
S.A. Khmyzova

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

**Application experience
of alprostadil for the patient,
suffering from systemic
lupus erythematosus and
anti-phospholipid syndrome**

THE ARTICLE DEALS WITH THE CLINICAL CASE OF ALPROSTADIL APPLICATION FOR THE PATIENT, SUFFERING FROM SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) AND SEVERE ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME, WHICH WAS COMPLICATED BY THE ARTERIAL THROMBOSIS. THE DISEASE HAS BEEN CHARACTERIZED BY THE HIGH ACTIVITY AND AGGRESSIVE RUN. THE LEADING FACTOR IN THE CLINICAL PICTURE WAS SEVERE ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME, WHICH WAS COMPLICATED BY THE ARTERIAL THROMBOSIS ALONG WITH THE GROWTH OF FORE NECROSIS ON THE HAND SKIN. THE ACTIVE TREATMENT, WHICH INCLUDED SYNCHRONIC THERAPY, GLUCOCORTICOIDS AND MEDICATIONS, WHICH IMPROVED BLOOD CIRCULATION (PENTOXIFYLLINE, DIPYRIDAMOL, HEPARIN), ENDOVENOUS IMMUNOGLOBULIN TRANSFUSION HAD INSUFFICIENTLY REDUCED THE ACTIVITY OF THE DISEASE AND NEVER INHIBITED THROMBOSIS GROWTH. THE ALPROSTADIL APPLICATION ALLOWED CUTTING SHORT THE ARTERIAL THROMBOSIS WITHIN THE FIRST HOURS AND PREVENTING GROWTH OF NECROSIS ON THE HAND SKIN, AS WELL AS COMPLETELY RESTORING THE BLOOD CIRCULATION IN THE AFFECTED PARTS OF THE HANDS. THE FINDINGS OF THE CLINICAL OBSERVATION ALLOWED THE RESEARCHERS TO MAKE A CONCLUSION ABOUT EFFECTIVENESS OF A MEDICATION AND POSSIBILITY TO USE IT AMONG THE PATIENTS, SUFFERING FROM SLE IN CHILDREN'S RHEUMATOLOGIC PRACTICE.

KEY WORDS: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, ALPROSTADIL, CHILDREN, TREATMENT.

ской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения [3, 4]. В 1986 г. G. Hughes et al. предложили обозначать этот симптомокомплекс как антифосфолипидный синдром [5–8].

Причины антифосфолипидного синдрома изучены недостаточно. Повышение уровня (как правило, транзиторное) антифосфолипидных антител наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций, но тромботические осложнения у больных с инфекциями развиваются редко. Это определяется различиями в иммунологических свойствах антифосфолипидных антител у больных с антифосфолипидным синдромом и инфекционными заболеваниями. Тем не менее, предполагают, что развитие тромботических осложнений в рамках антифосфолипидного синдрома может быть связано с латентной инфекцией. Отмечено повышение частоты обнаружения антифосфолипидных антител в семьях больных с антифосфолипидным синдромом. Описаны случаи этого синдрома (чаще первичного) у членов одной семьи, а также определённая связь между гиперпродукцией антифосфолипидных антител, носительством некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости и генетическими дефектами комплемента.

Поскольку в основе сосудистой патологии при антифосфолипидном синдроме лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных сосудов, включая аорту, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен [9–15]. В рамках антифосфолипидного синдрома описаны патология ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта. Характерной особенностью антифосфолипидного синдрома является частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением антифосфолипидного синдрома был артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных наблюдались его рецидивы, а у больных с первичным венозным тромбозом рецидивируют венозные. Венозный тромбоз является самым частым проявлением антифосфолипидного синдрома. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, а также в печёночных, портальных венах, поверхностных и других венах. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в лёгкие, иногда приводящие к лёгочной гипертензии. Антифосфолипидный синдром (чаще первичный, чем вторичный) — вторая по частоте причина синдрома Бадда–Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может сопровождаться надпочечниковой недостаточностью. Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам — наиболее частая локализация артериального тромбоза при антифосфолипидном синдроме. Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорожным синдромом, мультиинфарктной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), психическими нарушениями. Вариантом антифосфолипидного синдрома является синдром Снеддона. Этот синдром включает рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, сетчатое ливедо, а также артериальную гипертензию. Описаны и другие неврологические нарушения, в том числе мигренозные головные боли, эпилептиформные приступы, хорея, поперечный миелит, которые, однако, не всегда можно связать с сосудистым тромбозом. Иногда неврологические нарушения при антифосфолипидном синдроме напоминают таковые при рассеянном склерозе. Одним из частых кардиологических

признаков антифосфолипидного синдрома является поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (небольшая регургитация крови в клапанных отверстиях, утолщение створок клапанов), до тяжёлых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов) [9–18]. У некоторых больных быстро развивается тяжёлое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита. Вегетации на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и пальцами в виде «барабанных палочек», затрудняют дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом. Описано развитие внутри сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца. Тромбоз коронарных артерий считается одной из частых локализаций артериального тромба, связанного с синтезом антифосфолипидных антител. Другой формой коронарной патологии при антифосфолипидном синдроме является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или атеросклеротического поражения основных ветвей коронарных артерий. Полагают, что этот процесс может вести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости сердца и гипертрофией миокарда левого желудочка.

Типичным гематологическим признаком антифосфолипидного синдрома является тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов снижается умеренно ($70\,000\text{--}100\,000/\text{мм}^3$) и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия, реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии) [9–18].

Течение антифосфолипидного синдрома, тяжесть и распространённость тромботических осложнений непредсказуемы, а универсальные схемы ведения больных, к сожалению, отсутствуют. Ведение больных с антифосфолипидным синдромом представляет сложную проблему. Для лечения антифосфолипидного синдрома используется широкий спектр препаратов — прямые и непрямые антикоагулянты, вазодилататоры, дезагреганты и ангиопротекторы. Использование иммунодепрессантов и препаратов, улучшающих кровообращение, значительно улучшает состояние больных. Вместе с тем, имеется достаточно большая группа больных с торпидной и выраженной сосудистой патологией — от генерализованного синдрома Рейно до язвенно-некротических поражений и начальной гангрены, у которых проводимая терапия мало или вовсе неэффективна. В таких случаях требуется применение препаратов, обладающих способностью в короткие сроки значительно улучшить микроциркуляцию и вывести больного из тяжёлого жизнеугрожающего состояния.

В последние годы в качестве препарата, улучшающего системное кровообращение и микроциркуляцию, применяют алпростадил (Вазапостан, Schwarz pharma, Германия). Алпростадил является препаратом простагландина E_1 (ПГЕ_1). Он представляет собой стабильную форму ПГЕ_1 в комплексе с α -циклодекстрином, повышающим стабильность и растворимость препарата. Наряду с улучшением периферической гемодинамики и микроциркуляции отмечено его корригирующее воздействие на систему гемостаза: увеличение антикоагулянтной и фибринолитической активности, снижение агрегации тромбоцитов [1].

В ревматологии алпростади́л начали применять относительно недавно, однако препарат уже завоевал прочные позиции в лечении сосудистой патологии при ряде ревматических заболеваний. Вазопатии являются ведущими в патогенезе, морфогенезе и клинической картине ревматических болезней, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах, где она нередко определяет прогноз пациента. Проведённые в Институте ревматологии РАМН исследования показали, что включение алпростадила в комплексное лечение больных ревматическими болезнями с сосудистыми, ишемическими и трофическими нарушениями (от дигитальных язв до начальной гангрены конечностей) даёт положительный эффект в 80% случаев [19, 20]. Как показали наблюдения, первоначальное действие алпростадила может проявиться уже после 2–3 инфузий, но более стойкий эффект отмечается после окончания курса терапии и выражается в снижении частоты, продолжительности и интенсивности атак синдрома Рейно (в 93% случаев), уменьшении ощущения зябкости, онемения и ишемических болей (82%), а также язвенно-некротических изменений в области конечностей (80%), вплоть до полного заживления язв у 1/3 больных [19–24]. Все вышеизложенное дало нам основания использовать алпростадил у больной системной красной волчанкой 15 лет с тяжёлым антифосфолипидным синдромом, осложнившимся развитием тромбоваскулита.

