

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., Буслаева Г.Н.,
Тимофеева А.Г., Хайбуллин Т.И.

Ответственный секретарь

Сурков А.Г.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., Алексеева А.А.

Дизайн

Архутин 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 входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

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)

Карлукхин Е.В. (Казань)

Кешишян Р.А. (Москва)

Конова С.Р. (Москва)

Конь И.Я. (Москва)

Коровина Н.А. (Москва)

Коростовцев Д.С. (Санкт-Петербург)

Короткий Н.Г. (Москва)

Корсунский А.А. (Москва)

Кузенкова Л.М. (Москва)

Кулаков В.И. (Москва)

Ладодо К.С. (Москва)

Латышева Т.В. (Москва)

Лукушкина Е.Ф. (Нижний Новгород)

Луцкий Я.М. (Москва)

Лыскина Г.А. (Москва)

Макарова И.В. (Санкт-Петербург)

Мальцев С.В. (Казань)

Маслова О.И. (Москва)

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан)

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)

Шиляев Р.Р. (Иваново)

Щербакова М.Ю. (Москва)

Яцык Г.В. (Москва)

Издатель

Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
119021, г. Москва,
ул. Россолимо, 4
Тел./факс: (495) 101-39-07
www.geotar.ru

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

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

Отпечатано в типографии «Момент», 141406, Московская обл., г. Химки, ул. Библиотечная, 11
Тираж 5000 экземпляров
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»
Для физических лиц – 18100
Для юридических лиц – 18101
При перепечатке публикаций ссылка на журнал «Педиатрическая фармакология» обязательна.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

- 5 Л.С. Намазова

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А.А. Баранов, А.В. Горелов, В.И. Задорожная, Р.С. Идрисова, В.А. Матвеев и соавт.

- 6 **КОМБИНИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ В НАЦИОНАЛЬНЫХ КАЛЕНДАРЯХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ДЛЯ ДЕТЕЙ В БЕЛАРУСИ, КАЗАХСТАНЕ, РОССИИ И УКРАИНЕ ЗАЯВЛЕНИЕ ГРУППЫ ЭКСПЕРТОВ В ОБЛАСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Г.Н. Бондарь, В.Н. Лучанинова

- 19 **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ВЛАДИВОСТОКА**

Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий, Г.П. Иванова, О.А. Аксенов, М.В. Иванова и соавт.

- 23 **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ**

Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Н.И. Вознесенская

- 27 **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ**

В.А. Булгакова, Т.Б. Сенцова, И.И. Балаболкин, Н.В. Башилова, И.В. Зубкова и соавт.

- 33 **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКТОРА СИНТЕЗА ИНТЕРФЕРОНА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Баранов, Л.С. Намазова

- 37 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ**

Т.В. Куличенко

- 42 **ЛЕЧЕНИЕ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

ЛЕКЦИИ

А.Л. Заплатников

- 48 **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

И.Д. Фесенко

- 51 **РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО НОРМАЛЬНОГО**

И.А. Долгополова

- 56 **ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

С.М. Харит

- 62 **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И МИКРОНУТРИЕНТЫ**

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Л.С. Намазова, В.К. Таточенко, С.Г. Алексина, М.Г. Галицкая, З.А. Извольская и соавт.

- 67 **ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВОЙ, МЕНИНГОКОККОВОЙ И НВ-ИНФЕКЦИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРОВ

А.А. Степанов, Г.В. Яцык, Л.С. Намазова

- 82 **МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ БОЛИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ВАКЦИНАЦИИ**

В.К. Таточенко

- 86 **МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА**

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

А.К. Геворкян, М.Г. Галицкая, В.В. Ботвиньева

- 90 **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ**

ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

- 92 **ПРИКАЗ 11 ЯНВАРЯ 2007 г. № 14**

ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ДУМЫ

- 94 **ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИИ ПАРЛАМЕНТСКИХ СЛУШАНИЙ**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 96 **ТАБОЛИН ВЯЧЕСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

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., Buslaeva G.N.,
Timofeeva A.G., Haibullin T.I.

Editorial secretary

Surkov A.G.

Secretaries-general

Vishneva Ye.A., Alekseeva A.A.

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

reklama_pf@geotar.ru

Sales department

Kuznetsova Yu.V.

podpiska@geotar.ru

Phone: (495) 101-39-07

Correspondence address

№2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991

Phone: (495) 967-15-66

Fax: (495) 935-64-00

e-mail: pedpharm@nczd.ru

**The Journal is in the List of the
leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK).**

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. (Toms)k

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, Bibliotechnaya street, Khimki, Moscow region, 141406.

Circulation 5000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITOR'S-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	EDITORIAL
	A.A. Baranov, A.V. Gorelov, V.I. Zadorozhnaya, R.S. Idrisova, V.A. Matveyev, et al.
6	COMBINED VACCINES IN THE NATIONAL PREVENTION IMMUNIZATION SCHEDULES FOR THE CHILDREN IN BELARUS, KAZAKHSTAN, RUSSIA AND UKRAINE
	ORIGINAL ARTICLES
	G.N. Bondar', V.N. Luchaninova
19	APPLICATION OF ANTIBACTERIAL MEDICATIONS AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN DISPENSARY PRACTICES OF VLADIVOSTOK
	Skripchenko N.V., Morgatskiy N.V., Ivanova G.P., Aksenov O.A., Ivanova M.V., et al.
23	CONTEMPORARY POSSIBILITIES OF EXTRA NONSPECIFIC PROPHYLAXIS OF TICK-BORN ENCEPHALITIS IN CHILDREN
	L.S. Namazova, V.V. Botvin'yeva, N.I. Voznessenskaya
27	MODERN MEANS OF IMMUNE THERAPY FOR SICKLY CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES
	V.A. Bulgakova, T.B. Sentsova, I.I. Balabolkin, N.V. Bashilova, I.V. Zubkova, et al.
33	CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF THE INTERFERON SYNTHESIS INDUCTOR AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM THE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS WITH THE ALLERGIC PATHOLOGY
	LITERATURE REVIEWS
	A.A. Baranov, L.S. Namazova
37	EFFICIENCY OF ALTERNATIVE THERAPY APPROACHES FOR THE CHILDREN
	T.V. Kulichenko
42	TREATMENT AND VACCINE PREVENTION OF ROTAVIRAL INFECTION AMONG CHILDREN
	LECTURES
	A.L. Zaplatnikov
48	SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS FOR INTRAVENOUS INJECTION IN PEDIATRIC PRACTICES
	I.D. Fesenko
51	RATIONAL APPLICATION OF HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR THE INTRAVENOUS INDUCTION
	I.A. Dolgoplova
56	PAPILLOMA VIRAL INFECTION – CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS, TREATMENT
	S.M. Kharit
62	VACCINE PREVENTION AND MICRONUTRIENTS
	DOCTOR'S MANUAL
	L.S. Namazova, V.K. Tatochenko, S.G. Aleksina, M.G. Galitskaya, Z.A. Izvol'skaya, et al.
67	VACCINATION AGAINST FLU, PNEUMOCOCCAL, MENINGOCOCCAL AND HIB-INFECTION OF THE SICKLY CHILDREN
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	A.A. Stepanov, G.V. Yatsyk, L.S. Namazova
82	APPROACH TO PAIN PREVENTION AMONG INFANTS DURING VACCINATION
	V.K. Tatochenko
86	DRUG THERAPY AND FLU PREVENTION
	SHORT MESSAGE
	A.K. Gevorkian, M.G. Galitskaya, V.V. Botvin'yeva
90	URGENT ISSUES OF EPIDEMIOLOGY AND PERTUSSIS INFECTION PREVENTION
	INFORMATION OF MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT
92	ORDER №14 OF JANUARY 11, 2007
	INFORMATION LETTER FROM THE STATE DUMA
94	PROPOSAL PROJECT FOR PARLIAMENT PROCEEDINGS
	IN MEMORY OF
96	VIACHESLAV ALEKSANDROVICH TABOLIN



Дорогие друзья, коллеги!

Прежде всего, разрешите поздравить всех нас с большой победой – наш журнал с этого года получил новый статус: «Педиатрическая фармакология» включена в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

Это событие, безусловно, заставляет нас работать еще больше, чтобы увеличить число интересных и качественных публикаций, которые хотелось бы читать и цитировать.

Теперь несколько слов об этом номере. Как вы уже, наверное заметили, специальной темой журнала стала иммунопрофилактика и иммунотерапия. И не только потому, что эта тема сейчас популярна у населения (причём все поставлено с ног на голову – вакцинацию ругают, а препаратами и методами с недоказанной эффективностью и безопасностью восторгаются). Поэтому мы и решили расставить все точки над «i», чтобы вам, нашим читателям, все было известно и понятно и, главное, чтобы были убедительные аргументы для ваших пациентов и их родителей.

И если вы обратили внимание, материалы многих статей очень перекликаются и дополняют друг друга. Так, тема вакцинации как универсальной профилактической технологии освещена в статье Восточно-европейской группы экспертов (по профилактику полиомиелита, гепатита В, коклюша, Hib-инфекции), а также Т.В. Куличенко в статье про ротавирусную инфекцию, В.К. Таточенко – про грипп, группы авторов в рубрике «Пособие для врачей» (про вакцинацию от пневмотропных инфекций часто болеющих детей), А.К. Геворкян в материале про коклюш, И.А. Долгополовой про возможности защиты от вируса папилломы человека. Несомненно, важным дополнением к этим публикациям является новый приказ Минздравсоцразвития РФ о вакцинации и статья С.М. Харит.

Ну, а на случай, если пациенты не успели или не захотели провакцинироваться, мы подготовили материалы про рациональное использование иммуноглобулинов (А.Л. Заплатников, И.Д. Фесенко, Н.В. Скрипченко), иммуномодуляторов («Пособие для врачей», статьи про ОРИ у детей с аллергией, грипп и клещевой энцефалит). И даже про то, как облегчить младенцу жизнь при проведении вакцинации, публикуем результаты исследования А.А. Степанова. Про ошибки участковых педиатров в назначении антибиотиков при ОРИ подготовила материал Г.Н. Бондарь. А о мнимой пользе и явном вреде методов нетрадиционной медицины читайте в соответствующей статье, которую можно было бы назвать по другому: «Люди, будьте бдительными!».

Надеемся, что теперь у вас есть ответы на любые вопросы на тему иммунопрофилактики и иммунотерапии у детей.

**С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
заместитель директора по науке — директор НИИ
профилактической педиатрии
и восстановительного лечения НЦЗД РАМН,
член постоянного комитета Европейского общества педиатров,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,
Лейла Сеймуровна Намазова**

А.А. Баранов (Москва, Россия), **А.В. Горелов** (Москва, Россия), **В.И. Задорожная** (Киев, Украина), **Р.С. Идрисова** (Алматы, Казахстан), **В.А. Матвеев** (Минск, Беларусь), **Л.С. Намазова** (Москва, Россия), **А.Е. Платонов** (Москва, Россия), **Т.С. Селезнева** (Москва, Россия), **В.К. Таточенко** (Москва, Россия), **А.Ф. Фролов** (Киев, Украина), **О.В. Шамшева** (Москва, Россия)

Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине

Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики

ЗАЯВЛЕНИЕ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПОЗИЦИЮ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ РОССИИ, БЕЛАРУСИ, УКРАИНЫ И КАЗАХСТАНА ПО КЛЮЧЕВЫМ ВОПРОСАМ РАЗВИТИЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ КАЛЕНДАРЕЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК. ПОДРОБНО РАССМОТРЕНЫ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В, В ТОМ ЧИСЛЕ – ОПТИМАЛЬНЫЙ СРОК ВВЕДЕНИЯ ПЕРВОЙ ДОЗЫ ВАКЦИНЫ, ТАКТИКА ВАКЦИНАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ И МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ, БЕЗОПАСНОСТЬ РЕКОМБИНАНТНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ГЕПАТИТА В. НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНВАЗИВНЫМИ ФОРМАМИ *H. INFLUENZAE* ТИПА b С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВОЗ (Hib-RAT), ЭКСПЕРТЫ РЕКОМЕНДУЮТ ВВЕДЕНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ В КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК. ОСНОВОЙ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН В ПЕДИАТРИИ ЭКСПЕРТЫ СЧИТАЮТ ВАКЦИНЫ С БЕСКЛЕТОЧНЫМ КОКЛЮШНЫМ КОМПОНЕНТОМ. ДАННЫЙ КЛАСС ВАКЦИН ПОЗВОЛИТ ВВЕСТИ В КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ РЕВАКЦИНИРУЮЩУЮ ДОЗУ КОКЛЮШНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ИММУНИЗАЦИИ ДОШКОЛЬНИКОВ, ЧТО ДИКТУЕТСЯ НАСТОЯЩЕЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЕЙ ПО ДАННОЙ ИНФЕКЦИИ. ЭКСПЕРТЫ ОТМЕЧАЮТ ЦЕННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН В ПЕДИАТРИИ, ШИРОКОЕ ВНЕДРЕНИЕ КОТОРЫХ В ПРАКТИКУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ОТВЕЧАЕТ ИНТЕРЕСАМ РОДИТЕЛЕЙ, МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И ОБЩЕСТВА В ЦЕЛОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕПАТИТ В, *H. INFLUENZAE* ТИПА b, Hib-RAT, КОКЛЮШ, АКДС, ПОЛИОВАКЦИНЫ, КОМБИНИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ, КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК, ДЕТИ.

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,
академик РАМН, директор Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-30-83
Статья поступила 05.12.2006 г.,
принята к печати 12.01.2007 г.

На сегодняшний день в Беларуси, Казахстане, России и Украине в рамках обязательного календаря прививок проводится вакцинация детей против гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита и туберкулеза. Сформулированы рекомендации по профилактике инфекции, обусловленной *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) на национальном уровне или вакцинация против Hib-инфекции введена в календарь профилактических прививок.