Больная С. поступила в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН из Областной детской больницы в марте 2006 г. Из анамнеза жизни известно, что девочка от 4-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды вторые, родилась недоношенной на 32-й неделе гестации. Вес при рождении 1800 г, рост — 46 см. Находилась во втором этапе выхаживания в отделении патологии новорождённых. Привита по индивидуальной схеме. Раннее психомоторное развитие протекало без особенностей. До 6 мес находилась на естественном вскармливании. Перенесённые заболевания — частые ОРИ, ветряная оспа.

Настоящее заболевание с декабря 2005 г., когда у девочки появились боли в височно-нижнечелюстном суставе. Незадолго до этого перенесла психическую травму. Получала нестероидные противовоспалительные препараты, физиолечение — с умеренным положительным эффектом. 30.01.06 г. у девочки появилась фебрильная лихорадка, боли в межфаланговых суставах кистей, общая слабость, резко снизился аппетит. Была госпитализирована в центральную районную больницу, где пролечена пенициллином, диклофенаком, метронидазолом, триметопримом. Диагноз верифицирован не был. 20.02.06 г. у девочки появилась сыпь на лице по типу «бабочки», которая была расценена как крапивница после приёма триметоприма; внутривенно введён дексаметазон и в течение двух дней сыпь купировалась. Однако состояние больной продолжало прогрессировать ухудшаться, нарастала общая слабость, артралгии, миалгии, исчез аппетит. 22.02.06 г. у девочки зарегистрирована фебрильная лихорадка и 26.02.06 г. она госпитализирована в гематологическое отделение областной детской больницы. Состояние при поступлении расценивалось как среднетяжёлое. Лихорадка до 38°C. Обращала внимание выраженная «мраморность» кожных покровов, лимфаденопатия. В анализах крови: выраженная лейкопения — до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, эритропения — до $2,42 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитопения — до $75 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ — до 50 мм/ч. В анализах мочи: протеинурия — до 1,7 г/л, количество эритроцитов — до 100 в поле зрения, цилиндры. При пробе Нечипоренко — до 28 тысяч эритроцитов. В отделении гематологии больной была проведена трепанобиопсия, исключен он-

когематологический процесс. По данным ЭхоКГ у девочки выявлены признаки миокардита, рентгенологически — пневмонит. Состояние ребёнка продолжало прогрессивно ухудшаться, девочка непрерывно лихорадила, появились признаки сердечно-лёгочной недостаточности, уровень тромбоцитов снизился до $14 \times 10^9/\text{л}$, выявлены резкоположительные антитела к двуспиральной ДНК.

14.03.06 г. была по телефону консультирована заведующей ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, высказано предположение о наличии системной красной волчанки, рекомендован срочный перевод в Научный центр здоровья детей РАМН.

16.03.06 г. девочка поступила в отделение ревматологии НЦЗД РАМН для обследования и лечения.

При поступлении состояние расценивалось как крайне тяжёлое. Температура тела до 38°C. На лице определялся яркий дерматит в виде «бабочки» (рис. 1). Выявлялся яркий ладонный капиллярит, сетчатое ливедо на бёдрах и голенях. Обращали на себя внимание пастозность лица и голеней. Пальпировались единичные подчелюстные и заднешейные лимфоузлы размером до 0,5 см а также множественные паховые лимфоузлы размером до 1 см. При пальпации лимфатические узлы были мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные. При аускультации лёгких дыхание ослаблено, хрипы не выслушивались. При перкуссии сердца правая граница относительной сердечной тупости определялась по правому краю грудины, верхняя — на уровне 3 ребра, левая — на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Частота сердечных сокращений составила 100 ударов в мин. Артериальное давление на левой руке — 120/55 мм. рт. ст. При аускультации сердца выявлялись приглушённость сердечных тонов, неглубокий систолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. Аппетит плохой. Язык обложен беловатым налетом. Живот — обычной формы, симметричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступала из под края рёберной дуги на 1,5 см, край безболезненный при пальпации. Селезёнка не пальпировалась. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Результаты лабораторного обследования.

♦ Общий анализ крови — Нв — 76 г/л, эритроциты — $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $3,5 \times 10^9/\text{л}$, из них палочкоядер-

Рис. 1. Эритема на лице в форме «бабочки» у больной СКВ



ных — 4%, сегментоядерных — 81%, лимфоцитов — 5%, эозинофилов — 3%, моноцитов — 7%; тромбоциты — $90 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 65 мм/ч. Время кровотечения — 5 сек, время свёртывания — 1 мин 10 сек.

◆ Биохимические показатели крови: повышение уровня креатинина до 96 ммоль/л (норма — до 88 ммоль/л), мочевины — до 17 ммоль/л (норма — до 7,0 ммоль/л).

◆ Иммунологические показатели крови: содержание антител к кардиолипину класса IgG — 57 Ед/мл (норма — до 10 Ед/мл); класса IgM — 53 Ед/мл (норма — до 7 Ед/мл); антител к двуспиральной ДНК — 378 Ед/мл (норма — до 25 Ед/мл), титр антинуклеарного фактора — 1:320, антицитоплазматические антитела не выявлялись. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови: класса IgG — 2850 мг% (норма — 1035–1100 мг%), класса IgM — 230 мг% (норма — 90–111 мг%), класса IgA — 170 мг% (норма — 143–149 мг%), концентрация циркулирующих иммунных комплексов — 1720 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор отрицательный, концентрация С-реактивного белка — 17,4 мг% (норма до — 0,8 мг%).

◆ Коагулограмма: протромбиновый индекс — 80%, международное нормализованное отношение — 0,79, концентрация фибриногена — 2 г/л, АЧТВ — не сворачивается, тромбиновое время — не сворачивается, растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, Д-димер — больше 2000.

◆ Общий анализ мочи — лейкоциты — 10–12 в поле зрения, эритроциты — до 50 в поле зрения, белок — 1,7 г/л.

◆ Анализ мочи по Аддису: содержание белка — 1,0 г/л, эритроцитов — 250000, лейкоцитов — 20000.

◆ ЭхоКГ: размер лёгочной артерии — 2,2 см; аорты — 2,4 см; передней стенки правого желудочка — 0,4 см; фракция изгнания — 0,67; размер левого предсердия — 2,5 см, правого предсердия — 2,5 см; пролапс митрального клапана без регургитации; аортальный клапан — краевое уплотнение створок, регургитация II–III степени. Заключение: умеренная дилатация левого желудочка, остальные полости не увеличены. Корень аорты расширен, стенки утолщены, уплотнены. Створки аортального клапана деформированы, уплотнены, недостаточность II–III степени. Пролапс митрального клапана без регургитации. Сократимость и расслабление миокарда в норме.

◆ УЗИ органов брюшной полости: размеры желчного пузыря — 42×16 мм, форма, стенки и просвет нормальные. Размеры поджелудочной железы: головка — 16 мм, тело — 12 мм, хвост 13 мм, паренхима обычная, воротная вена и печёночные вены в норме. Печень нормальных размеров. Размеры селезёнки — 116×68 мм, паренхима однородная, размер селезёночной вены — 6 мм. Размеры почек: правой — 118×48 мм, левой — 114×48 мм, Правая почка ротирована, повышена эхогенность коркового слоя. Размер лоханки левой почки — 6 мм, стенки утолщены.

Учитывая наличие клинических и лабораторных проявлений, соответствующих диагностическим критериям системной красной волчанки — лейкопении (количество лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) более чем в двух анализах крови; высыпаний в скуловой области по типу «бабочки»; дискоидных высыпаний на руках; артрита в анамнезе; эндокардита; повышения титра антител к двуспиральной ДНК и антител к кардиолипину класса IgM и IgG; наличия АНФ в высоком титре; протеинурии более 0,5 г/сут, эритроцитурии, девочке поставлен диагноз «системная красная волчанка (дерматит, эндокардит, панцитопения, антифосфолипидный синдром), острое течение, активность III степени». В связи с тяжёлым состоянием девочка была переве-

дена в отделение интенсивной терапии, где ей проводили сеансы плазмафереза, синхронизированного с пульс-терапией метилпреднизолоном, введение внутривенного иммуноглобулина из расчёта 1 г/кг. Девочка получала антиагреганты и антикоагулянты — гепарин из расчёта 200 ЕД/кг под контролем времени свёртывания, дипиридамом, пентоксифиллин. В качестве иммуноподавляющей терапии был назначен преднизолон из расчёта 1 мг/кг в сут (40 мг/сут). Также девочка получала антибактериальные препараты, гастропротекторы, гипотензивные препараты, препараты кальция в сочетании с кальцитонином лосося. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика — купирована лихорадка и признаки кардита.

22.03.06 у девочки появились ишемические боли в области кистей рук, отёчность над пястнофаланговыми и межфаланговыми суставами кистей, затем кожа над суставами приобрела багрово-цианотичную окраску, конечности стали холодными на ощупь (рис. 2а, б). Данные проявления расценены как признаки острого тромбоза артериальных сосудов мелкого калибра на фоне антифосфолипидного синдрома у больной с системной красной волчанкой. Учитывая наличие признаков преднекротозов, начато введение алпростадил в дозе 40 мг/сут под контролем ЭКГ, ЧСС, АД, времени свёртывания и времени кровотечения. Через час от начала инфузии алпростадил купировался болевой синдром, исчезла багрово-цианотичная окраска над очагами поражения, кожа кисти рук приобре-

Рис. 2а, б. Преднекротозы над пястнофаланговыми и межфаланговыми суставами кисти как следствие артериального тромбоза при антифосфолипидном синдроме



ла ярко розовый цвет и стала тёплой на ощупь. Полностью явления тромбоскулита были купированы в течение трёх дней (рис. 3).

В дальнейшем девочке проводили иммуносупрессивную терапию преднизолоном и циклофосфаном, вводили антикоагулянты и антиагреганты. Через 2 мес после начала терапии была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия заболевания, а также полностью купированы признаки активности антифосфолипидного синдрома.

Результаты лабораторного обследования при выписке из отделения.

♦ Общий анализ крови — Нв — 122 г/л, эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $9,6 \times 10^9$ /л, из них палочкоядерных — 1%, сегментоядерных — 75%, лимфоцитов — 20%, эозинофилов — 1%, моноцитов — 3%; тромбоциты — 278×10^9 /л, СОЭ — 10 мм/ч. Время кровотока — 10 сек, время свертывания — 4 мин 20 сек.

♦ Биохимические показатели крови: креатинин до 55 ммоль/л (норма — до 88 ммоль/л), мочевины — до 3,4 ммоль/л (норма — до 7,0 ммоль/л).

♦ Иммунологические показатели крови: содержание антител к кардиолипину класса IgG — 4,2 Ед/мл (норма — до 10 Ед/мл); класса IgM — 0 Ед/мл (норма — до 7 Ед/мл); антител к двуспиральной ДНК — 11 Ед/мл (норма — до 25 Ед/мл), титр антиядерного фактора — 1:40, антицитоплазматические антитела не выявлялись. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови: класса IgG — 1450 мг% (норма — 1035–1100 мг%), класса IgM — 145 мг% (норма — 90–111 мг%), класса IgA — 159 мг% (норма — 143–149 мг%), концентрация циркулирующих

Рис. 3. Полное восстановление кровообращения и исчезновение преднекротических на фоне лечения аллпростадилем



иммунных комплексов — 420 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор отрицательный, концентрация С-реактивного белка — 0,6 мг% (норма до — 0,8 мг%).

Данное клиническое наблюдение продемонстрировало высокую эффективность аллпростадил у больной с тяжёлым течением антифосфолипидного синдрома. Несмотря на массивную иммуносупрессивную терапию, использование антикоагулянтов и антиагрегантов у больной развился тяжёлый тромбоскулит с некрозом тканей.

Своевременное интенсивное применение аллпростадил позволило в течение суток локализовать некротический процесс и восстановить кровообращение в сосудах конечностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: Гэотар-Медиа. — С. 141–168.
2. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России // *Клин. мед.* — 1998. — № 2. — 411 с.
3. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. — Москва; Ярославль. — 1995.
4. Harris E.N., Charavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus // *Ibid.* — 1983. — V. 2. — P. 1211–1214.
5. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // *Brit. Med. J.* — 1983. — V. 187. — P. 1088–1089.
6. Khamashta M.A., Asherson R.A. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move to thrombosis in 1994 // *Br. J. Rheumatol.* — 1995. — V. 34. — P. 493–494.
7. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. In: *The antiphospholipid syndrome*. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y (eds). CRC Press: Boca Raton. — 1996. — 312 p.
8. Asherson R.A., Cervera R., OrdiRos J. et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features *Medicine* (Baltimore). — 1989. — V. 68. — P. 366–374.
9. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев // *Клин. медицина.* — 1996. — № 6. — С. 39–42.
10. Alarcon Segovia D., Sanchez Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome // *J. Rheum.* — 1989. — V. 16. — P. 482–488.
11. Asherson R.A. The primary antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* — 1988. — V. 15. — P. 1742–1746.
12. Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on *Lancet.* — 1993. — V. 324. — P. 314–344.
13. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.Н., Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль. — 1999.
14. McNeil H.P., Chesterman C.N., Kliris S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // *Adv. Immunol.* — 1991. — V. 49. — P. 193–280.
15. Brandt J.T., Barna L.K., Triplett D.A. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH // *Thromb Haemost.* — 1995. — V. 74. — 1597 p.
16. Finazzi G., Brancaccio V., Moia M. et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a fouryear prospective study from the Italian registry // *Am. J. Med.* — 1996. — V. 100. — 530 p.
17. Levine S.R., Brey R.L. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome // *Lupus.* — 1996. — V. 5. — 347 p.
18. Shulman S., Svenungsson E., Grandqvist S. et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy // *Am J. Med.* — 1998. — V. 104. — 332 p.
19. Гусева Н.Г., Алекперов Р.Т. Вазапостан при системной склеродермии // *Клин. ревматол.* — 1997. — № 4. — С. 5–9.
20. Алекперов Р.Т., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Лечение вазапостаном синдрома Рейно // *Тер. арх.* — 1997. — № 8. — С. 22–24.
21. Guseva N.G., Aieperov R.T., Match E.S. The efficacy of vaza-prostan in systemic sclerosis. In.: *The 9th APLAR Congress of Rheumatology.* — Peking. 2000.
22. Гусева Н.Г., Волков А.В., Мач Э.С. Применение вазапостана у больных системной склеродермией пожилого возраста // *Клин. геронтол.* — 1999. — № 3. — С. 73–74.
23. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Насонова В.А. Применение вазапостана у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // *Тер. арх.* — 1999. — № 5. — С. 40–47.

«Утверждаю»

**Директор департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
профессор Шарапова О.В.
16 мая 2006 г.**

Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3-х лет*

РУКОВОДИТЕЛЯМ ОРГАНОВ УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В связи с многочисленными запросами регионов о финансировании питания беременных женщин, кормящих матерей, а также детей в возрасте до 3 лет Департамент медико-социальных проблем семьи, материнства и детства направляет разъяснения по данному вопросу.

В соответствии с пунктом 24 статьи 26.3 Федерального закона от 06.10.1999 № 184-ФЗ «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» вопросы социальной поддержки семей, имеющих детей (в том числе многодетных семей, одиноких родителей) относятся к полномочиям органов государственной власти субъектов Российской Федерации, осуществляемым данными органами самостоятельно за счёт средств бюджета субъекта Российской Федерации (за исключением субвенций из федерального бюджета).

Согласно статье 23 части 5 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22.07.1993 № 5487-1, порядок обеспечения полноценным питанием беременных женщин, кормящих матерей, а также детей в возрасте до 3 лет, в том числе через специальные пункты питания и магазины по заключению врачей, устанавливается законодательством субъектов Российской Федерации (в редакции Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ).