Анализ изменений календарей профилактических прививок индустриально развитых стран за последние 15 лет показал, что основной тенденцией является добавление в него новых антигенов и оптимизация сроков иммунизации, позволяющие шире использовать комбинированные вакцины. Эксперты стран-партнеров отмечают, что внедрение комбинированных вакцин в педиатрическую практику способно:

- ◆ Снизить инъекционную нагрузку на ребёнка. Исследования показали, что восприятие вакцинации родителями и обществом в целом существенно улучша-

A.A. Baranov (Moscow, Russia), **A.V. Gorelov** (Moscow, Russia), **V.I. Zadorozhnaya** (Kiev, Ukraine), **R.S. Idrisova** (Almaty, Kazakhstan), **V.A. Matveyev** (Minsk, Belarus), **L.S. Namazova** (Moscow, Russia), **A.Ye. Platonov** (Moscow, Russia), **T.S. Seleznyova** (Moscow, Russia), **V.K. Tatochenko** (Moscow, Russia), **A.F. Frolov** (Kiev, Ukraine), **O.V. Shamsheva** (Moscow, Russia)

Combined vaccines in the national prevention immunization schedules for the children in Belarus, Kazakhstan, Russia and Ukraine

THE ANNOUNCEMENT OF THE EAST EUROPEAN EXPERT GROUP FOR VACCINE PREVENTION PRESENTS POSITION OF THE LEADING SPECIALISTS OF RUSSIA, BELARUS, UKRAINE AND KAZAKHSTAN ON KEY ISSUES OF THE NATIONAL PREVENTION IMMUNIZATION SCHEDULE. THE AUTHORS EXAMINE IN DETAIL THE ASPECTS OF VACCINATION AGAINST HEPATITIS TYPE B, INCLUDING OPTIMAL TERM OF INJECTION OF THE FIRST VACCINE DOSE, VACCINATION TACTICS FOR THE PREMATURE AND LOW-WEIGHT NEWBORNS, SAFETY OF RECOMBINANT VACCINES AGAINST HEPATITIS TYPE B. BASED ON THE ANALYSIS OF THE MORBIDITY OF *H. INFLUENZAE* TYPE b INVASIVE FORMS ALONG WITH THE METHODS RECOMMENDED BY WHO (Hib-RAT), EXPERTS RECOMMEND INTRODUCTION OF THE VACCINE AGAINST THIS INFECTION INTO THE PREVENTION IMMUNIZATION SCHEDULE. THE EXPERTS BELIEVE THE BASIS FOR THE COMBINED VACCINES IN PEDIATRICS TO BE THE VACCINES WITH CELL-FREE PERTUSSIS COMPONENT. THIS CLASS OF VACCINES ALLOWS INTRODUCING THE ADDITIONAL BOOSTER DOSE OF PERTUSSIS VACCINES FOR IMMUNIZATION OF THE PRESCHOOL CHILDREN INTO THE IMMUNIZATION SCHEDULE, WHICH IS DICTATED BY THE PRESENT EPIDEMIC SITUATION WITH DUE ACCOUNT FOR THIS INFECTION. THE EXPERTS NOTE THE IMPORTANCE OF APPLICATION OF THE COMBINED VACCINES IN PEDIATRICS, WHOSE WIDE IMPLEMENTATION INTO HEALTHCARE SYSTEM PRACTICES IS IN THE INTERESTS OF THE PARENTS, MEDICAL OFFICERS AND SOCIETY.

KEY WORDS: HEPATITIS TYPE B, *H. INFLUENZAE* TYPE b, Hib-RAT, PERTUSSIS, DIPHTHERIA AND TETANUS TOXOIDS AND PERTUSSIS VACCINE, POLIOVACCINES, COMBINED VACCINES, PREVENTION IMMUNIZATION SCHEDULE, CHILDREN.

Рис. 1. Календари профилактических прививок для детей стран Европы



Рис. 2. Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Федерации в 1999–2005 гг. (данные Роспотребнадзора РФ)

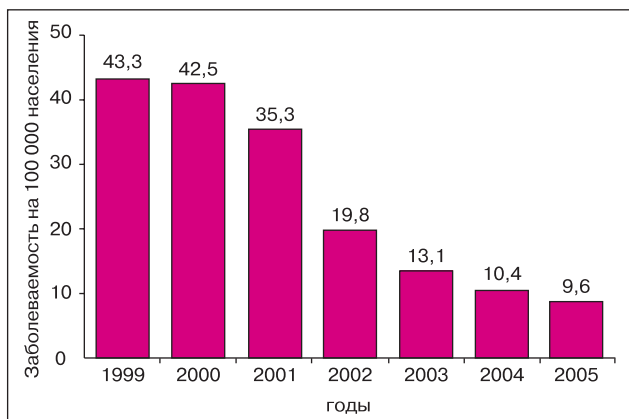


Рис. 4. Число случаев острого гепатита В у детей в Украине (В.И. Задорожная, 2006)

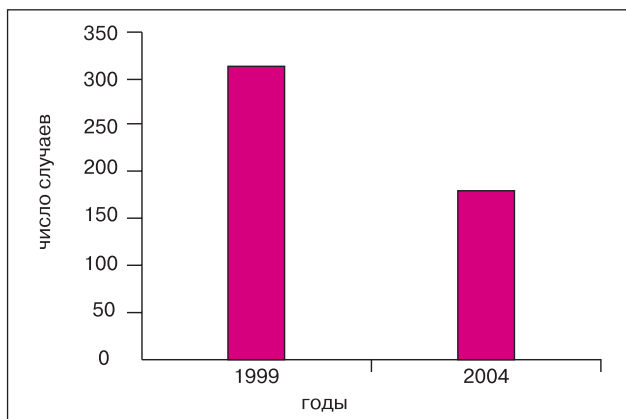


Рис. 3. Динамика заболеваемости острым гепатитом В на фоне вакцинальной программы в Республике Беларусь за 1995–2005 гг. (данные РЦГЭиОЗ МЗ РБ)

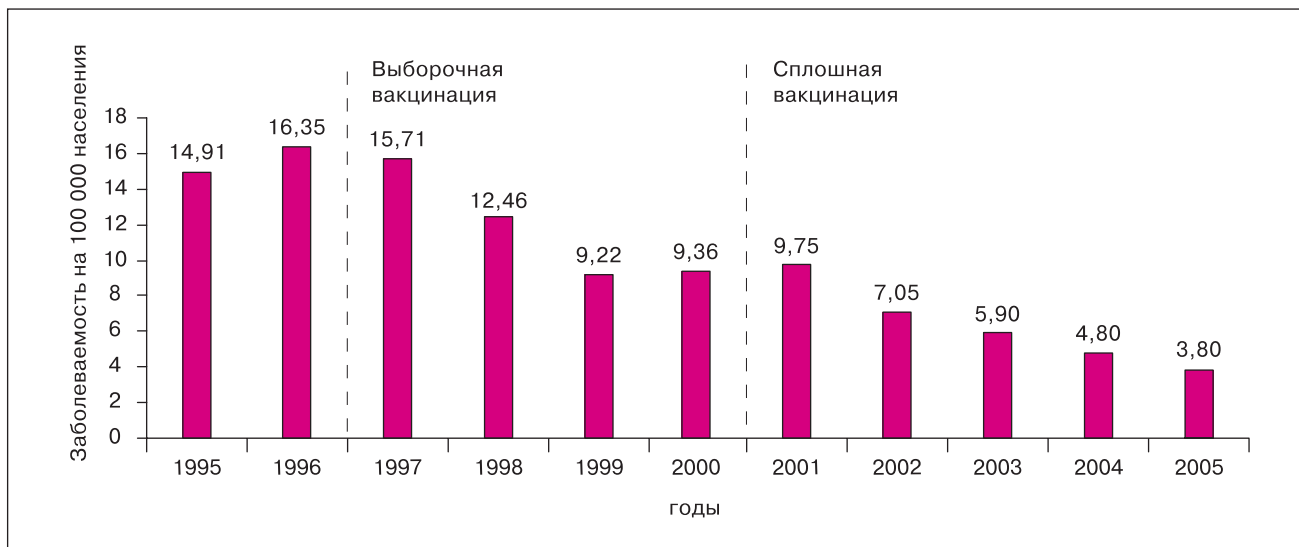
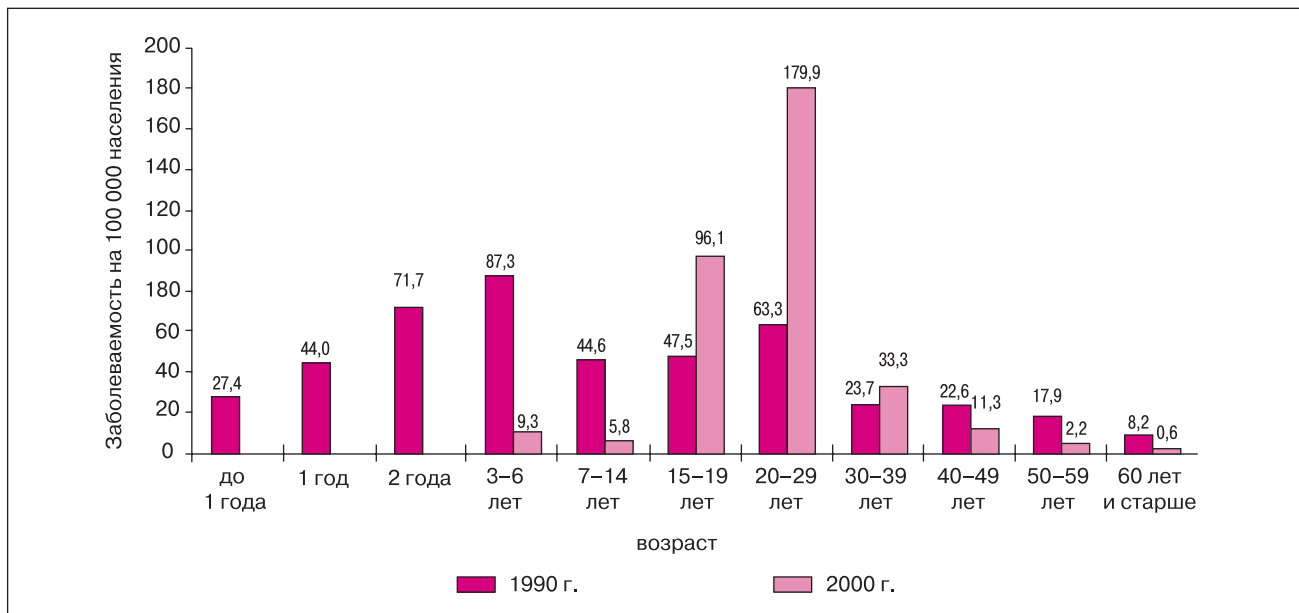


Рис. 5. Заболеваемость острым гепатитом В по возрастным группам до (1990 г.) и после (2000 г.) начала массовой вакцинации в Казахстане (Р.С. Идрисова, 2001)



ется, если инъекционная нагрузка на ребёнка снижена [1, 2]. Это, в свою очередь, способно привести к увеличению охвата и привитости детского населения на основе добровольного и осознанного выбора профилактической вакцинации родителями.

♦ В соответствии с существующими рекомендациями в странах-партнерах в один день одновременно могут быть введены две вакцины и более, за исключением вакцины БЦЖ. В ряде стран-партнеров действует закрепленное нормативными документами положение о том, что если вакцины не были введены в один день, то интервал между их введением должен составлять не менее 1 мес. Внедрение комбинированных вакцин позволит уменьшить нагрузку на медицинских работников, обусловленную необходимостью дополнительных визитов только с целью вакцинации, а также снизит организационные затраты, связанные с проведением прививок.

♦ Существенно снизить затраты на производство, хранение и транспортировку вакцин за счёт значимого уменьшения объемов и площадей, требующихся для поддержания холодовой цепи, а также расходы, связанные с персоналом, осуществляющим её поддержку и реализацию.

♦ Доступные экспертам результаты клинических исследований, в том числе постмаркетинговые наблюдения за применением педиатрических вакцин в индустриальных странах, позволяют сделать вывод о том, что при использовании зарегистрированных комбинированных вакцин не происходит суммирование нежелательных явлений в поствакцинальном периоде [3]. Практически внедрение комбинированных вакцин означает снижение частоты ряда реакций в поствакцинальном периоде. Уменьшение суммарной реактогенности планового педиатрического календаря снижает расходы, связанные с мониторингом поствакцинальных осложнений, их профилактикой, социальной поддержкой или защитой (в зависимости от страны-партнера) лиц с поствакцинальными осложнениями и улучшает восприятие прививок родителями и обществом в целом.

В последнее время в средствах массовой информации стран-партнеров получили распространение необоснованные сомнения в безопасности вакцин, которые апеллируют к наличию в составе вакцин гидроокиси алюминия и мертиолята в качестве консерванта [4]. Внедрение комбинированных вакцин в педиатрическую практику существенно уменьшит количество гидроокиси алюминия и мертиолята, которое ребёнок получает на первом году жизни. Более того, современные комбинированные вакцины для детей, как правило, не содержат мертиолят в качестве консерванта. Анализ календарей профилактических прививок для детей европейских стран показывает, что в 16 из 18 стран применяются комбинированные вакцины для одновременной иммунизации против 4, 5 или 6 инфекций (рис. 1).

Таким образом, внедрение комбинированных вакцин в плановые календари профилактических прививок является глобальной тенденцией, отвечает интересам детей, родителей, медицинских работников, организаторов здравоохранения и общества в целом. Внедрение комбинированных педиатрических вакцин сможет уменьшить расходы на администрирование, хранение и оборот вакцин и иммунобиологических препаратов, повысив при этом охват и привитость населения.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

Текущая эпидемиологическая ситуация

Эксперты отмечают следующие тенденции развития эпидемического процесса вирусного гепатита В в Беларуси, Казахстане, России и Украине:

- существенное снижение регистрируемой заболеваемости острым гепатитом В. Так, в Российской Федерации за период 1999–2006 гг. её уровень снизился практически в 6 раз (рис. 2), в Республике Беларусь за период 1996–2005 гг. – в 4,3 раза (рис. 3). Следует отметить, что в Республике Беларусь после начала в 2001 г. массовой вакцинации, с 2003 г. не было зарегистрировано ни одного случая заболевания у детей в возрасте до 2 лет. В Украине за период 1999–2004 гг. число случаев острого гепатита В уменьшилось в 3 раза (рис. 4).
- изменение возрастной структуры и ведущих путей передачи инфекции. В 1999–2006 гг. в Беларуси, Казахстане, России и Украине среди заболевших острым гепатитом В преобладают лица в возрасте от 15 до 29 лет, а среди путей передачи на первое место выходит половой при незащищённых гетеросексуальных контактах (рис. 5, 6).