Таким образом, расходы по обеспечению питанием беременных женщин, кормящих матерей, а также детей в возрасте до 3 лет являются расходным обязательством субъектов Российской Федерации, и осуществляется в установленном ими порядке.

**Директор Департамента
О.В. Шарапова**

Широкие эпидемиологические исследования, проведенные в РФ ГУ НИИ питания РАМН, НЦЗД РАМН и другими научными и лечебными учреждениями, выявили ряд нарушений питания населения РФ (в том числе населения из групп повышенного риска: беременных и кормящих женщин, детей раннего возраста), которые ведут к ухудшению состояния здоровья и развитию заболеваний.

Особенно острой проблемой следует считать дефицит ряда микронутриентов, в частности витамина С (у 60–70%), железа (20–40%), кальция (40–60%), йода (до 70%). Дефицит этих микронутриентов у беременных женщин ведет к развитию анемии и остеопороза у женщин, нарушению роста, развития плода, врожденным уродствам, рождению недоношенных и маловесных детей, число которых достигает 5% от общего числа новорожденных.

Несмотря на некоторое увеличение распространенности грудного вскармливания, его частота остаётся недостаточной и уже в 3 мес составляет, в среднем по РФ, около 40%. Нарушения питания детей раннего возраста являются причиной значительной распространенности среди них железодефицитной анемии, пище-

* Разработаны ГУ НИИ питания РАМН.

вой аллергии, рахита, кариеса, гипотрофии. В связи с этим, весьма важным подходом к улучшению состояния здоровья указанных групп населения является оптимизация их питания. Требуется также значительного внимания оптимизация питания детей с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, обмена веществ и др.

С учётом приведенных данных, чрезвычайно важным является безотлагательная реализация Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан (в редакции Федерального закона от 22.08.2004 №122-ФЗ), предусматривающих порядок обеспечения, по заключению врачей, полноценным питанием беременных женщин, кормящих матерей, а также детей в возрасте до 3 лет, в том числе через специальные пункты питания и магазины.

С этой целью разработаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей, детей 1-го года жизни, а также детей 2-го и 3-го года жизни.

При этом в зависимости от финансовых возможностей субъектов РФ предусмотрено использование трёх видов наборов:

1. Первая группа наборов продуктов питания (табл. 1.1; 1.2; 2.1 и 2.2) обеспечивает детей и женщин всеми необходимыми им пищевыми веществами и энергией в соответствии с их физиологическими потребностями. Эти наборы могут использоваться при организации питания в ЛПУ родовспоможения и детства, а также в домашних условиях
2. Вторая группа наборов продуктов предназначена для использования в качестве адресной помощи по медицинским показаниям (приложение 1) для детей и женщин из малоимущих семей, а также детей и женщин с нарушением состояния здоровья с учётом значительной распространённости нарушений питания среди наиболее бедных семей, а также ограниченности возможностей для финансовой поддержки всех групп населения. Эти наборы продуктов удовлетворяют энерготраты основного обмена женщин и детей (около 50% суточной потребности в энергии и пищевых веществах женщин и детей) (табл. 1.3; 1.4; 2.3).
3. Третья группа продуктов (табл. 1.5; 2.4) включает различные виды специализированных продуктов питания, которые могут назначаться для коррекции рационов здоровых женщин и детей, улучшения их обеспеченности основными пищевыми веществами и микронутриентами, а также питания женщин и детей с алиментарно-зависимой патологией (задержка роста, анемия, сниженный пищевой статус, пищевая непереносимость, наследственные энзимопатии, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и др.).

Таблица 1.3. Среднесуточный набор продуктов питания для беременных женщин в качестве адресной помощи: 1) женщинам из малоимущих семей; 2) женщинам с нарушением состояния здоровья (нарушенный пищевой статус, гиповитаминозы, железодефицитная анемия)*

Продукты	Количество
Мясо (говядина I категории, цыплята бройлеры I категории, баранина с массовой долей жира менее 9%, свинина с массовой долей жира менее 50%)	170
Молоко, кефир, кисломолочные продукты, 2,5% жирности	500
Творог 4-9% жирности	50
Масло сливочное, н/с	15
Масло растительное рафинированное (подсолнечное, кукурузное, рапсовое, соевое)	25
Гречневая крупа	60
Фрукты (яблоки, груши, сливы, бананы)	200
Соль йодированная	5
Поливитамины для беременных	1 драже

* Удовлетворяет энерготраты основного обмена женщин (около 50% суточной потребности в пищевых веществах и энергии).

1. БЕРЕМЕННЫЕ И КОРМЯЩИЕ ЖЕНЩИНЫ

Таблица 1.1. Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для беременных женщин (г, бруто) полностью обеспечивающий их физиологические потребности в пищевых веществах и энергии

Продукты	Количество
Хлеб пшеничный	120
Хлеб ржано-пшеничный	100
Мука пшеничная	15
Крупы, бобовые, макаронные изделия	60
Картофель	200
Овощи разные, зелень	500
Фрукты свежие	300
Сок фруктовый	150
Фрукты сухие	20
Сахар	60
Кондитерские изделия	20
Мясо, птица 1 кат.	170
Рыба	70
Молоко, кефир и др. кисломолочные продукты 2,5% жирности	500
Творог 4–9 % жирности	50
Сметана 10% жирности	15
Масло сливочное, н/с	25
Масло растительное	15
Яйцо диетическое, шт.	1/2
Сыр твердый	15
Чай	1
Кофе	3
Соль йодированная	5
Химический состав наборов:	
Белки, г	96
в т.ч. животные, г	60
Жиры, г	90
в т.ч. растительные, г	23
Углеводы, г	340
Энергетическая ценность, ккал	2556

Таблица 1.2. Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин (г, бруто) полностью обеспечивающий их физиологические потребности в пищевых веществах и энергии.

Продукты	Количество
Хлеб пшеничный	150
Хлеб ржано-пшеничный	100
Мука пшеничная	20
Крупы, бобовые, макаронные изделия	70
Картофель	200
Овощи разные, зелень	500
Фрукты	300
Сок фруктовый	150
Фрукты сухие	20
Сахар	60
Кондитерские изделия	20
Мясо, птица	170
Рыба	70
Молоко, кефир и др. кисломолочные продукты 2,5 % жирности	600
Творог 4-9 % жирности	50
Сметана 10% жирности	15
Масло сливочное н/с	25
Масло растительное	15
Яйцо диетическое, шт	1/2
Сыр твердый	15
Чай	1
Кофе	3
Соль йодированная	8
Химический состав наборов	
Белки, г	104
в т.ч. животные, г.	60
Жиры, г	93
в т.ч. растительные, г.	25
Углеводы, г	370
Энергетическая ценность, ккал	2735

Таблица 1.4. Среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин в качестве адресной помощи: 1) женщинам из малоимущих семей; 2) женщинам с нарушением состояния здоровья (нарушенный пищевой статус, гиповитаминозы, железодефицитная анемия)*

Продукты	Количество
Мясо (говядина I категории, цыплята бройлеры I категории, баранина с массовой долей жира менее 9%, свинина с массовой долей жира менее 50%)	170
Молоко, кефир, кисломолочные продукты, 2,5% жирности	600
Творог 4-9% жирности	50
Масло сливочное, н/с	15
Масло растительное рафинированное (подсолнечное, кукурузное, рапсовое, соевое)	25
Гречневая крупа	70
Фрукты (яблоки, груши, сливы, бананы)	200
Соль йодированная	5
Поливитамины для беременных	1 драже

* Удовлетворяет энерготраты основного обмена женщин (около 50% суточной потребности в пищевых веществах и энергии).

Таблица 1.5. Перечень специализированных продуктов для питания беременных и кормящих женщин с различной алиментарно-зависимой патологией

Патология	Группа продуктов
1. Недостаточное потребление белка, энергии, макро- и микронутриентов	Сбалансированные молочные и соево-молочные смеси, обогащенные ПНЖК, витаминами, макро- и микронутриентами
2. Недостаточное потребление микронутриентов, в том числе женщинам с избыточной массой тела и ожирением	- Сухие смеси, обогащенные витаминами - Сухие смеси, обогащенные некоторыми микронутриентами с низким содержанием жира
3. Гиповитаминозы	Биологически-активные добавки к пище, содержащие витаминно-минеральные комплексы
4. Анемии	- Специализированные смеси, обогащенные витаминами, макро- и микроэлементами, ПНЖК - Фруктовые соки для беременных и кормящих женщин, обогащенные витаминами и железом отечественного и зарубежного производства - БАД — источники поливитаминов и железа
5. Остеопороз	- Специализированные смеси, обогащенные витаминами, макро- и микроэлементами, включая кальций - Фруктовые соки для беременных и кормящих женщин, обогащенные витаминами и кальцием отечественного и зарубежного производства - Молоко и йогурты, обогащенные кальцием, предназначенные для беременных и кормящих женщин
6. Гипогалактия	Сухие молочные и молочно-соевые смеси, обогащенные микронутриентами, с лактогенными добавками
7. Пищевая непереносимость у детей, находящихся на грудном вскармливании	Сухие сбалансированные смеси на основе козьего молока и белков сои

2. ДЕТИ ОТ 1 ДО 3 ЛЕТ.

Таблица 2.1. Среднесуточный набор продуктов питания для детей 1-го года жизни (г, брутто).

Продукты	Количество
Жидкая адаптированная молочная смесь (сухая адаптированная смесь) (до 6 месяцев)	700 (100)
Жидкая последующая смесь (сухая последующая смесь) (после 6 месяцев)	350 (50)
Каша (сухая инстантная) (после 5 месяцев)	50
Творог(после 6 месяцев)	30
Сок плодоовощной (после 3 месяцев)	60
Пюре фруктовое (после 4 месяцев)	60
Пюре овощное (после 4 месяцев)	120
Яйцо (желток) (после 6 месяцев)	1/4
Кефир, йогурт (с 8 месяцев)	280
Пюре мясное (после 7 месяцев)	30
Пюре мясо-растительное (после 6 месяцев)	80
Пюре рыбо-растительное (после 8 месяцев)	20
Печенье растворимое (после 5 месяцев)	10
Хлеб пшеничный (после 7 месяцев)	5

Таблица 2.2. Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для детей 2-го и 3-го года жизни (г, брутто), обеспечивающий физиологические потребности в основных пищевых веществах и энергии

Продукты	Количество	
	1–2 года	2–3 года
Хлеб пшеничный	60	80
Хлеб ржано-пшеничный	20	30
Мука пшеничная	15	25
Мука картофельная	3	3
Крупы, бобовые, макаронные изд.	30	40
Картофель	190	220
Овощи разные, зелень	240	280
Фрукты свежие	150	150
Сок фруктовый	100	170
Фрукты сухие	10	12
Сахар	40	45
Кондитерские изделия	15	15
Мясо 1 кат.	70	70
Цыплята-бройлеры 1 кат.	30	30
Колбасные изделия*	–	7
Рыба-филе	30	35
Сельдь	–	3
Молоко, кефир и др. кисломолочные продукты	400	450

Таблица 2.2. Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для детей 2-го и 3-го года жизни (г, брутто), обеспечивающий физиологические потребности в основных пищевых веществах и энергии (продолжение)

Продукты	Количество	
	1–2 года	2–3 года
Творог 4-9%**	30	40
Сметана 10%	5	8
Масло сливочное, н/с	25	30
Масло растительное	8	12
Яйцо диетическое (шт.)	3/4	3/4
Сыр твердый	4	5
Чай	0,5	0,5
Какао порошок	0,4	0,4
Кофе злаковый (суррогатный)	0,6	0,6
Соль йодированная	4	4
Хим. состав наборов:		
Белки, г	59	70
в т. ч. животные, г	40	46
Жиры, г	66	80
в т. ч. растительные, г	12	18
Углеводы, г	204	251
Энергетическая ценность, ккал	1644	2003

* — специализированные виды колбасных изделий для детей;

** — Предпочтительно использовать специализированные молочные продукты детского питания промышленного выпуска в мелкоштучной упаковке (до 350 г).

Таблица 2.3. Среднесуточный набор продуктов питания для детей 2-го и 3-го года жизни в качестве адресной помощи: 1) детям из малоимущих семей, 2) детям с нарушением состояния здоровья (сниженный пищевой статус, анемия)

Продукты	Количество*
Молоко, кефир, кисломолочные продукты**	450
Творог, 5,5–9% жирности***	35
Мясо (говядина I категории, цыплята бройлеры I категории, баранина с массовой долей жира менее 9%, свинина с массовой долей жира менее 50%)	100
Рыба-филе (треска, хек, судак, минтай и др.)	40
Масло сливочное, н/с	30
Масло растительное рафинированное (подсолнечное, кукурузное, рапсовое, соевое)	10
Крупы, макаронные изделия	35
Фруктоовощные соки	50
Фруктоовощные пюре	50

* Удовлетворяет энерготраты основного обмена детей раннего возраста (около 50% суточной потребности в пищевых веществах и энергии).

** Предпочтительно использовать специализированные молочные продукты детского питания промышленного выпуска в мелкоштучной упаковке (до 350 г).

*** Предпочтительно использовать творог для детского питания промышленного выпуска в мелкоштучной упаковке (50–100 г).

Таблица 2.4. Перечень специализированных продуктов для питания детей раннего возраста (0-3 года) с различной алиментарно-зависимой патологией

Патология	Группа продуктов
1. Недостаточное потребление белка, энергии, макро- и микронутриентов	• Специализированные молочные смеси с повышенным содержанием белка, обогащенные витаминами, макро- и микроэлементами
2. Анемии	• Специализированные молочные смеси обогащенные витаминами, макро- и микроэлементами • Сухие интстантные каши, обогащённые витаминами и железом. • Плодоовощные соки и пюре для детского питания отечественного и зарубежного производства, обогащённые железом
3. Пищевая непереносимость у детей	• Гипоаллергенные смеси на основе белка коровьего молока • Соевые продукты • Продукты на основе гидролизатов белка • Смеси на основе козьего молока • Каши низкоаллергенные
4. Глютеновая энтеропатия	• Безглютеновые каши — рисовая, гречневая, кукурузная
5. Фенилкетонурия	• Продукты, не содержащие фенилаланин (на основе смеси аминокислот и гидролизатов белка коровьего молока, свободных от фенилаланина)
6. Нарушения микробиоценоза кишечника	• Продукты, содержащие пробиотики (с добавлением бифидобактерий) и пребиотики (обогащенные лактулозой и олигосахаридами)
7. Лактазная недостаточность	• Безлактозные и низколактозные продукты
8. Срыгивания*	• Специализированные антирефлюксные (АК) смеси с добавлением полисахаридов-загустителей
9. Запоры	• Смеси, содержащие лактулозу • Смеси, содержащие пищевые волокна (галактоманан, фрукто-и галактоолигосахариды) • Смеси, содержащие пре- и пробиотики
10. Колики*	• Низколактозные и безлактозные смеси • Продукты на основе гидролизатов белка • Смеси, содержащие пре- и пробиотики

* — у детей 1 -го года жизни.