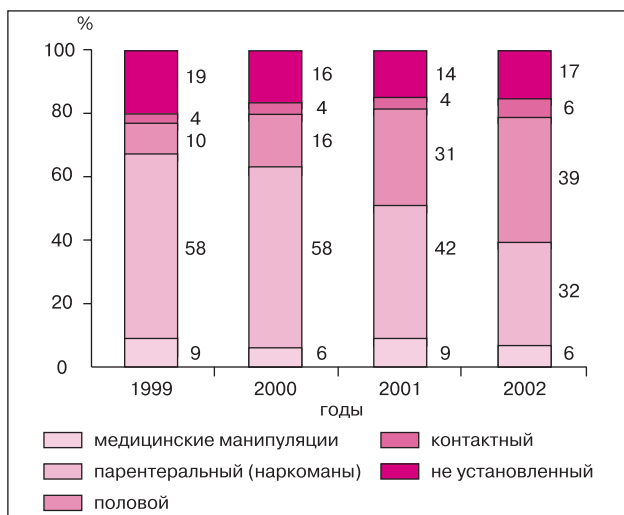
С 1996 по 2005 гг. в России против гепатита В было привито более 17 млн. человек [5]. При реализации национального проекта «Здоровье» в Российской Федерации будут вакцинированы все лица моложе 35 лет.

Эффективность пренатального скрининга на HBs-антиген

Вакцинация против гепатита В при рождении негативно воспринимается как родителями, так и некоторыми акушерами-гинекологами [6]. При этом очевидно, что в роддомах не всегда выполняется положение Федерального закона РФ об иммунопрофилактике инфекционных болезней, предписывающее получение добровольного согласия у родителей на проведение вакцинации новорождённого. Часть акушеров-гинекологов убеждена в том, что массовая вакцинация против гепатита В привела к увеличению риска развития конъюгационных желтух у новорождённых. Присутствие в составе рекомбинантных вакцин гидроокиси алюминия, рекомбинантного HBsAg, а в части вакцин – мертиолята в качестве консерванта, породило мифы о связи вакцинации против гепатита В с развитием аутизма, аллергии, аутоиммунных и онкологических болезней. В настоящее время имеются убедительные данные, опровергающие это мнение [6, 7].

Ключевым фактором при решении вопроса о начале вакцинации против гепатита В является качество скрининга беременных в регионах низкой и промежуточной эндемичности. В России, в результате пилотного проекта,

Рис. 6. Структура путей передачи HBV-инфекции в Екатеринбурге в 1999–2002 гг., %



включавшего оценку эффективности скрининга беременных на наличие HBsAg в Сыктывкаре, Мурманске, Перми, Иркутске были получены следующие результаты (рис. 7). В Сыктывкаре при рутинном скрининге 300 образцов сывороток беременных на наличие HBsAg, данный маркер был обнаружен у 2 пациенток (рис. 7). Сравнительное исследование образцов сыворотки более чувствительной

тест-системой (референс-тестирование) позволило выявить 1 дополнительный позитивный образец (ложно-отрицательный результат при рутинном скрининге). В Мурманске при исследовании 300 образцов сывороток беременных на присутствие HBsAg, он был выявлен также у 2 женщин (рис. 7). Однако референс-тестирование позволило обнаружить ещё 2 носителей HBsAg (ложно-отри-

Рис. 7. Оценка эффективности скрининга беременных женщин на наличие HBsAg в регионах Российской Федерации

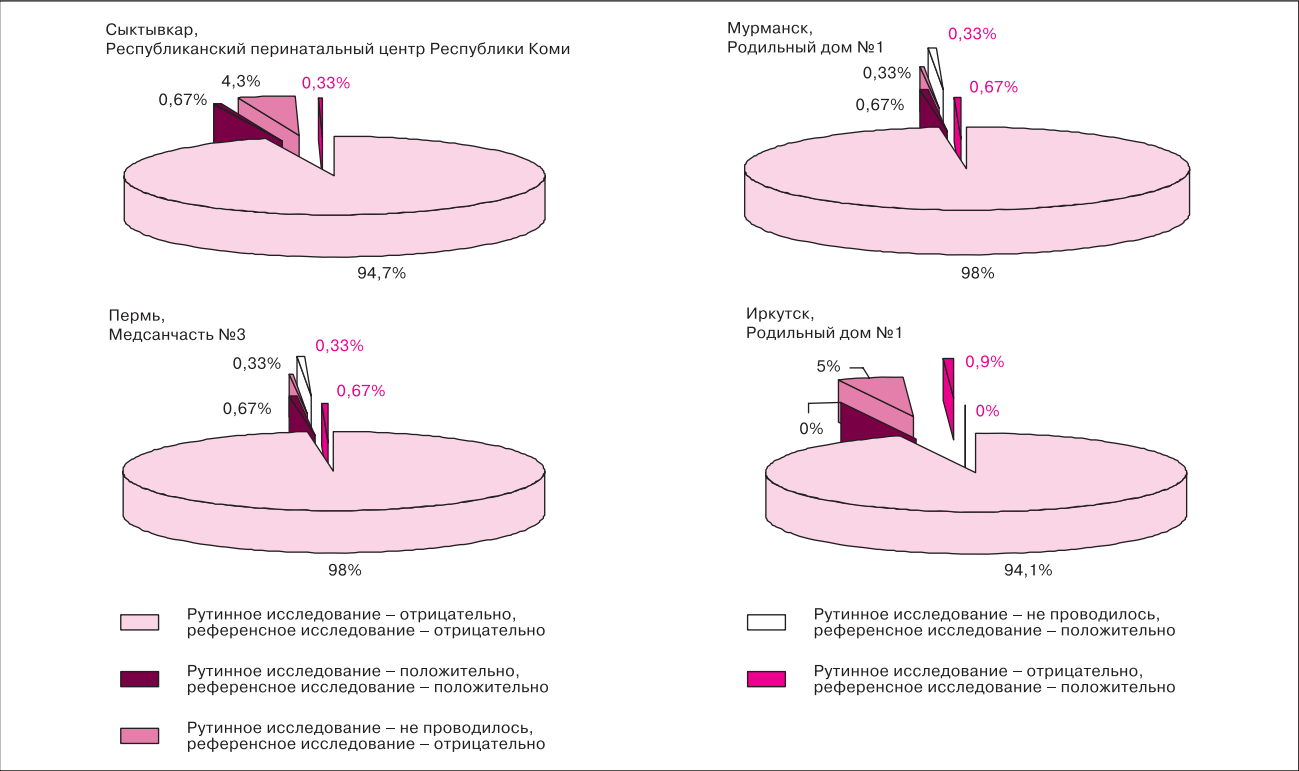
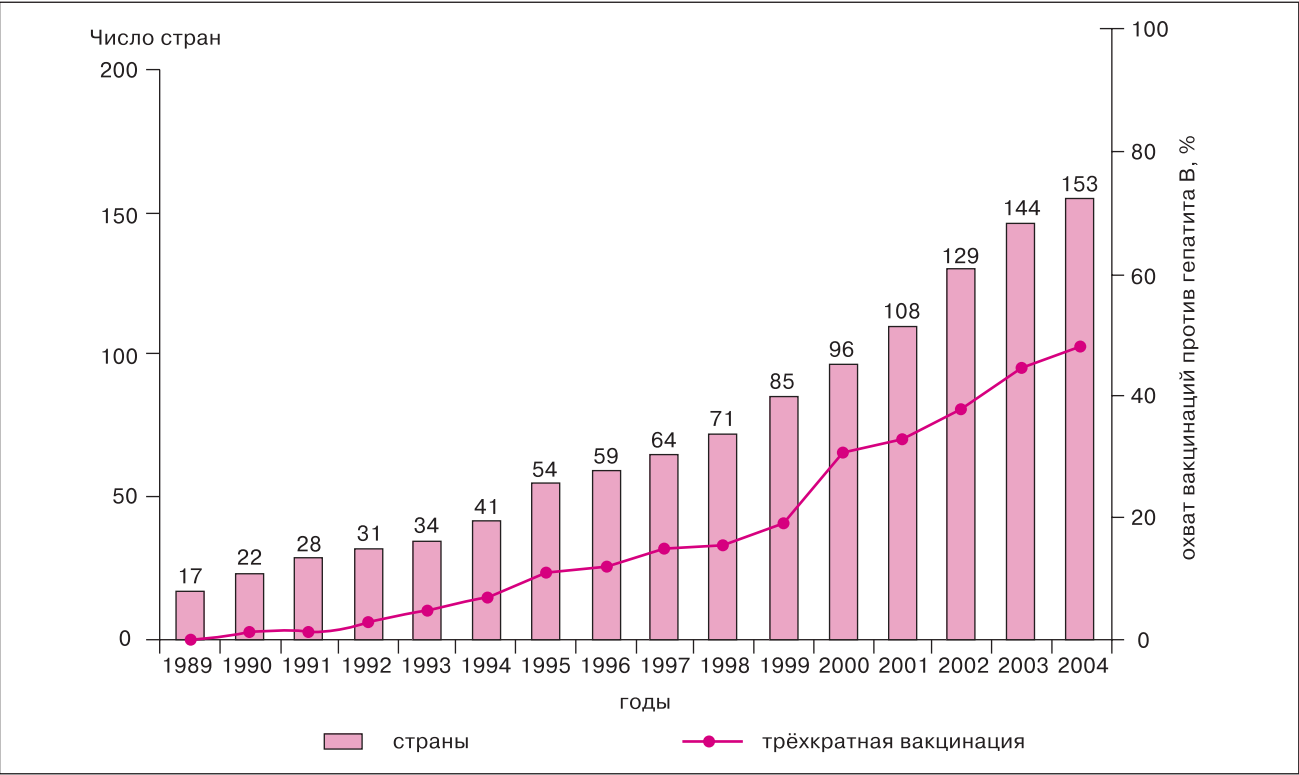


Рис. 8. Число стран, внедривших вакцину против гепатита В, и уровни охвата трёхкратной вакцинацией среди детей первого года жизни в мире за 1989–2004 гг. (ВОЗ, 2004)



цательные результаты при рутинном скрининге), кроме того, 1 образец, не исследованный в рутинном скрининге, также оказался положительным.

В Перми при рутинном скрининге 300 образцов крови беременных на наличие HBsAg, данный маркер был выявлен в 2 пробах крови (рис. 7). При референс-тестировании был получен ещё один положительный результат (ложно-отрицательный при рутинном скрининге), кроме того, в 1 образце, исследованном в рутинном скрининге, также был обнаружен HBsAg.

В Иркутске, рутинный скрининг всех 120 образцов сывороток крови беременных, исследованных на наличие HBs-антигена, был отрицательным (рис. 7). Тем не менее, при референс-тестировании был обнаружен один положительный образец (ложно-отрицательный при рутинном скрининге).

Таким образом, при обследовании 1020 беременных женщин на наличие HBsAg было выявлено 13 (1,2%) носителей HBsAg. Из них 6 было выявлено при рутинном скрининге, 7 – при референс-тестировании (5 – ложно-отрицательных результатов при рутинном скрининге и 2 у женщин не прошедших рутинный скрининг). Следовательно, около 50% беременных женщин-носителей HBsAg не было выявлено в рутинном скрининге. Учитывая, что в Российской Федерации ежегодно рождается 1,5 млн. новорождённых, а распространённость носительства HBsAg среди беременных женщин (на примере исследованных регионов) составит 1%, то ежегодно у 15 000 новорождённых детей имеется высокий риск перинатальной передачи вируса гепатита В (HBV). При этом у половины беременных женщин-носительниц HBsAg, вирусоносительство не будет выявлено в рутинном скрининге. Принимая во внимание, что в периоде новорождённости вероятность раз-

вития хронической HBV-инфекции составляет практически 100%, существует реальный риск увеличения числа новорождённых, инфицированных HBV, на 8077 ежегодно (для Российской Федерации) [8]. Это не позволяет отказаться от начала вакцинации против гепатита В всех новорождённых в первые 24 ч после рождения даже в странах промежуточной эндемичности по этому заболеванию.

Существующие схемы вакцинации против гепатита В новорождённых

По данным ВОЗ (2004 г.), рутинная иммунизация новорождённых против гепатита В проводится в 153 странах мира (рис. 8) [9]. Причём она проводится более чем в 90% стран Европы (рис. 9) [21].

В обзоре С. Вьерсма (ВОЗ/ РПИ, 2006 г.) представлены следующие схемы вакцинации против гепатита В (табл. 1) [10]. При выборе схемы иммунизации против гепатита В следует принять во внимание, что существует прямая зависимость между сроком введения первой дозы вакцины после рождения и привитостью детей первого года жизни (рис. 10). Это подтверждается также исследованиями Луман с соавт. (2004 г.) [11, 12]. Эксперты считают, что первая доза вакцины против гепатита В должна вводиться новорождённым в виде моновакцины, последующие – могут быть частью (компонентом) поливалентных вакцин.