Приложение 1

МЕДИЦИНСКИЕ КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ АДРЕСНОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ, КОРМЯЩИМ МАТЕРЯМ И ДЕТАМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Новорожденные и дети раннего возраста

Виды критериев	Показатель	Величины
Антропометрические	Низкая масса при рождении	Менее 2500 г.
	Низкая масса тела	Масса тела ниже на одно стандартное отклонение от возрастного норматива
	Низкий рост (длина тела)	Рост ниже на одно стандартное отклонение от возрастного норматива
Клинико-биохимические	Анемия	Уровень гемоглобина ниже 11,0 г/100 мл
	Гиповитаминозы	
Клинические	Диабет	
	Заболевания щитовидной железы	
	Заболевания почек	
	Заболевания ЖКТ	
	Пищевая аллергия	
	Целиакия	
	Лактазная недостаточность	

Беременные женщины

Виды	Нарушения питания	Величины критериев
Антропометрические	Низкая масса тела	Индекс массы тела менее 19,8
	Низкая прибавка массы тела	Менее 0,9 кг в месяц для женщин с нормальной массой тела Менее 0,45 кг в месяц для женщин с избыточной массой тела
	Потеря массы тела	Более 2 кг в 1-м триместре Более 1 кг во 2 и 3-м триместрах
Клинико-биохимические	Анемия	Уровень гемоглобина ниже: 11,0 г/100 мл
	Гиповитаминозы	
	Остеопороз	
Клинические	Гестоз	
	Диабет	
	Заболевания щитовидной железы	
	Заболевания почек	
	Заболевания ЖКТ	
	Гипертония	
	Пищевая аллергия	
	Целиакия	
	Лактазная недостаточность	

75

Кормящие матери

Виды критериев	Показатель	Величины
Антропометрические	Низкая масса тела после родов	Индекс массы тела менее 19
Клинико-биохимические	Анемия	Уровень гемоглобина ниже 12,0 г/100 мл
	Гиповитаминозы	
	Остеопороз	
Клинические	Диабет	
	Заболевания щитовидной железы	
	Заболевания почек	
	Заболевания ЖКТ	
	Гипертония	
	Пищевая аллергия	
	Целиакия	
	Лактазная недостаточность	

| Национальный проект «Здоровье» — региональный аспект

Мы уже предлагали нашему читателю первый продукт совместной деятельности пресс-центра приоритетного национального проекта «Здоровье» с нашей газетой, опубликованное в журнале «Вопросы современной педиатрии» (Т. 5, № 5, 2006) интервью с академиком А.А. Барановым о сути перемен в педиатрии. Сегодня гость редакции — доктор медицинских наук, профессор Ирина Александровна Переслегина, первый заместитель директора Департамента здравоохранения Нижегородской области. Отвечая, собственно, на те же вопросы, что и А.А. Баранов, Ирина Александровна приближает тематику к реалиям нашим, нижегородским. И.А. Переслегина — не только всесторонне знает обсуждаемые вопросы, но, как один из авторов региональной программы «Здоровый ребёнок», послужившей основой для федеральной, общенациональной программы, видит более глубоко все плюсы и минусы педиатрического аспекта нацпроекта.

Корр.: Какую оценку Вы ставите переменам, произошедшим в области фармобращения?

И.А. Переслегина: Изменения, произошедшие в области лекарственного обеспечения, в т.ч. и в Нижегородской области, я оцениваю как положительные. В Нижегородской области расширяется сеть аптекных предприятий (в среднем, на 2500 жителей приходится одна аптека), отмечается устойчивый рост объёмов реализуемых лекарственных средств (ЛС). Введение программы дополнительного лекарственного обеспечения позволило увеличить доступность современных ЛС для пациентов на амбулаторном этапе лечения. И хотя проблемы, обусловленные периодически возникающим отсутствием некоторых льготных ЛС в аптеках, существуют, нельзя не признать, что обеспечение ЛС в суммарном выражении увеличилось более, чем в 3 раза. Если в 2004 г. за счёт всех источников финансирования было отпущено бесплатно ЛС на сумму 416 млн руб., в 2005 г. — на 1 млрд 208 млн руб., то за 8 мес 2006 г. — на 1 млрд 290 млн руб. Ещё более показательна сумма отпуска ЛС на одного обратившегося жителя Нижегородской области в месяц: в 2004 г. она составила около 312 руб., в 2005 г. — около 868 руб., в 2006 г. — 1021 руб. Значительно увеличился ассортимент бесплатных ЛС: до 2005 г. перечень льготных ЛС насчитывал до 300 наименований, с 2005 г. он включает 2300 наименований ЛС.

Корр.: Как Вы оцениваете лекарственное обеспечение в области педиатрии?

И.А. Переслегина: Лекарственное обеспечение педиатрической службы активно развивается. Ежегодно растёт количество регистрируемых ЛС, применяемых в детской практике (на сегодняшний день ЛС этой группы составляют около 30%). Все фармакотерапевтические группы ЛС представлены лекарствами детской дозировки. В перечнях льготных ЛС, как федеральном, так и региональном, каждая группа лекарств также представлена детскими лекарственными формами, и их количество увеличивается при каждом пересмотре перечней. Например, в действующем перечне ЛС, отпускаемых по федеральной льготе, детские лекарственные формы составляют 25,6% по международным непатентованным наименованиям и 22% по торговым наименованиям. Это позволяет качественно улучшить лекарственное обеспечение детей. Так, для детей-инвалидов отпуск ЛС увеличился с 2,9% в 2005 г. до 4,5% в 2006 г.; для детей до 3 лет и детей из многодетных семей обеспечение бесплатными лекарствами возросло в 1,7 раза.

Корр.: Какова актуальность проблемы фальсифицированных ЛС для Нижегородской области?

И.А. Переслегина: Начну с того, что, в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах», фальсифицированное ЛС — это ЛС, сопровождаемое ложной информацией о составе и (или) производителе ЛС. Фальсификация может относиться как к фирменным, так и к

воспроизведённым препаратам (дженерикам). По данным Росздравнадзора, в 2005 г. в структуре фальсифицированных ЛС 38% составляли антибиотики, 45% — противовоспалительные средства, 7% — спазмолитики, 4% — ЛС для лечения заболеваний ЖКТ, 6% — прочие. По данным ВНИИ МВД, 60% фальсификатов — отечественного происхождения, 25–30% ЛС поступает из стран дальнего зарубежья (Польша, Китай, Индия и др.), в 10% источником поступления являются страны СНГ и Балтии.

Что касается Нижегородской области, то по данным специалистов ГУЗ «НОЦККСЛС», с 2001 г. по 2006 г. выявлено 108211 упаковок ФЛС на сумму 3063381 руб.

Фальсификация лекарственных средств — явление сродни биотерроризму в международной системе здравоохранения, поскольку наносит серьёзный вред общественному здоровью и экономике государства. Важно отметить, что в ходе реализации ДЛО не было выявлено ни одного случая фальсифицированного ЛС, что обусловлено прямыми поставками ЛС от производителей.

Корр.: Как Вы оцениваете дженерические замены препаратов, в том числе при лечении детей?

И.А. Переслегина: Дженерики составляют ориентировочно 60–65% всех зарегистрированных препаратов. Они используются во всех странах. Есть страны, которые отдают значительное предпочтение своим оригинальным ЛС (Япония, США, Словения, Франция). В России дженерики представлены широко, поскольку разработка оригинальных ЛС стоит чрезвычайно дорого. Наши специалисты считают, что дженерики имеют право на существование, их качество и безопасность гарантируются производителем. Фармакологическое действие качественных дженериков соответствует оригинальным ЛС. Опыт показывает, что использование их может быть не менее эффективным, а преимуществом является значительно меньшая стоимость. Кроме того, наличие на рынке оригинальных ЛС и дженериков даёт право выбора врачу и пациенту.

Корр.: Ваше отношение к отечественным препаратам?

И.А. Переслегина: В последние годы большие изменения происходят на российском рынке производства лекарственных средств. Интенсивно развиваются такие предприятия-изготовители лекарственных средств, как ОАО «Акрихин», ОАО «Нижфарм», ОАО «Фармстандарт». Последнее объединяет одни из старейших заводов России («Октябрь», г. С.-Петербург; «Томскхимфармпрепараты», г. Томск; «Лексредства», г. Курск; «Фитофарм-НН», г. Н. Новгород; «Уфа-Вита», г. Уфа). Конкурентоспособность отечественных препаратов подтверждается тем, что отечественные ЛС широко представлены в перечне жизненно важных и необходимых ЛС, утверждаемом ежегодно Правительством РФ, в перечне ЛС, отпускаемых бесплатно в рамках ДЛО (указанные перечни включают до 40% отечественных ЛС).

В России ряд производителей имеют производство, сертифицированное по системе GMP. Например, ОАО «Акрихин», нижегородское предприятие ОАО «Нижфарм». Продукция этих предприятий конкурентоспособна на мировом уровне. Абсолютно солидарна с академиком А.А. Барановым, что у нас выпускаются очень качественные витаминные препараты с физиологически сбалансированным составом компонентов.

Корр.: Уменьшится ли востребованность в стационарной помощи?

И.А. Переслегина: И вновь я соглашусь с академиком А.А. Барановым в том, что активизация фармобращения явилась необходимым этапом перед реализацией национального проекта «Здоровье», направленного на улучшение доступности населению качественной амбулаторно-поликлинической помощи. Для пациента, особенно ребёнка, психологически более приемлемо находиться рядом с близкими и родными людьми, чем в стационаре. В настоящее время в Нижегородской области имеются 729 педиатрических участков. Регистр врачей-педиатров, получающих дополнительные выплаты, насчитывает 632 человека. Разница объясняется тем, что на выплаты имеют право врачи-педиатры, обслуживающие участок с численностью прикрепленного населения свыше 700 детей. Тем не менее, дополнительные выплаты медицинским работникам первичного звена в 2006 г. благотворно повлияли на укомплектованность кадрами педиатрической службы. С января по август этого года количество участковых врачей-педиатров выросло с 574 до 632, а участковых медсестер в педиатрической службе с 636 до 667. Процесс укомплектованности кадрами прогрессирует. В совокупности с активизацией фармобращения, расширении возможности лечения в амбулаторно-поликлинических условиях снизило потребность в стационарной помощи детям Нижегородской области на 12%.

Корр.: Значение неонатального скрининга для Нижегородской области?

И.А. Переслегина: Одним из важнейших направлений приоритетного национального проекта «Здоровье», имеющих отношение к охране здоровья детей, является неонатальный скрининг. Неонатальный скрининг предполагает обследование всех новорожденных детей на наличие врожденных заболеваний, ведущих к младенческой смертности или инвалидизации, чего вполне можно избежать, если с первых недель жизни начать лечение. В Нижегородской области 12630 детей-инвалидов, или 205,7 на 10000 детского населения (в РФ — 201,2). Каждый родившийся ребенок приходит в этот мир, чтобы прожить достойную жизнь, но он полностью зависит от взрослых, чтобы не стать инвалидом.

С начала 1990-х годов в Нижегородской области проводится скрининг на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. С национальным проектом «Здоровье» введено обследование на адреногенитальный синдром, муковисцидоз и галактоземию. Частота данных видов патологии в Нижегородской области составляет: для муковисцидоза — 1:4200, врожденного гипотиреоза — 1:5000, фенилкетонурии — 1:6000, адреногенитального синдрома — 1:14000 новорожденных. Распространенность галактоземии неизвестна.

За весь период проведения неонатального скрининга на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз в Нижегородской области выявлено по 90 детей с тем и другим видом патологии. С начала 2006 г. в результате неонатального скрининга выявлено 11 детей с врожденной патологией, в том числе 1 — с фенилкетонурией, 7 — с врожденным гипотиреозом, 2 — с адреногенитальным синдромом и 1 ре-

бёнок — с муковисцидозом. Исследование на галактоземию должно начаться в октябре текущего года.

Затраты федерального бюджета на проведение неонатального скрининга в Нижегородской области в 2006 г. составят около 22 млн руб., включая оснащение медико-генетической лаборатории на базе детской областной больницы оборудованием и тест-системами. Лечебным питанием и ЛС для заместительной терапии дети обеспечены за счёт средств федерального и регионального бюджетов.

Корр.: Какие исследования, на Ваш взгляд, целесообразно ещё включить в неонатальный скрининг?

И.А. Переслегина: Прежде всего мне хотелось бы остановиться не только на неонатальном скрининге, но и на скрининге беременных женщин. Во-первых, очень важно вернуться к исполнению приказа Минздрава РФ от 28.12.2000 г. о биохимическом скрининге беременных женщин на врожденную патологию плода, в соответствии с которым определяется альфа-фетопротеин. В Нижегородской области такое обследование проводится только у женщин с высокой степенью риска на врожденные уродства. Необходимо ввести обследование всех беременных женщин. Далее, целесообразно ввести обследование беременных женщин на внутриутробную гипоксию плода. Известно доминирующее значение хронического недостатка кислорода в формировании патологии плода и новорожденного. Независимо от природы воздействующих на беременную женщину неблагоприятных факторов, все они реализуются через хроническую внутриутробную гипоксию, ведущую к структурным изменениям органов и тканей ребёнка, а также влияющую на исход родов.

Другим исследованием, достойным быть включенным в неонатальный скрининг, является обследование новорожденного на риск формирования органических поражений ЦНС перинатального генеза. Известно, что заболевания нервной системы у детей первого года жизни являются наиболее частыми после ОРВИ. В Нижегородской области в 2005 г. они зарегистрированы в 432 случаях на 1000 новорожденных, что намного выше частоты врожденной патологии, и наблюдается тенденция к их увеличению.

Для обоих видов скрининга могут быть использованы технологии, разработанные учеными Нижегородской области.

(От автора статьи: проф. И.А. Переслегина является автором изобретений «Способ определения хронической внутриутробной гипоксии плода» и «Способ прогнозирования риска формирования органических поражений ЦНС у новорожденного ребёнка». В соответствии с первым изобретением, исследование венозной крови беременной женщины в 22, 30, 38 недель беременности обеспечивает мониторинг состояния плода, своевременное выявление хронической гипоксии и назначение лечения беременной женщины. Таким образом, уже на этом этапе можно выявить и скорректировать первый удар по ЦНС. В соответствии со вторым изобретением, исследование пуповинной крови у ребёнка при рождении позволяет прогнозировать степень поражения ЦНС, клинические признаки которого могут проявиться в гораздо более поздние периоды первого года жизни, и таким образом начать раннее лечение. Изобретения разрешены к использованию Минздравсоцразвития России, в течение ряда лет успешно применяются в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии, а для широкого внедрения в практику необходимо их введение в медико-экономические стандарты. Если не исследовать этот фактор, то понятие так называемого «врожденного преступника» будет вполне реальным, т.е. он уже ре-

ален и сейчас, что бы ни говорили психотерапевты и психологи о роли воспитания, но биохимические и другие исследования по этой методике показывают, что предрасположенность к девиантному поведению можно распознать уже на первых минутах рождения ребёнка по пуповинной крови, например, наличие алкогольных составляющих в крови (честно говоря, точный химический термин не помню) укажет на предрасположенность маленького человечка к алкоголизму. Предупреждён — значит, вооружен. Необходимая коррекция и пресловутые моменты воспитания с «младых ногтей» помогут предотвратить сложности в жизни этого человечка, а, возможно, и общества в целом. Прошу прощения у читателя и у Ирины Александровны за столь длительное отступление, но моему возмущению нет предела. Когда я знакомилась с этим методом несколько лет назад, я была убеждена, что вся медицинская общественность примет этот метод «на ура», и он будет воплощён в жизнь. Ведь речь идет не только о судьбе конкретного ребёнка, но и о грандиозном социальном, профилактическом эффекте. Но, как оказалось, мы все никак не можем признать «пророка в своем отечестве», метод по-прежнему применяется в сугубо нижегородской вотчине и даже ещё в более узком круге, хотя, когда я разговаривала с разного рода светилами от педиатрии, как отечественными, так и зарубежными, этот метод вызывал и шок, и безмерное уважительное удивление. Один из американских психиатров, с которым удалось побеседовать во время стажировки в США (он пришел к интересному выводу, что психоанализ умер вместе с Фрейдом), страшно заинтересовался этой методикой, отметил, что, скорее всего, она даст намного больше, если применять её на практике, нежели все психиатры, психологи и социальные работники вместе взятые. Жаль, что этому специалисту я не смогла рассказать на «медико-биологическом сленге» сущность данного вида скрининга, но его идея, простота исполнения и дешевизна, а также несомненный медико-социальный эффект и значение произвели на американца, также как и на наших ведущих прогрессивных специалистов, неизгладимое впечатление. Слава Богу, что на сегодняшний день положение несколько изменилось. Совместно с соавторами изобретений работа в этом направлении уже начата более масштабно.)

Корр.: Каково Ваше мнение о высокотехнологичной медицинской помощи детям?