Использование специфического иммуноглобулина против гепатита В для профилактики перинатальной передачи HBV-инфекции

Исследование зависимости уровня анти-HBs антител в сыворотке от схемы введения вакцины и иммуноглобулина против гепатита В было проведено в Тайланде (рис. 11 а,б) [13]. У доношенных новорождённых добавление специфи-

Таблица 1. Варианты включения вакцинации против гепатита В в календари профилактических прививок (ВОЗ, 2005)

Возраст	Вакцины				Варианты вакцинации против гепатита В		
					не вакцинируют при рождении	вакцинируют при рождении	
при рождении	БЦЖ [ОПВО] ¹					Геп В1 – при рождении ²	Геп В1 ²
6 нед		ОПВ1	АКДС1		Геп В1 ³	Геп В2 ²	Геп В2 ²
10 нед		ОПВ2	АКДС2		Геп В2 ³		Геп В3 ²
14 нед		ОПВ3	АКДС3		Геп В3 ³	Геп В3 ²	Геп В4 ²
9–12 мес				Корь			

Примечание:

¹ Вводится только в странах с высоким уровнем эндемичности по полиомиелиту

² Моновалентная вакцина

³ Моновалентная или комбинированная вакцина

Рис. 9. Уровень охвата трёхкратной вакцинацией против гепатита В в Европейском регионе (ВОЗ, 2004 г.), %

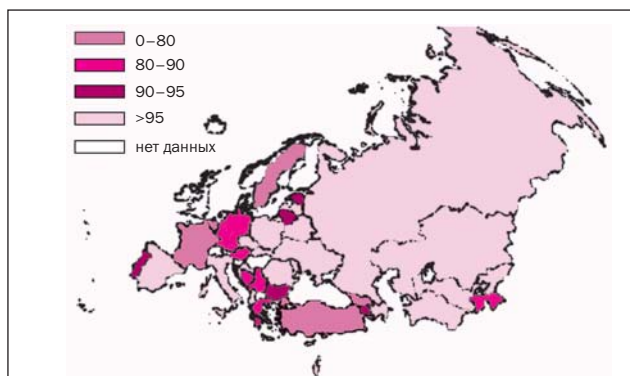


Рис. 10. Завершение серии прививок против гепатита В в зависимости от срока введения первой дозы (Н. Yusuf et al., 1998)

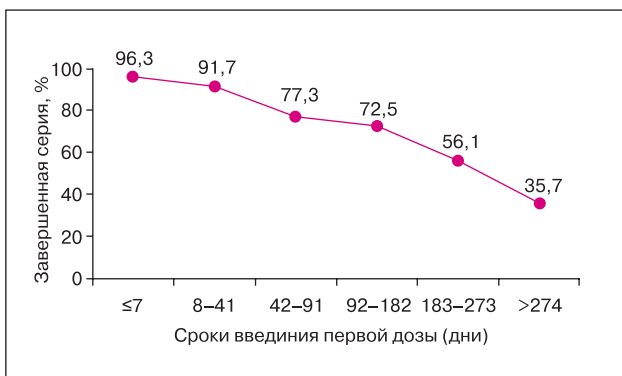
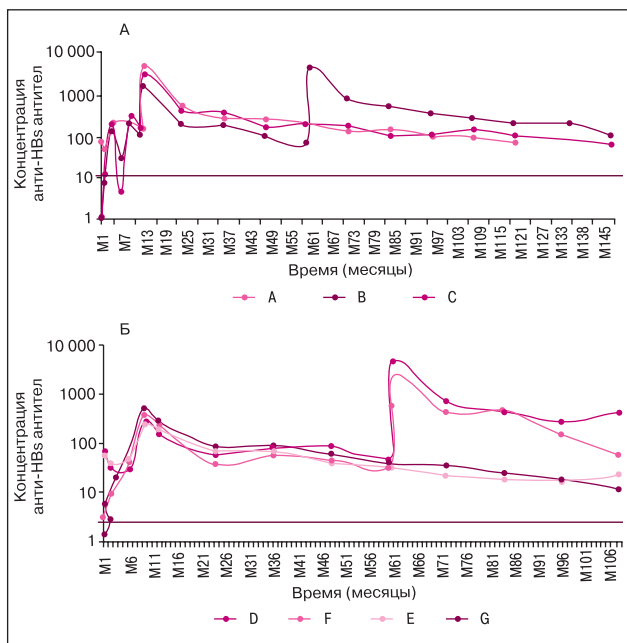


Рис. 11. Эволюция среднего геометрического титров анти-HBs антител у детей при вакцинации по схеме «0–1–2–12» (А) и «0–1–6» (Б) [13]



Примечание:

A, D: бустерная доза + ИГГВ

B, F: бустерная доза без ИГГВ

C, G: без бустерной дозы и без ИГГВ

E: без бустерной дозы + ИГГВ

ческого иммуноглобулина против гепатита В к вакцине не приводило к существенному усилению защиты против инфекции в перинатальном периоде, обеспечиваемой путем немедленной (до 24 ч) вакцинации против гепатита В. Между тем, введение специфического иммуноглобулина против гепатита В может привести дополнительные выгоды при одновременном введении с вакциной у недоношенных новорожденных и новорожденных, рожденных от HBs- и HBe-позитивных матерей.

Вакцинация против гепатита В недоношенных новорожденных и новорожденных с массой тела при рождении менее 2000 г.

Показано, что дети массой тела при рождении менее 2000 г достоверно хуже отвечают на введение вакцины против гепатита В в первые 24 ч. жизни (табл. 2) [14, 15]. Результаты многочисленных исследований, проведенных в 1997–1999 гг., позволили установить дополнительные факторы риска неадекватного иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В при рождении [16]. К ним относятся: неудовлетворительная прибавка массы тела и приём глюкокортикостероидных препаратов [16]. Кроме того, у новорожденных детей, независимо от массы тела и гестационного возраста, при рождении имеется дополнительный риск инфицирования HBV, связанный с многократными трансфузиями препаратов крови и хирургическими вмешательствами [17].

Таким образом, дети с массой тела при рождении менее 2000 г и недоношенные новорожденные должны быть привиты в первые сутки жизни и получить в общей сложности 4 дозы вакцины (в возрасте 0, 1, 2–3, 6–7 мес). Кроме того, прошли апробацию альтернативные схемы иммунизации недоношенных детей с введением 4 доз вакцины – «0–1–2–12» и «0–1–5–9» [18, 19].

Эксперты отмечают, что к настоящему времени получены исчерпывающие доказательства того, что вакцинация против гепатита В при рождении не является фактором

риска развития конъюгационных желтух у новорожденных этих групп [6]. Также нет данных о повышении риска дезадаптации новорожденных или геморрагических осложнений при начале иммунизации против гепатита В в первые 24 ч после рождения. Расследование возможной связи 8 случаев развития геморрагического синдрома и вакцинации против гепатита В установило, что геморрагический синдром был следствием следующих патологий: разрыва аневризмы, гемофилии, тромбоцитопенической пурпury и позднего варианта геморрагической болезни новорожденных (в 5 случаях). Последнее было связано с отсутствием профилактики данного состояния витамином К [20].

Динамика концентрации антител к поверхностному антигену вируса гепатита В в зависимости от схемы вакцинации

Защитная концентрация анти-HBs антител после введения первой дозы вакцины формируется у 16–40% новорожденных (табл. 3) [21]. Установлено, что неточное соблюдение минимального интервала между дозами не оказывает заметного влияния на иммуногенность вакцин против гепатита В [22]. Удлинение интервала между первыми двумя дозами вакцины также незначительно влияет на иммуногенность или на конечную концентрацию антител в сыворотке крови [23, 24].

Необходимость введения дополнительных ревакцинирующих доз

Эксперты признают, что существует рекомендация ВОЗ: в случае, если новорожденные, дети или взрослые адекватно ответили выработкой антител на завершённый курс первичной вакцинации против гепатита В, состоящий из 3-х доз, нет необходимости в дополнительных ревакцинациях. Длительная защита против вируса гепатита В обусловлена феноменом иммунологической памяти, что проявляется анамнестическим гуморальным ответом при повторных контактах с ВГВ [25].

Вместе с тем, необходимость проведения ревакцинации сохраняется у лиц с иммунной недостаточностью (ВИЧ-инфицированные, больные СПИДом, онкогематологическими заболеваниями, получающие терапию глюкокортикостероидами системного действия, цитостатическими препаратами, находящиеся на программном гемодиализе по поводу ХПН) и в группах поведенческого/профессионального риска (в том числе у медицинских работников).

Вакцинация против гепатита В при рождении и введение БЦЖ

В настоящее время имеются достоверные данные об отсутствии взаимного негативного влияния вакцинации против гепатита В в первые 24 часа жизни и введения БЦЖ в родильном доме. Иммунизация детей в роддоме против гепатита В не приводит к увеличению числа осложнений БЦЖ (рис. 12) и снижению иммуногенности обеих вакцин (табл. 4, 5) [26, 27].

Таким образом, эксперты рекомендуют следующие схемы вакцинации против гепатита В:

- для новорожденных, рожденных от здоровых матерей: первая доза вакцины вводится при рождении, вторая – в возрасте 3 мес, третья – возрасте 6 мес («0–3–6»);
- для новорожденных, рожденных от матерей-носительниц HBsAg оправдано введение вакцины против гепатита В по следующей схеме: первая доза при рождении, вторая – в возрасте 1 мес, третья – возрасте 3 мес, четвертая ревакцинирующая доза – в возрасте 18 мес («0–1–3–18»).

Таблица 2. Индексы сероконверсии у недоношенных и маловесных новорождённых детей после введения вакцины против гепатита В при рождении [14, 15]

	<2000 г (n=57)	>2000 г (n=42)	Доношенные (n=43)
Индекс сероконверсии (95% ДИ), %	78,9 (66,1–78,9)	90,5 (77,4–97,3)	100 (91,7–100)
Концентрация HBs-антител (95% ДИ), мМЕ/мл	61 (27,138)	262 (101,680)	679 (265,1742)

Для оптимизации проведения скрининга на наличие HBsAg и повышения эффективности вакцинопрофилактики гепатита В у беременных следует разрешить следующие вопросы:

- ◆ Необходимость вакцинации новорождённых против гепатита В по схеме «0–1–3–6», если кроме HBsAg в сыворотке крови матерей обнаруживаются другие маркеры HBV-инфекции, прежде всего – анти-HBcore. Кроме того, должна быть оценена польза определения HBe-антигена и ДНК HBV у беременных, у которых при скрининговом обследовании был выявлен HBsAg.
 - ◆ Определение предикторов неадекватного иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В у новорождённых детей остается важной исследовательской задачей.
 - ◆ Вакцинация против гепатита В всех новорождённых в регионах, где носительство HBsAg в популяции превышает 2%, в соответствии со схемой «0–1–3–6» вне зависимости от HBs-статуса беременной.
- Также следует принять во внимание имеющиеся данные о повышенном риске перинатальной передачи HBV-инфекции у женщин старше 30 лет, в зависимости от уровня вирусной нагрузки и т.д. [28].

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ HIB-ИНФЕКЦИИ

Эксперты стран-партнеров отмечают, что со времени публикации заявления по проблеме Hib-инфекции, достигнут существенный прогресс по внедрению вакцинации против этого заболевания в календари профилактических прививок [29]. Иммунизация против Hib-инфекции введена в календарь плановых профилактических прививок в Украине. Существует Письмо Минздрава РФ от 30 декабря 1997 г. № 2510/10099–97–32 «О профилактике гемофильной инфекции», разрешающее проведение вакцинации в России. Между тем, в большинстве регионов Российской Федерации, а также в Республике Беларусь и Казахстане специфическая профилактика Hib-инфекции не проводится даже в группах повышенного риска инфицирования. Основываясь на мировой практике, к таковым следует относить:

- лиц с иммунной недостаточностью любого генеза;
- детей закрытых детских коллективов;
- длительно и часто болеющих детей, в том числе детей с хронической патологией и патологией ЦНС;
- лиц, проживающих в регионах с высокой распространённостью Hib-инфекции.

В нескольких регионах Российской Федерации реализуется проект по анализу заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции с использованием предложенной ВОЗ методики Hib-RAT [30]. Выбор регионов позволит оценить заболеваемость Hib-инфекцией в зависимости от климатической зоны, географического положения и демографических/этнических различий. В настоящий момент получены результаты анализа заболеваемости в 5 регионах Российской Федерации, популяционного надзора в Москве (в течение двух лет) и комбинированной оценки (популяционный надзор в течение 1 года и использование методики Hib-RAT) в 3 регионах России. Так, в Свердловской области расчётный показатель заболеваемости Hib-менингитами составил 18–23 на 100 000

Таблица 3. Формирование защитного титра антител в зависимости от возраста и числа введённых доз (ВОЗ, 2004)

Доза	Младенцы	Подростки и взрослые
1	16–40%	20–30%
2	80–95%	75–80%
3	98–100%	90–95%

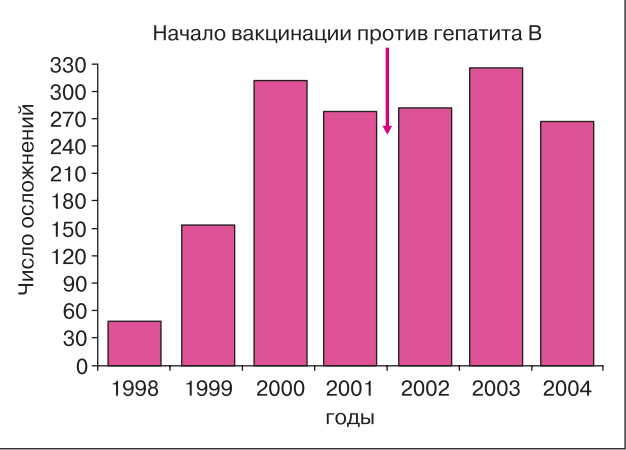
Таблица 4. Влияние одновременного введения вакцин против гепатита В на формирование иммунного ответа на БЦЖ [26]

	Месяц после вакцинации БЦЖ	БЦЖ + Геп В (n=38), %	БЦЖ (n=40), %
Размеры рубчика после введения БЦЖ	2		36 (90)
	3		35 (88)
	4		31 (78)
Реакция Манту			
Размер > 6 мм		26 (68)	31 (77,5)
Средний размер, мм	5	8,5	9,6
Границы доверительного интервала 95%, мм		6,9 – 10,1	7,7 – 11,6

Таблица 5. Влияние одновременного введения вакцины БЦЖ на формирование иммунного ответа против гепатита В [26]

Группа	Число детей	Вакцина	Титр анти-HBs антител		
			> 10 мМЕ/мл, (%)	Среднее геометрическое, (мМЕ/мл)	95% ДИ (мМЕ/мл)
A	33	БЦЖ+Геп В	29 (87,9)	90	46–177
B	31	Геп В	25 (80,6)	93	40–218

Рис. 12. Число осложнений вакцинации БЦЖ до и после начала иммунизации против гепатита В детей при рождении [27]



детей в возрасте до 5 лет. При этом расчётный показатель заболеваемости пневмонией, вызванной *H. influenzae* типа b, в этом регионе составил 80 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет.

В республике Бурятия расчётный показатель заболеваемости Hib-менингитами составил 7–14 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет.

В Казани и Чебоксарах расчётный показатель заболеваемости Hib-менингитами составил 6–9 и 10–14 / на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, соответственно.

В Краснодаре расчётный показатель заболеваемости Hib-менингитами составил 6–12 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет.

В Тульской области показатель заболеваемости Hib-менингитами на основании комбинированной методики составил 17–25 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. В Новосибирске – 2,9 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, в Мурманске – 7–20 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. При этом референтное значение заболеваемости Hib-менингитами в Москве, рассчитанное на основании этиологической расшифровки всех случаев бактериального менингита и популяционного надзора в течение 2-х лет, составляет 5,7 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет.