И. А. Переслегина: Строительство педиатрических центров высокотехнологичной помощи не предусмотрено дан-

ным национальным проектом. Однако, в соответствии с Посланием Президента России Федеральному Собранию от 10 мая 2006 г., в котором демографическая проблема как долгосрочная стратегия поставлена во главу угла, в стране предусмотрено строительство сети перинатальных центров вне национального проекта.

Не дожидаясь начала строительства за счёт федеральных средств, постановлением Правительства Нижегородской области от 10 августа 2006 г. № 253 утверждена областная целевая программа «Совершенствование службы родовспоможения в Нижегородской области» на 2007–2009 гг. общей стоимостью 2,3 млрд руб., ключевым звеном которой является строительство областного перинатального центра, начиная с 2007 г. После выступления Губернатора Нижегородской области В.П. Шанцева на заседании Правительства Российской Федерации 27 июля 2006 г. протоколом № 26 Минздравсоцразвития России, Минэкономразвития России и Минфину России поручено рассмотреть вопрос о возможности софинансирования строительства перинатального центра в Нижегородской области.

Второй аспект высокотехнологичной помощи детям касается лечения в федеральных центрах в счёт выделенных квот. Для лечения маленьких пациентов Нижегородской области используются лечебно-диагностические возможности 27 федеральных клиник. В результате реализации национального проекта возможности увеличились: в 2005 г. направлено на лечение 467 детей, только за 8 месяцев 2006 г. — 445.

Корр.: А что происходит с расходами на здравоохранение?

И.А. Переслегина: Как отметил академик А.А. Баранов, отчисления на здравоохранение не должны быть менее 5% от валового внутреннего продукта (ВВП).

В настоящее время отчисления на здравоохранение Нижегородской области от валового регионального продукта (ВРП) составляют 2,9%. Расходы на педиатрическую службу составляют 23% консолидированного бюджета на здравоохранение (при оптимальном значении — 40%). В концепции развития здравоохранения Нижегородской области на среднесрочную перспективу, подготовленной для утверждения Правительством Нижегородской области, в качестве одной из стратегических задач предусмотрено достижение отчислений на здравоохранение от ВРП около 5%.

Вопросы задавала С. Думпэ,
«Фармацевтический вестник»

Дипроспан®

бетаметазон фосфат + бетаметазон дипропионат

Привычное движение

- Фармакоэкономическое преимущество¹
- Быстрый и пролонгированный эффект³
- Введение без анестетика²
- Безопасность при периартикулярном введении⁴
- Отсутствие местно-дистрофического действия³

1. Лила А.М. Фармакоэкономическое сравнение дипроспана и кеналога-40 при использовании их в комплексном лечении больных остеоартрозом.

Аптека для вас, 2001-№18-стр. 4-5

2. Бельков А. В., Вавулов Ю.А. Сравнительная оценка глюкокортикоидных препаратов в локальной терапии воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. **Военно-медицинский журнал, 2001-№9-стр.58-61.**

3. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов. **Методические указания МЗ РФ № 2001/25. М., 2001**

4. Семинар хирургов амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга «Лечение заболеваний суставов в амбулаторных условиях», докл. проф. **Мазурова В.И. Амбулаторная хирургия, 2001-№2-стр. 67-69.**



Шеринг-Плау

За дополнительной информацией обращаться в представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ: 119048 Москва, ул. Усачева, 33, стр. 1. Тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94

| Адели Авазовне Намазовой — 80 лет



Жизнь и деятельность известного детского врача, учёного, активного общественного деятеля, прекрасного педагога, принципиального человека, любимицы народа Адели Авазовны Намазовой многогранна. Её плодотворная, полная трудового энтузиазма жизнь и сегодня продолжает приносить огромную пользу народу. Она относится к плеяде тех редких людей, которые рождаются с боль-

шим талантом и умеют в жизни реализовать его на пользу всего общества.

Аделя Авазовна родилась 9 сентября 1926 г. в одном из прекраснейших регионов Азербайджана — Карабахе, в селе Сейидли Агдамского района.

В 1944 г., с отличием окончив Агдамскую среднюю школу, она поступила в Азербайджанский медицинский институт. После его окончания в 1949 г. в течение 5 лет работала заведующей детской консультацией Агдамского района Республики.

В 1954 г. Аделя Авазовна поступила в аспирантуру кафедры педиатрии Центрального института усовершенствования врачей и под руководством классика советской педиатрии академика АМН СССР Г.Н. Сперанского защитила кандидатскую диссертацию.

Академик Г.Н. Сперанский дал своей ученице такую характеристику: «Намазова Аделя Авазовна является способной, перспективной, подающей надежду на будущее учёной. Она обладает глубоким клиническим и научным мышлением. Имеет большие педагогические способности». Для молодой азербайджанки такая высокая оценка маститого учёного, корифея педиатрии была очень ценной. Прогнозы Сперанского в дальнейшем сбылись.

В 1960 г. А.А. Намазову очень интересовали врожденные пороки сердца. Эта проблема к тому времени оставалась наименее изученным разделом медицины. А.А. Намазова решила работать совместно с кардиохирургами в Центре хирургии Минздрава СССР, который возглавлял всемирно известный хирург, академик Б.В. Петровский. Используя различные методы исследования, Аделя Авазовна сумела улучшить постановку топического диагноза септальных дефектов сердца и разработать показания и противопоказания к оперативному вмешательству, за что она была удостоена пяти свидетельств Всесоюзного Комитета СССР по делам изобретений и открытий.

Всё это послужило основанием для оформления докторской диссертации и её защиты в 1965 г. в Первом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова, а уже через год Аделе Авазовне — первой в истории азербайд-

жанской женщине, защитившей докторскую диссертацию, присвоили звание профессора. Академик Б.В. Петровский отмечал: «Намазова А.А. впервые создала очень плодотворный мост между педиатрией и хирургией. Она с большой точностью изучила до сих пор мало известные врождённые дефекты перегородок сердца, изменения в детском организме и указала правильный путь хирургам-кардиологам в проведении сложных операций на сердце. В этом направлении она внесла много новшеств в медицину. Сама А.А. Намазова всесторонне развита, обладает особой способностью к науке, очень принципиальный, организованный человек».

В 1965 г. А.А. Намазова вернулась в Баку и по сей день заведует кафедрой детских болезней Азербайджанского медицинского университета, читает лекции студентам, врачам, консультирует больных, возглавляет созданную ею в республике педиатрическую школу.

В 1971 г. «За разработку актуальных научных медицинских проблем, выдающиеся научные достижения, подготовку высококвалифицированных учёных» Аделя Авазовна Намазова избирается членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР.

В 1981 г. А.А. Намазовой Указом Президиума Верховного Совета Азербайджанской Республики присвоено почётное звание «Заслуженный деятель науки», а в 1982 г. руководимый ею коллектив был удостоен звания «Лауреата Государственной Премии».

За исследования актуальных, перспективных проблем, решения основных задач педиатрии, высокие творческие достижения, подготовку высококвалифицированных научных кадров, создание педиатрической научной школы в 1983 г. Аделя Авазовна Намазова была избрана действительным членом академии наук Азербайджана. Она первая азербайджанка, которая является членом двух больших академий.

Аделя Авазовна Намазова уделяет особое внимание просветительской работе среди населения, часто выступает по телевидению и радио, на страницах газет и популярных журналов, рассказывает о профилактике различных детских заболеваний, даёт врачебные советы.

В 1989 г. Аделя Авазовна была избрана народным депутатом СССР и в течение 3 лет была членом Верховного Совета СССР и членом Национального Совета СССР.

За большие заслуги и выдающиеся достижения в здравоохранении Указом Президента Азербайджана она награждена орденом «Шохрат» и знаком «Отличник здравоохранения».

А.А. Намазова посвятила всю свою жизнь служению людям, развитию тех направлений медицинской науки, которые сохраняют жизнь и здоровье подрастающего поколения.

И сегодня, в день юбилея, мы поздравляем Вас, дорогая Аделя Авазовна, с замечательным праздником!

Редакция журнала «Педиатрическая фармакология»,
Исполком Союза педиатров России