До получения анализа результатов уровня заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции в 13 субъектах Российской Федерации, эксперты стран-партнеров считают, что универсальная массовая вакцинация против инфекции, обусловленной *H. influenzae* типа b, в рамках календаря профилактических прививок оправдана и должна определяться конкретной эпидемической обстановкой в регионе. С учётом особенностей возрастной структуры за-

болевших проведение прививок против Hib-инфекции целесообразно в течение первого полугодия жизни, одновременно с вакцинацией АКДС.

Эксперты стран-партнеров отмечают недопустимость факта гибели детей сегодня (даже если это единичные случаи) от инфекционных заболеваний, предотвратимых средствами специфической профилактики. Динамические изменения в экономике стран-партнеров требуют постоянного мониторинга. Это позволит провести расчёт экономической эффективности универсальной массовой иммунизации против Hib на национальном уровне. Постепенное внедрение данной вакцины, исходя из региональных особенностей, является эффективным способом добиться прогресса на пути создания контроля над инвазивными формами инфекции, обусловленной *H. influenzae* типа b.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА

Эксперты отмечают следующие тенденции развития эпидемического процесса коклюша в странах – партнерах:

♦ Несмотря на высокий охват прививками в рамках первичной вакцинации на первом году жизни и ревакцинацией в 18 месяцев, циркуляция *B. pertussis* в популяции сохраняется;

По данным официальной статистики, на территории РФ регистрируется несколько тысяч случаев коклюша в год (рис. 13) [31, 32]. Насколько точно данные официальной регистрации отражают реальную заболеваемость коклюшем в популяции? Насколько адекватны диагностические инструменты, применяемые в повседневной педиатрической практике? Болеют ли коклюшем привитые дети?

Рис. 13. Число случаев коклюша в Российской Федерации (Т.С. Селезнёва, 2006)

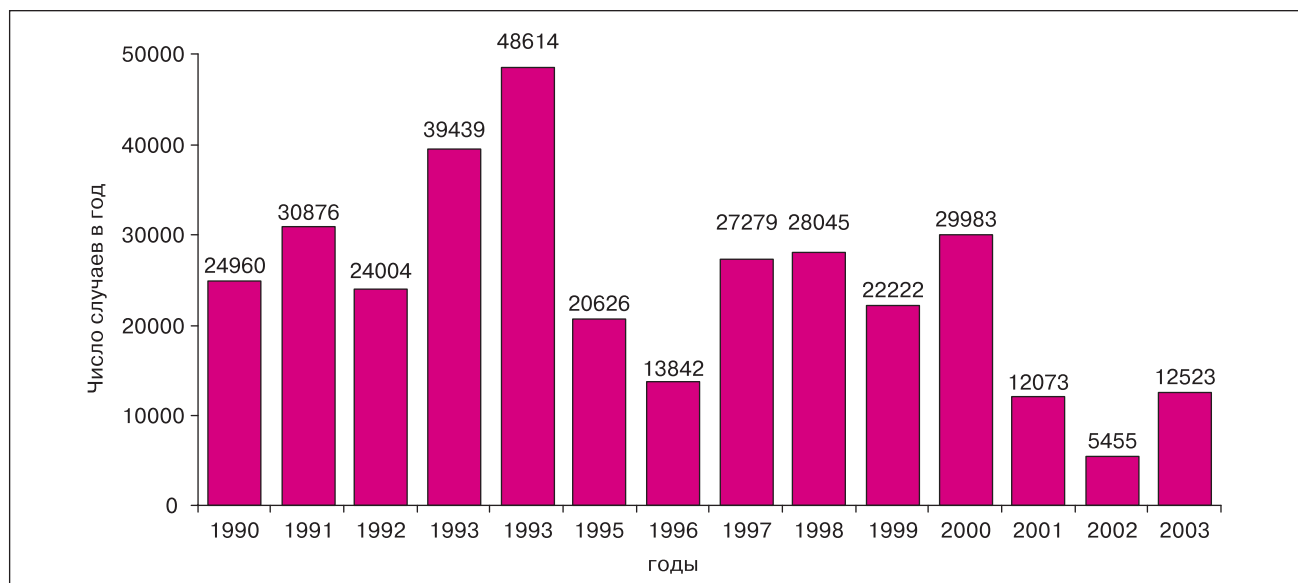


Таблица 6. Число детей с коклюшем среди детей с хроническим кашлем (Л.С. Намазова и соавт., 2004)

Центр	Число больных	Детей с коклюшем	Подтверждение диагноза		
			На основании 1-ой пробы крови	На основании изменения титра	Бактериологически
Волгоград	30	8 (26%)	6	2	0
Новокузнецк	40	34 (85%)	24	10	0
Томск	40	10 (25%)	2	8	0
Москва	27	20 (74%)	6	14	0
Всего	137	72 (52,5%)	38 (27,7%)	34 (24,8%)	0

Ответы на эти вопросы были получены при реализации проекта «Российское исследование коклюша», которое проводилось в 4 регионах Российской Федерации (рис. 14) [32].

Проанализировав распространённость коклюша среди детей с хроническим кашлем, у которых были исключены иные причины данного синдрома, получены следующие результаты (табл. 6).

Эксперты стран партнеров отмечают, что гиподиагностика коклюша обусловлена следующими причинами:

- ранним назначением антибиотиков;
- ориентации на бактериологическое подтверждение диагноза (несмотря на то, что даже при безупречном техническом исполнении чувствительность метода не превышает 30%) [33];
- наличием атипичных и стертых форм заболевания у детей старшего возраста и подростков, а также у лиц, получивших 1 или 2 дозы АКДС («недопривитые лица»).

Важно, что наряду с рутинными методами лабораторного подтверждения диагноза, необходимо шире внедрять новые методики – например, количественное определение IgG к коклюшному токсину в сыворотке крови методом ИФА.

Результаты исследования также показали, что коклюшем болеют полностью привитые дети – получившие 3 дозы вакцины АКДС в рамках первичного вакцинального комплекса (табл. 7). Эти данные полностью согласуются с положением, зафиксированном в позиции ВОЗ: поствакцинальный иммунитет после серии из трёх прививок АКДС и одной ревакцинации на втором году жизни угасает через 5 лет [34].

В связи с этим правомерен вопрос о проведении последующей ревакцинации детей. На основании опыта ряда стран и текущей эпидемической ситуации в странах-партнерах целесообразно введение детям в возрасте 5 лет (для Украины, Российской Федерации и Казахстана) 1 ревакцинирующей дозы АКДС перед поступлением в школу. Для оценки ситуации в республике Беларусь необходимы дополнительные эпидемиологические данные.

Тезис о неэффективности цельноклеточной АКДС из-за смены штаммовой принадлежности *B. pertussis*, который отстаивает ряд исследователей в России и за рубежом, требует подробного изучения [35].

Дополнительная ревакцинация против коклюша важна не только с точки зрения защиты детей школьного возраста против данной инфекции, но и с точки зрения снижения циркуляции возбудителя. Нередко дети-школьники являются источником инфекции для непривитых детей в возрасте до 6 мес, у которых коклюш может привести к летальному исходу [36].

Дополнительный вопрос, требующий авторитетного решения – какую коклюшную вакцину следует предпочесть на перспективу для реализации национальных календарей прививок: на основе цельноклеточного или бесклеточного коклюшного компонента? При этом следует принять во внимание следующие аргументы:

- ♦ Эксперты стран-партнеров считают, что все зарегистрированные и применяющиеся на их территории вакцины АКДС достаточно безопасны. При этом под безопасностью вакцин понимается отсутствие совокупности серьезных нежелательных явлений, включая гибель пациентов.
- ♦ При сходных показателях безопасности и профилактической эффективности, бесклеточные вакцины АКДС (АКАДС) продемонстрировали меньшую реактогенность, что позитивно воспринимается родителями и педиатрами, повышает доверие к программам вакцинации. На сегодняшний день имеются прямые сравнительные данные

Рис. 14. География проекта «Российское исследование коклюша», 2004 г. [32]



по реактогенности АКДС-вакцин, зарегистрированных и применяющихся на территории стран-партнеров [37]. По мнению экспертов, переход на комбинированные вакцины может быть осуществлён в 3 этапа.

В краткосрочной перспективе

- ♦ Назначение АКАДС детям из группы риска: детям раннего возраста с клиническими признаками иммунодефицитного состояния (частые гнойничковые заболевания); ВИЧ-инфицированным или рождённым от ВИЧ-инфицированных матерей; с установленным диагнозом онгематологических заболеваний и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, находящиеся на 2-ом этапе выхаживания и достигшим 3-месячного возраста; воспитанникам домов ребёнка (вне зависимости от состояния здоровья); детям из семей, где имеются больные с иммунодефицитными заболеваниями; детям с патологией ЦНС, длительно и часто болеющим детям.
- ♦ Обеспечение беспрепятственного доступа к иммунизации АКАДС для всех желающих.
- ♦ Создание эффективного диагностического алгоритма для установления причин хронического кашля у детей и подростков.

В среднесрочной перспективе:

- ♦ Введение дополнительной ревакцинирующей дозы коклюшной вакцины в возрасте 5 лет (второй бустер).
- ♦ Эффективный мониторинг циркулирующих штаммов *B. pertussis* на территории стран – партнеров.

В долгосрочной перспективе:

- ♦ Разработка и местное производство бесклеточных коклюшных вакцин и переход на выполнение календаря прививок на основе АКАДС вакцин.
- ♦ Введение дополнительных ревакцинаций против коклюша в отдельных группах лиц в возрасте старше 10 лет: медицинских работников, персонала дошкольных учреждений, семейного окружения новорождённого, на стадии планирования беременности и т.д.).

Таблица 7. Прививочный анамнез лиц с коклюшем (Л.С. Намазова и соавт., 2004)

Вакцинальный статус	Возраст		
	2–4 года	5–9 лет	10–14 лет
Привиты по календарю	1 (1,9%)	7 (13,4%)	12 (23,1%)
3 и менее доз АКДС-	3 (9,3%)	13 (25%)	16 (30,7%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действующий национальный календарь прививок России нацелен на предотвращение 10 инфекционных заболеваний: туберкулёза, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В и гриппа (табл. 8, 9) [38].

Действующий национальный календарь профилактических прививок Республики Беларусь гарантирует защиту против 9 инфекций (табл. 10).

Национальный календарь прививок Украины обеспечивает защиту против 10 инфекций, включая Hib-инфекцию (табл. 11).

В рамках действующих календарей широко применяются следующие ассоциированные иммунобиологические препараты:

- ◆ АКДС-вакцина на основе убитых микробных тел *B. pertussis*;
- ◆ АДС и АДС-М – анатоксины;
- ◆ Живая паротитно-коревая дивакцина (ЖПКВ), введённая для профилактики этих двух инфекций с 2005 г. Кроме того, разработаны, зарегистрированы и внедряются препараты АКДС-Геп В и АДС-М-Геп В.

Таблица 8. Национальный календарь прививок России. Приказ МЗ РФ № 229 от 27.06.2001

Возраст	Наименование прививки
12 часов	Гепатит В – V1*
3–7 день	Туберкулёз (БЦЖ)
1 мес	Гепатит В – V2
3 мес	Дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит V1
4,5 мес	Дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит V2
6 мес	Дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гепатит В – V3
12 мес	Корь, краснуха, эпидемический паротит – V1
18 мес	Дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит – R1
20 мес	Полиомиелит – R2
6 лет	Корь, краснуха, эпидемический паротит – V2
7 лет	Дифтерия, столбняк – R2, туберкулёз – R
13 лет	Гепатит В***, краснуха** (девочки)
14 лет	Дифтерия, столбняк, полиомиелит – R3, туберкулёз – R
Взрослые	Дифтерия, столбняк – каждые 10 лет R

Примечание:

* Схема «0–1–2–12» для детей от матерей-носительниц HBsAg

** Не привитые или получавшие 1 прививку

*** Не привитые ранее, вакцинируются по схеме «0–1–6»

Таблица 9. Дополнительная иммунизация населения в рамках национального проекта в сфере здравоохранения (Приказ. Минздравсоцразвития РФ, 2006)

Возраст	Наименование прививки
Дети от 1 до 17 лет, взрослые от 18 до 35 лет, не привитые ранее	Вакцинация против вирусного гепатита В
Дети от 5 до 17 лет, девушки от 18 до 25 лет	Вакцинация против краснухи лиц, не болевших и не привитых ранее
Дети раннего возраста с клиническими признаками иммунодефицитного состояния (частые гнойничковые заболевания); ВИЧ-инфицированные или рождённые от ВИЧ-инфицированных матерей; с установленным диагнозом онкогематологических заболеваний и/или длительно получающие иммуносупрессивную терапию; дети, находящиеся на 2 этапе выхаживания и достигшие 3-месячного возраста; воспитанники домов ребёнка (вне зависимости от состояния здоровья); дети из семей, где имеются больные с иммунодефицитными заболеваниями	Вакцинация против полиомиелита инактивированной вакциной
Дети, посещающие дошкольные учреждения, учащиеся 1–4 классов, медицинские работники, работники образовательных учреждений, взрослые старше 60 лет	Вакцинация против гриппа

Тем не менее, при сравнении календарей профилактических прививок стран-партнеров и программ иммунизации индустриально развитых и развивающихся стран, обнаруживаются следующие отличия, влияющие на внедрение новых комбинированных иммунобиологических препаратов.

◆ Проблема выбора типа полиовакцины. Существует два типа полиовакцин – живые ОПВ (оральные полиовакцины) и ИПВ (инактивированные полиовакцины). При этом ИПВ входит в качестве компонента в комбинированные вакцины для детей. ОПВ препараты небезопасны в отношении вакцин-ассоциированного полиомиелита (ВАП). Важно, что ВАП может регистрироваться не только у привитых, но и у находящихся в контакте [39]. Одно из возможных решений, предложенное в ряде стран-партнеров: первые 2 дозы вводятся в виде ИПВ, а затем вакцинация и ревакцинация осуществляется с помощью ОПВ.

◆ К 2003 г. около 90 стран включили вакцинацию против Hib-инфекции в качестве универсальной массовой иммунизации в национальные календари прививок. В 3 из 4 стран-партнеров не введена вакцинация против Hib-инфекции даже в раздел прививок по эпидемическим показаниям. Поэтому на первом этапе следует признать, что рекомендации по массовой вакцинации против Hib-инфекции могут быть сформулированы как на национальном (федеральном) уровнях, так и на региональном – в зависимости от конкретной эпидемической обстановки в регионе.

Вместе с тем, учитывая возрастную структуру заболевших, а также принимая во внимание международный опыт соседей стран-партнеров, следует признать следующие 2 факта:

- вакцинация детей только групп риска (например, детей в закрытых коллективах) не окажет существенного влияния на коллективный иммунитет и носительство *Haemophilus influenzae* типа b в популяции;
- наиболее эффективной будет первичная вакцинация детей на первом году жизни, одновременно с введением АКДС, и ревакцинация в возрасте 18 мес.

◆ Анализ эффективности скрининга на выявление HBsAg среди беременных показал, что начало вакцинации против гепатита В при рождении – насущная необходимость, которая позволит предотвратить до 8 000 случаев высокого риска инфицирования ВГВ новорождённых только в Российской Федерации.

◆ Чрезвычайно важен вопрос, на какой платформе следует осуществлять внедрение комбинированных вакцин для детей – на платформе цельноклеточной АКДС (АКцДС) или бесклеточной АКДС (АКАДС)?

На основании прямых сравнительных данных по реактогенности АКДС-вакцин, применяемых в России, следует признать, что перспективным является внедрение комбинированных вакцин на основе АКАДС. Вероятно, этот про-

Таблица 10. Национальный календарь прививок Республики Беларусь (В.А. Матвеев, 2006)

Сроки вакцинации	Наименование вакцины
1 день (24 часа)	ВГВ-1
3–4 день	БЦЖ (БЦЖ-М)
1 мес	ВГВ-2
3 мес	АКДС-1, ИПВ-1 (ОПВ-1)
4 мес	АКДС-2, ИПВ-2 (ОПВ-2)
5 мес	АКДС-3, ОПВ-3, ВГВ-3
12 мес	Тривакцина (или ЖВК, ЖПВ, вакцина против краснухи)
18 мес	АКДС-4, ОПВ-4
24 мес	ОПВ-5
6 лет	АДС, тривакцина (или ЖВК, ЖПВ, вакцина против краснухи)
7 лет	ОПВ-6, БЦЖ (БЦЖ-М)
11 лет	АД-М
13 лет	ВГВ (не получившие полный курс вакцинации на 1 году жизни)
16 лет и каждые последующие 10 лет до 66 лет включительно	АДС-М (АД-М, АС)

цесс может быть постепенным и/или постадийным, с учётом разницы в стоимости цельноклеточной и бесклеточной вакцин, но неизбежным, с точки зрения сохранения доверия к программам иммунизации со стороны родителей и общества. Кроме того, введение дополнительной бустер-дозы АКДС в возрасте 5 лет предполагает использование вакцин на основе бесклеточного коклюшного компонента.

Основные положения

Для реализации национальных календарей стран-партнёров желательными являются комбинированные вакцины:

- ♦ АКДС-ИПВ-Геп В/–Hib для первичной вакцинации в возрасте 3 и 6 мес (первая и третья дозы первичного комплекса в регионах с высокой заболеваемостью Hib-инфекцией), вторая прививка – без гепатита В – моно-вакцины Hib или АКДС-ИПВ/–Hib.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marshall G.S., Happe L.E., Russell A. Coverage rates among children receiving combination versus component vaccines in a state medicaid program. — Proc 40th Natl. Immune. Conf. — Atlanta, 2006.
2. Koslap-Petraco M., Iftikhar O. Combination vaccines – how they helped improve immunization rates in health centers in suffolk county, Ny. — Proc 40th Natl. Immune. Conf. — Atlanta, 2006.
3. Andru F.E. Development and clinical application of new polyvalent combined paediatric vaccines // Vaccine. — 1999. — V. 17, № 13–14. — P. 1620–1627
4. Zimmerman R.K., Wolfe R.M., Fox D.E. et al. Vaccine criticism on the world wide web. — Proc 40th Natl. Immune. Conf. — Atlanta, 2006.
5. Shakhguel'dyan I.V., et al. Hepatitis B vaccination in Russia – results and perspectives. Proc 12th international symp on viral hepatitis and liver disease. — Paris, 2006.
6. Исаева Н.В., Фельдблюм И.В., Кожевникова Ю.А. Частота конъюгационных желтух у новорождённых детей, вакцинированных и не привитых против гепатита В. // VI Всероссийская научно-практическая конференция «Вирусные гепатиты проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». — Москва, 2005. — с.123.
7. The safety profile of the hepatitis B vaccine. Viral hepatitis prevention board meeting report // Viral hepatitis. — 2003. — V. 12, № 1. — P. 1–14
8. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. — Proc R Soc Lond B Biol Sci. — 1993. — V. 253. — P. 197–201

Таблица 11. Национальный календарь прививок Украины (И. Лапчинская, 2006)

Возраст	Профилактические прививки			
	Обязательно			Можно совмещать
3 мес	АКДС, АКадС	ИПВ	Hib	Гепатит В
4 мес	АКДС, АКадС	ИПВ	Hib	Гепатит В
5 мес	АКДС, АКадС	ОПВ	Hib	Гепатит В
12 мес	Тривакцина (корь, паротит, краснуха)			
18 мес	АКадС	ОПВ	Hib	Гепатит В
6 лет	Тривакцина (корь, паротит, краснуха)			

инфекцией), вторая прививка – без гепатита В – моно-вакцины Hib или АКДС-ИПВ/–Hib.

- ♦ АКДС-ИПВ-Геп В для первичной вакцинации в возрасте 3 и 6 мес (первая и третья дозы первичного комплекса в регионах с низкой заболеваемостью Hib-инфекцией), вторая доза – АКДС-ИПВ.

- ♦ АКДС-ИПВ /–Hib для первичной вакцинации в возрасте 3, 4, 5 и 6 мес и ревакцинации в 18 мес (первичный комплекс и первая ревакцинирующая доза в регионах с высокой заболеваемостью Hib-инфекцией), иммунизация против гепатита В – моновакцина.

- ♦ АКДС-ИПВ для первичной вакцинации в возрасте 3, 4, 5 и 6 мес и ревакцинации в 18 мес (первичный комплекс и первая ревакцинирующая доза в регионах с низкой заболеваемостью Hib-инфекцией).

9. Wiersma S. Global epidemiology and prevention of hepatitis B. Strengthening immunisation systems and introduction of hepatitis B vaccine in Central and Eastern Europe and the Newly Independent States. — 3rd meeting CDC – UNICEF – VHPB – WHO MEETING REPORT KIEV. — 2004.
10. Wiersma S. Who recommendations and guidelines for the prevention of perinatal hepatitis B and use of hepatitis B vaccines. Prevention and control of perinatal hepatitis B virus (HBV) transmission in the WHO European Region. — CDC – UNICEF – VHPB. — Who meeting report Istanbul, 2006.
11. Luman E.T., Stokley S., Daniels D., Kleven's R.M. Vaccination visits in early childhood: just one more visit to be fully vaccinated // Am J. Prev. Med. — 2001. — №. 20 (suppl 4). — P. 32–40.
12. Jiles R.B., Daniels D., Hussain R.Y., McCauley M.M., Chu S.Y. Undervaccination with hepatitis B vaccine: missed opportunities or choice? // Am J. Prev. Med. — 2001. — №. 20, (suppl 4). — P. 75–83.
13. Chongsrisawat V. Are immunogenicity and protective efficacy of hepatitis B vaccine related to different administration schedules? Prevention and control of perinatal hepatitis B virus (HBV) transmission in the WHO European Region CDC. — UNICEF. — VHPB. — Who meeting report Istanbul. 2006.
14. Report of committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics. — The Academy, Elk Grove Village, Illinois, 1991. — P. 238–255.
15. Lau Yu-Lung., Tam Alfred Y.C., Tsoi K.W. et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine // J. of Ped. — 1992. — V. 121, №. 6. — P. 962–965.

16. Hessel L., West DJ Antibody responses to recombinant hepatitis B vaccines // *Vaccine*. — 2002. — V. 20. — P. 2164–2165
17. Papaevangelou G. Hepatitis B immunization programme: lessons learnt in Greece // *Vaccine*. — 1998. — V. 16, Suppl. 1. — S45–S47
18. Bhav S., Bhise S., Chavan SC, et al. Hepatitis B vaccination in premature and low birth weight (lbw) babies // *Indian pediatr.* — 2002. — V. 39, № 7. — P. 625–631
19. Ballesteros-Trujillo A, Vargas-Origel A, Alvarez-Munoz T, Aldana-Valenzuela C Response to hepatitis B vaccine in preterm infants: four dose schedule // *Am J Perinatol.* — 2001. — V. 18, № 7. — P. 379–85
20. Озерецковский Н.А., Таточенко В.К. Персональные коммуникации. — 2005
21. Andru F.E. Effectiveness of newborn hepatitis B vaccination programmes in achieving a reduction of chronic carriage – timing of the birth dose – Administration of hbv: a review. – CDC – UNICEF – VHPB – Who meeting report istanbul. — 2006.
22. Duval B., Deceuninck G. Seroprotection rates after late doses of hepatitis B vaccine // *Pediatrics*. — 2002. — V. 109. — P. 350–351
23. Wistrom J., Ahlm C., Lundberg S., Settergren S., Tarnvik A Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose // *Vaccine*. — 1999. — V. 23 № 17. — P. 2162–5
24. Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals // *Pediatrics*. — 1999. — 103. — P. 1243–1247
25. Jilg W. Immune memory after hepatitis B vaccination Hepatitis B vaccine: long-term efficacy, booster policy, and impact of HBV mutants on hepatitis B vaccination programmes CDC. – UNICEF. – VHPB. — Who meeting report sevilla. — 2004
26. Coursaget P, Relyveld E, Brizard A, et al. Simultaneous injection of hepatitis B vaccine with bcg and killed poliovirus vaccine // *Vaccine*. — 1992. — V. 10(5). — P. 319–321
27. Tatchenko V.K.. New schedule of vaccine prophylaxis in Russia // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* — 2002. — № 4. — P. 112–116.
28. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis b virus transmission in the United States // *Vaccine*. — 1998. — 16 Suppl. — S48–51.
29. Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И. и соавт. Современное состояние проблемы Hib – инфекции в Беларуси, Казахстане, России и Украине. Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006. — Т. 5, № 2. — P. 6–11
30. Feikin D.R., Nelson C.B., Watt J.P., et al. Rapid assessment tool for haemophilus influenzae type B disease in developing countries // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — V. 10, № 7. — P. 1270–1276
30. Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь-сентябрь 2006 г. // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2006. — Т. 10, № 163. — С. 53–54
31. Намазова Л.С., Геворкян А.К., Галеева Е.А. Является ли коклюш проблемой для российской педиатрии, и можем ли мы его победить? // *Педиатрическая фарм.* 2006. — Т. 3, № 4. — С. 6–9
32. Hallander H.O., Reisenstein E, Renemar B., et al. Comparison of nasopharyngeal aspirates with swabs for culture of bordetella pertussis // *J Clin Microbiol.* — 1993. — V. 31. — P. 50–52
34. Pertussis vaccines – who position paper // *Weekly epidemiological record*. — 2005. — V. 80, № 4. — P. 31–39.
35. Gzyl A, Augustynowicz E, van Loo I, Slusarczyk J. Temporal nucleotide changes in pertactin and pertussis toxin genes in bordetella pertussis strains isolated from clinical cases in Poland // *Vaccine*. — 2001. — V.12;20(3–4): P. 299–303
36. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Andersen PH, The impact of pre-school booster vaccination of 4–6-year-old children on pertussis in 0–1-year-old children // *Vaccine*. — 2006. — V. 24, № 9. — P. 1401–1407
37. Таточенко В.К., Намазова Л.С., Харит С.М., и соавт. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования // *Вопр. совр.пед.* — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 17–21
36. Приказ МЗ РФ № 229 от 27.06.2001 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям»
- 39 Soto N.E., Lutwick L.I. Poliovirus immunizations. what goes around, comes around // *Infect Dis Clin North Am.* — 1999. — V. 13(1). — P. 265–278.

Информация Союза педиатров России

Уважаемые читатели!

Союз педиатров России и редакция журнала «Педиатрическая фармакология»* приглашают молодых учёных принять участие в конкурсе научных работ.

Статьи молодых учёных, опубликованные в журнале «Педиатрическая фармакология» в 2007 г. будут оцениваться в 3 категориях: «Клиническое исследование», «Фармакоэкономика» и «Обзор литературы».

Победители в каждой из категорий будут награждены денежными премиями по 30 000 рублей каждая.

Кроме того, предусмотрены дополнительные поощрительные призы.

Церемония награждения будет проходить на XI Съезде Союза педиатров России в феврале 2008 г.

Условия конкурса:

- на конкурс представляются неопубликованные, завершённые, самостоятельно выполненные научные статьи и обзоры литературы по актуальным проблемам фармакотерапии в педиатрии;
- работа подписывается одним автором;
- возраст участников конкурса не должен превышать 35 лет на момент подачи работ на конкурс;
- конкурсная комиссия рассматривает статьи, опубликованные в журнале «Педиатрическая фармакология» в 2007 г.

Порядок представления и рассмотрения работ

Статьи, оформленные по требованиям журнала, следует направлять в адрес редакции до 01.11.2007 г. с пометкой «Конкурс». Предпочтительнее высылать статьи по электронной почте.

Все присланные работы проходят рецензирование учёными и специалистами по соответствующей проблематике.

Конкурсная комиссия, состоящая из авторитетных специалистов, под председательством главного редактора журнала «Педиатрическая фармакология» принимает решение по каждой работе путём открытого голосования.

Победители конкурса будут объявлены в декабре 2007 г. в журнале «Педиатрическая фармакология».

Адрес редакции:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
Тел. (495) 132-72-04
E-mail: pedpharm@nczd.ru

Задать вопросы и получить комментарии можно по электронной почте: pedpharm@nczd.ru

Союз педиатров России
Редакция журнала
«Педиатрическая фармакология»

* Обращаем Ваше внимание, что с 2007 г. журнал «Педиатрическая фармакология» включен в перечень Ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Г.Н. Бондарь, В.Н. Лучанинова

Владивостокский государственный медицинский университет

Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ АМБУЛАТОРНЫХ КАРТ 781 РЕБЁНКА В ВОЗРАСТЕ ДО 14 ЛЕТ С СИМПТОМАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПЕРИОД 1999–2002 ГГ. АНАЛИЗИРОВАЛОСЬ ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО НАЗНАЧЕНИЙ, ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, РЕЖИМ ИХ ДОЗИРОВАНИЯ, ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ И СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ, УКАЗАННЫЕ В АМБУЛАТОРНОЙ КАРТЕ. ВЫЯВЛЕНО, ЧТО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕОСЛОЖНЁННЫХ ОРИ И БРОНХИТАХ НАЗНАЧАЛОСЬ В 65–86% СЛУЧАЕВ. САМЫМ ИСПОЛЪЗУЕМЫМ ПРЕПАРАТОМ БЫЛ КО-ТРИМОКСАЗОЛ, СЛЕДУЮЩИМ ПО ЧАСТОТЕ НАЗНАЧЕНИЯ – АМОКСИЦИЛЛИН И МИДЕКАМИЦИН. ЛЕЧЕНИЕ НЕОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ПРОВОДИЛОСЬ 17 АНТИБИОТИКАМИ: В 42% – ПРЕПАРАТАМИ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА, В 18,7% – ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ РАЗНЫХ ПОКОЛЕНИЙ И В 22% – МАКРОЛИДАМИ. ПОЛУЧЕННЫЕ ДАННЫЕ ГОВОРЯТ О НЕОБОСНОВАННОМ НАЗНАЧЕНИИ АНТИБИОТИКОВ ПРИ НЕОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМАХ ОРИ И НЕСОБЛЮДЕНИИ СУЩЕСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДЕТИ

19

Контактная информация:

Бондарь Галина Николаевна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии № 2
Владивостокского государственного
медицинского университета
Адрес: 690950, Владивосток,
проспект Острякова, д. 2,
тел.: (4232) 45-81-64
Статья поступила: 01.02.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются самой распространённой патологией детского возраста. Несмотря на значительный прогресс в развитии клинической фармакологии, вопросы обоснованности назначения лекарственных средств при ОРИ продолжают сохранять свою актуальность [1–3]. Это связано с отсутствием согласованных протоколов лечения, преувеличением роли медикаментозной терапии в лечении ОРИ, с изменением чувствительности возбудителей к антибактериальным средствам. Всё это является причиной полипрагмазии в педиатрии, необоснованного назначения антибактериальных препаратов при острых респираторно-вирусных инфекциях (ОРВИ). И это, несмотря на полученные убедительные доказательства отсутствия эффекта антибиотиков как на продолжительность течения ОРВИ, так и в отношении профилактики бактериальных осложнений [3–5]. Целью нашего исследования явилось определение реальной эффективности назначения антибактериальных препаратов в лечении ОРИ у детей участковыми педиатрами Владивостока.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для получения объективных данных о практике применения антибактериальных средств, при лечении заболеваний дыхательных путей в амбулаторных условиях и оценки рациональности применяемых режимов терапии с точки

G.N. Bondar', V.N. Luchaninova

Vladivostok State Medical University

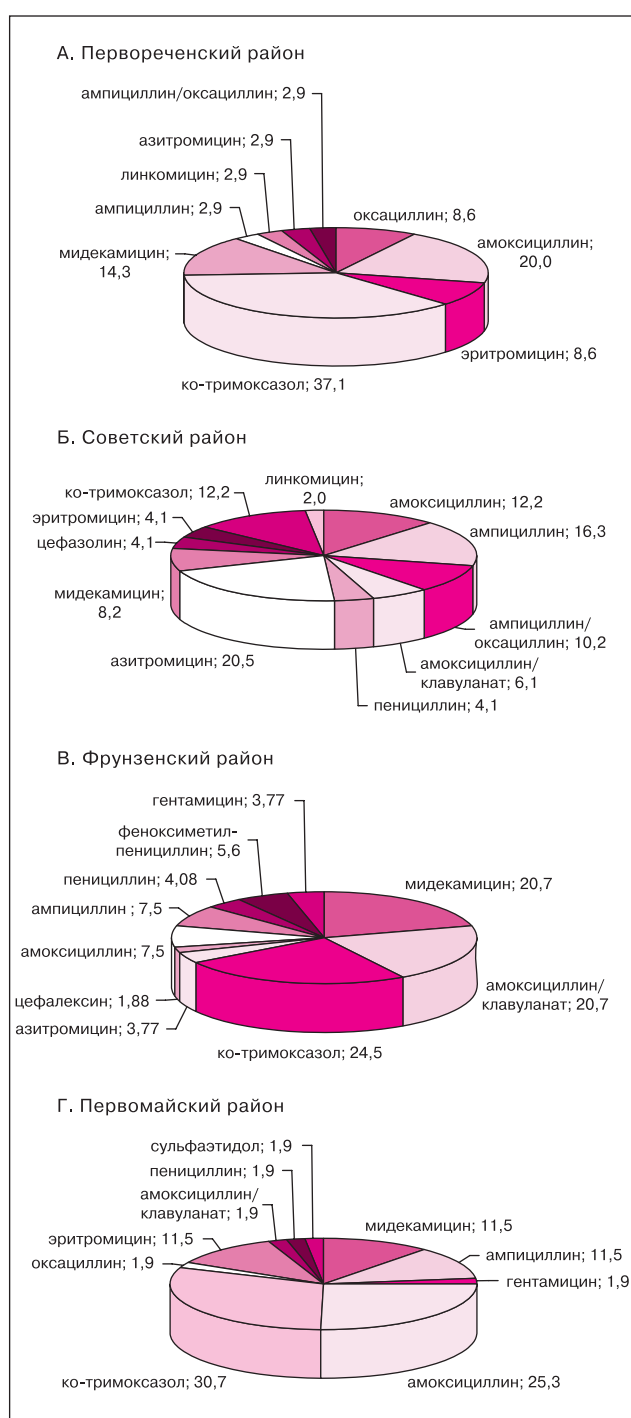
Application of antibacterial medications among children, suffering from acute respiratory diseases in dispensary practices of Vladivostok

THE ARTICLE DEALS WITH THE FINDINGS OF THE EXPERT APPRAISAL OF THE PATIENT MEDICAL RECORDS OF 781 CHILDREN UNDER 14 YEARS OLD WITH SYMPTOMS OF THE RESPIRATORY DISEASES BETWEEN 1999–2002. THE AUTHORS ANALYZED THE GENERAL NUMBER OF PRESCRIPTIONS, GROUPS OF MEDICATIONS, REGIME OF THEIR DOSAGE, INJECTION AND TREATMENT TERMS INDICATED IN PATIENT MEDICAL RECORDS. THEY HAVE DISCOVERED THAT THE ANTIBACTERIAL TREATMENT FOR THE NON-AGGRAVATED ACUTE RESPIRATORY DISEASES AND BRONCHITIS WAS NOT PRESCRIBED IN 65–86% OF CASES. THE MOST WIDELY USED MEDICATION WAS CO-TRIMOXAZOLE FOLLOWED BY AMOXICILLIN AND MIDECAMYCIN. THE TREATMENT FOR THE NON-AGGRAVATED OF THE ACUTE PNEUMONIA AMONG CHILDREN WAS PERFORMED BY 17 ANTIBIOTICS: IN 42% CASES THERE WERE PENICILLIN MEDICATIONS, IN 18.7% CASES CEPHALOSPORINS OF DIFFERENT GENERATIONS AND IN 22% CASES MACROLIDES. THE OBTAINED DATA STATE THAT THERE WAS AN UNJUSTIFIED PRESCRIPTION OF ANTIBIOTICS FOR THE NON-AGGRAVATED FORMS OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES AND NON-OBSERVANCE OF THE EXISTING RECOMMENDATIONS FOR THE RESPIRATORY DISEASE TREATMENT AMONG CHILDREN.
KEY WORDS: ANTIBACTERIAL MEDICATIONS, ACUTE RESPIRATORY DISEASES, CHILDREN.

Таблица. Неосложнённые формы острых респираторных инфекций у детей

Диагноз	Число детей (%)
Острая респираторная вирусная инфекция	285 (58,9)
Острый ринофарингит	105 (21,7)
Острый фарингит	23 (4,75)
Острый ларингит	7 (1,45)
Острый ларинготрахеит	42 (8,7)
Аденовирусная инфекция	14 (2,9)
Катаральная ангина	8 (1,6)
Всего	484 (100)

Рис. 1. Антибактериальные препараты, назначаемые в поликлиниках Владивостока при острых респираторных инфекциях, %



зрения существующих стандартов, был проведён фармакоэпидемиологический анализ. Предметом исследования фармакоэпидемиологического анализа служили результаты наблюдений повседневного клинического обслуживания больных. Проведена экспертная оценка амбулаторных карт 781 ребёнка в возрасте до 14 лет с симптомами воспалительного заболевания дыхательных путей в период 1999–2002 гг. наблюдавшихся в четырёх районных поликлиниках Владивостока. Анализировалось общее число назначений лекарственных средств (ЛС), группы ЛС, режим их дозирования, путь введения и сроки лечения, указанные в амбулаторной карте. К неосложнённым формам ОРИ относили случаи заболевания, при которых устанавливался диагноз ОРВИ, аденовирусной инфекции, острого ринита, фарингита, ларингита, трахеита и др. (табл.). К осложнённым ОРИ относили: отит, бронхит, пневмонию [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Неосложнённые формы ОРИ составили 62% (484 из 781 случая) (табл.). Среди осложнённых форм у 195 детей диагностирован острый бронхит (простой или обструктивный) и у 102 пациентов установлен диагноз острой пневмонии. У 9 детей ОРИ сопровождалась развитием острого среднего отита. Известно, что только бактериальные фарингиты стрептококковой и пневмококковой этиологии могут осложняться отитами [2, 3]. Необходимо отметить, что ретроспективный анализ медицинской документации не всегда позволяет верифицировать диагноз, однако это не входило в задачи исследования.

Теория о целесообразности профилактического применения антибиотиков при вирусных инфекциях сформировалась на заре антибиотической эры и необычайно прочно укоренилась в психологии как пациентов, так и некоторых врачей. Зачастую оказывается легче необоснованно назначить антибиотик, чем подвергать риску свою репутацию, пытаясь переубедить родителей пациента в нецелесообразности такого назначения. Хотя, как известно, антибактериальные препараты не эффективны при вирусной этиологии заболеваний [2, 5, 6]. В то же время, их необоснованное назначение при вирусных инфекциях является одним из ведущих факторов формирования антибиотикорезистентности, дисбиоза и патологической микробной колонизации (в том числе, слизистых оболочек респираторного тракта), способствующих развитию суперинфекции и хронизации имеющихся. И несмотря на эти неоспоримые факты, установлено, что антибактериальное лечение неосложнённых ОРИ в детских поликлиниках Владивостока назначалось в 65–78% случаев. Причём частота применения антибиотиков была примерно одинакова у детей различных возрастных групп. Из данных, представленных на рис. 1, видно, что в трёх районах города самым используемым препаратом был ко-тримоксазол. Однако, есть многочисленные сообщения о том, что ко-тримоксазол и другие сульфаниламидные препараты не обладают реальной активностью в отношении основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей [6, 7]. Следующими по частоте назначения были препараты пенициллинового ряда – амоксциллин, амоксциллин/клавуланат и ампициллин (которые соответственно в 23 и 78% случаев назначались парентерально). Частота назначения макролидов, являющихся альтернативной пенициллинам при амбулаторном лечении инфекций верхних дыхательных путей, составляла от 23 до 32,8% (наибольший процент применения отмечен в поликлиниках Советского района Владивостока). При этом широко применялись мидекамицин и азит-

ромицин, и в одном из районов города достаточно часто (в 11,5% случаев) назначался эритромицин. Средняя продолжительность курса лечения составила 5–7 дней. У части больных отсутствовали записи о повторном приеме и дате отмены препаратов.

Результаты фармакоэпидемиологического исследования показали, что тактика амбулаторного лечения инфекций верхних дыхательных путей в поликлиниках существенно отличалась от существующих российских и международных стандартов [2, 4].

Тем не менее, есть ситуации, в которых применение антибиотиков целесообразно и необходимо: они не только приносят пациенту облегчение, но в ряде случаев и сохраняют ему жизнь.

На сегодняшний день известно, что показанием для назначения антибактериальных препаратов являются инфекции дыхательных путей бактериальной природы. Основными критериями выбора антибактериальных препаратов для эмпирической терапии дыхательных путей являются: – активность препарата в отношении наиболее частых

Рис. 2. Применение антибактериальных препаратов при острых бронхитах в поликлиниках Владивостока, %

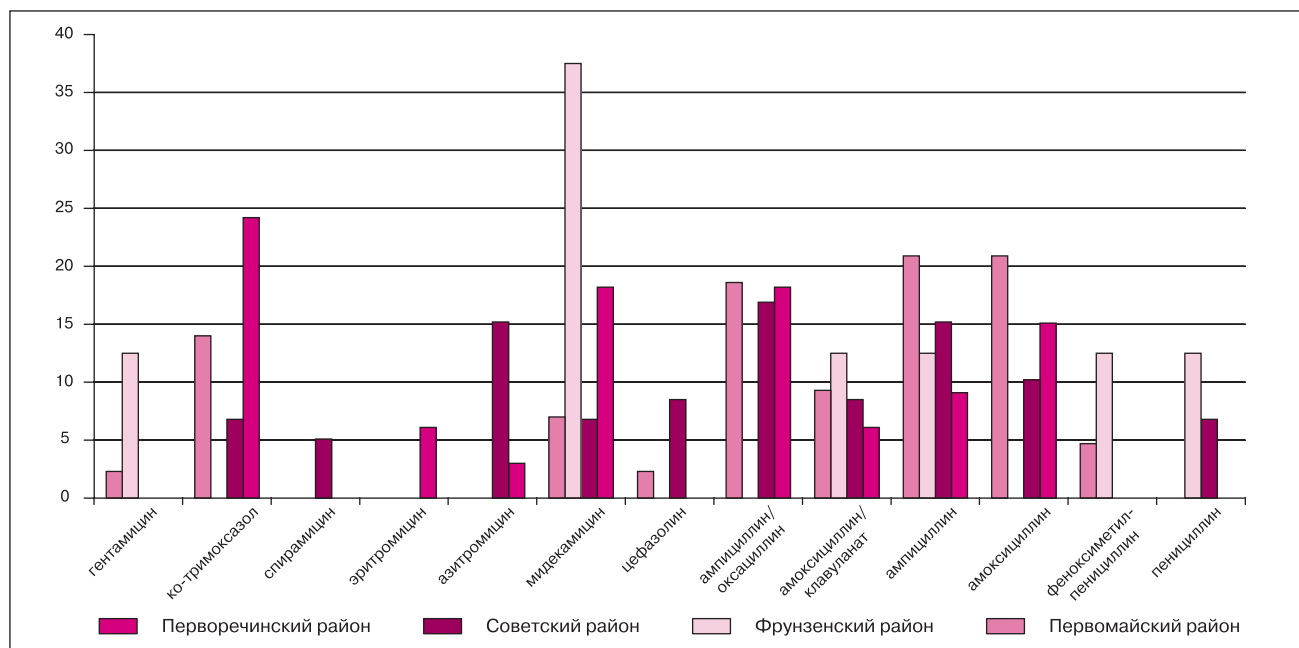
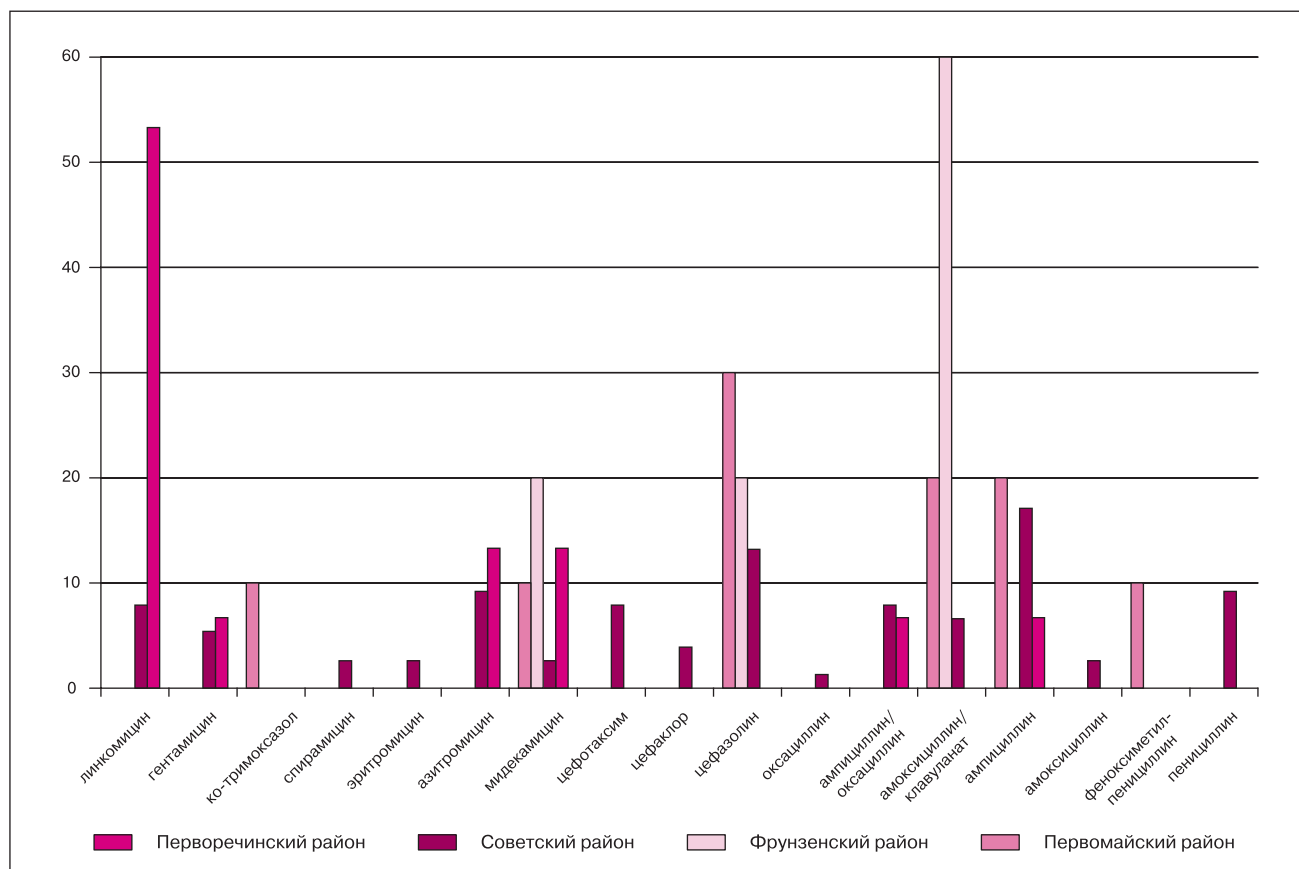


Рис. 3. Применение антибактериальных препаратов при пневмонии в поликлиниках Владивостока, %



возбудителей инфекций (это зависит от возраста и времени возникновения инфекции); способность проникать в секрет и создавать высокую концентрацию в очаге воспаления; хорошая переносимость; удобство применения; и минимальная индукция резистентности [1, 2, 5, 6]. К сожалению, решить вопрос о природе инфекции на приёме в поликлинике очень трудно, так как не существует надежных, простых и дешёвых методов, позволяющих быстро выявить её истинного возбудителя у конкретного больного. Более того, даже в специальных исследованиях – с применением всего арсенала современных средств диагностики, – идентифицировать причину болезни удается не более, чем в 50 – 60% случаев.

Врачу же в первые часы необходимо решать вопрос, какой антибиотик необходимо назначить больному, чтобы он оказался максимально эффективным. Использование антибактериальных препаратов при бронхитах следует считать оправданным в тех случаях, когда врач подозревает хламидийную или микоплазменную этиологию заболевания. При этом обоснованным следует считать назначение лишь тех препаратов, которые эффективны в отношении атипичной флоры, то есть макролидов.

Изучение тактики применения препаратов при бронхите на поликлиническом участке показало высокую частоту их применения, которая составила 86%. Структура антибактериальных ЛС, назначаемых при бронхитах и неосложнённых ОРВИ идентична (рис. 2). Самым востребованным антибиотиком был мидекамицин (в поликлиниках Фрунзенского района его получал каждый третий пациент), и хотя обязательным условием при приёме этого препарата является назначение его за час до еды, письменных указаний не было ни у одного нашего пациента. Затем по частоте применения были антибиотики пенициллинового ряда – ампициллин, ампициллин/оксациллин, амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Ко-тримоксазол в поликлиниках двух районов города занимал первое и третье места. Широкое применение макролидов (особенно у детей раннего возраста, когда «атипичная» этиология маловероятна), выбор препаратов пенициллинового ряда как стартового для лечения бронхита у детей различных возрастных групп; а также необоснованное применение ко-тримоксазола свидетельствует о существенных отличиях реальной практики лечения инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях от существующих стандартов [2, 4, 6].

Были проанализированы 102 случая назначения антибактериальных препаратов при острых неосложнённых пневмониях (рис. 3). Антибактериальное лечение пневмоний проводилось 17 антибиотиками; в 42% использовались препараты пенициллинового ряда (их назначение оправ-

дано с позиции существующих стандартов лечения внебольничных неосложнённых пневмоний); в 18,7% – цефалоспорины разных поколений (в 93% случаев в амбулаторной карте не указывалось обоснование назначения того или иного препарата); в 22% – эмпирически назначались макролиды (чаще мидекамицин). В одном из районов города (Первореченском) каждому второму больному ребёнку назначался линкомицин парентерально (в большинстве случаев в амбулаторных картах не было указаний на отягощённый аллергологический лекарственный анамнез).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр применяемых антибактериальных препаратов был различен, в зависимости от района города и даже от участков в одной поликлинике. Объединяло их **необоснованное назначение антибиотиков при неосложнённых формах ОРВИ (в 65 – 78% случаев)**. Изучение структуры назначаемых антибактериальных препаратов показало, что в целом участковые педиатры чаще всего используют ко-тримоксазол (до 37%) и антибиотики пенициллинового ряда (в последнее время увеличилась доля защищённых пенициллинов). Далее по частоте назначения стоят макролиды (чаще мидекамицин). Использование препаратов пенициллинового ряда и, в первую очередь, амоксициллина, соответствует рекомендациям Союза педиатров России и Российского Респираторного Общества и во Владивостоке этот препарат широко применяется, но эти рекомендации не относятся к лечению неосложнённых форм ОРВИ [2, 4, 6]. Массовое же применение макролидов, особенно у детей раннего возраста, можно считать нецелесообразным, так как повышение роли атипичной бактериальной флоры происходит чаще в дошкольном и школьном возрастных периодах. Широкое назначение ко-тримоксазола не может считаться рациональным, так как сульфаниламидные препараты не обладают реальной активностью в отношении основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. Кроме того, по данным В.В. Иващук (2003), штаммы β -гемолитического стрептококка группы А, встречающиеся во Владивостоке, не чувствительны к сульфаниламидам, в то время как у 40% детей с ОРВИ этот микробный агент был причиной заболевания, что было подчёркнуто на XVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания [8, 9]. Поэтому при назначении антибактериальных препаратов участковый педиатр должен руководствоваться современными данными о чувствительности наиболее частых возбудителей инфекций к антибактериальным препаратам, циркулирующих в регионе. Эти результаты должны учитываться при составлении протоколов лечения острых респираторных заболеваний у детей на региональном уровне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолёгочных заболеваний в России // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 83–88.
2. Клинические рекомендации. Педиатрия // Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 272 с.
3. Таточенко В.К., Федоров А.М., Ефимова А.А., Бакрадзе М.Д., Зубович А.И. О тактике антибактериальной терапии ОРЗ у детей на поликлиническом этапе // Вопр. соврем. педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 11–14.
4. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребёнка, 2002. — 70 с.
5. Практическая пульмонология детского возраста // Под ред. В.К. Таточенко. — М., 2006. — 254 с.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук. для практикующих врачей // Под общ. Ред. А.Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2004. — 874 с.
7. Козлова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Галкина Е.В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2005. — № 3. — С. 9–11.
8. Иващук В.В. Особенности стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей у детей: Автореф. дис. ... канд. мед наук. — Владивосток, 2003. — 25 с.
9. Бондарь Г.Н. неопубликованные данные. 2006.

Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий, Г.П. Иванова, О.А. Аксенов, М.В. Иванова, В.В. Карасев, Н.Ф. Пульман, А.А. Вильниц, Е.А. Мурина, Е.Ю. Горелик

НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург

Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей

В ОРИГИНАЛЬНОЙ СТАТЬЕ ОПИСАН НОВЫЙ ПОДХОД К ЭКСТРЕННОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНОЙ ТАКТИКИ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У 403 ПАЦИЕНТОВ, ОБРАТИВШИХСЯ В СТАЦИОНАР ЗА ПОМОЩЬЮ ПОСЛЕ УКУСА КЛЕЩА. ОПРЕДЕЛЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕРОПРОФИЛАКТИКИ У 361 РЕБЁНКА. РАЗРАБОТАНА ТАКТИКА ЭКСТРЕННОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ С ПОМОЩЬЮ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА АНАФЕРОН ДЕТСКИЙ, И ДОКАЗАНА ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У 82 ДЕТЕЙ. ОБОСНОВАНЫ ПРЕИМУЩЕСТВА ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕД СЕРОПРОФИЛАКТИКОЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ, ДЕТИ, ПРОФИЛАКТИКА, КЛЕЩ, АНАФЕРОН

Контактная информация:

Скрипченко Наталья Викторовна
доктор медицинских наук,
профессор, заместитель директора
НИИ детских инфекций Росздрава
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 9,
тел. (812) 234-10-38
Статья поступила: 06.11.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

Среди природно-очаговых заболеваний особое место занимает клещевой энцефалит (КЭ), отличающийся разнообразием клинических проявлений, нередкой хронизацией заболевания (до 20%) и возможностью летальных исходов (1,4–9%), частота которых зависит как от дозы попавшего в организм вируса и его серотипа, характера иммунного ответа макроорганизма, адекватности лечения, так и от эффективности экстренной профилактики. В настоящее время общепризнано, что основой борьбы с клещевым энцефалитом является вакцинопрофилактика. Однако, учитывая, что в разных регионах страны уровень заболеваемости различный (от 1,5 на 100 тыс населения в Санкт-Петербурге до 39 на 100 тыс населения в Томской области), то и настороженность в отношении клещевого энцефалита населения и процент охвата прививками населения значительно колеблется в зависимости от эндемичности региона [3, 7, 15]. В то же время, вне зависимости от распространённости клещевого энцефалита, неизбежным остается постулат о необходимости проведения экстренной профилактики, осуществляемой после укуса клеща. В России в течение нескольких десятков лет для этой цели применяется пассивная иммунизация гомологичным противоклещевым иммуноглобулином [3, 8]. Противоклещевой иммуноглобулин отечественного производства представляет собой фракцию белка, выделенную из сыворотки или плазмы иммунизированных доноров, которая содержит антитела к вирусу клещевого энцефалита в титре 1/80–1/160. Введение препарата рекомендуется не привитым детям и взрослым в течение 72 ч после присасывания клеща в дозе 0,1 мл на кг массы тела внутримышечно (максимально – 8,0 мл). Австрийский противоклещевой иммуноглобулин (ФСМЕ-БУЛИН), содержащий антитела к вирусу КЭ в дозе 1/640, назначается в дозе 0,05 мл на кг массы тела – до посещения леса, в дозе 0,1 мл на кг массы тела в течение 48 ч после укуса клеща и в дозе 0,2 мл на кг массы тела в течение 96 ч после укуса клеща [3, 5, 14].

23

Skipchenko N.V., Morgatskiy N.V., Ivanova G.P.,
Aksenov O.A., Ivanova M.V., Karasev V.V., Pulman N.F.,
Vilnits A.A., Murina E.A., Gorelik E.Y.

Research Institute of Childrens Infections Diseases,
Roszdrav, St.Petersburg

**Contemporary possibilities
of extra nonspecific prophylaxis
of tick-born encephalitis
in children**

THE PRESENT ARTICLE CONTAINS NEW ACCESS TO ENCEPHALITIS. RESULTS OF DIFFERENT TACTICS OF EXTRA NONSPECIFIC PROPHYLAXIS OF TICK-BORN USED IN 403 PATIENTS, WHO APPLIED TO HOSPITALS FOR HELP AFTER TICK BITE. EFFICACY OF SEROPROPHYLAXIS IN 361 CHILD MEASURED. TACTICS OF EXTRA CHEMOPROPHYLAXIS WITH THE HELP OF ANTIVIRAL PREPARATION ANAFERON INFANTILE WAS OFFERED AND ITS EFFICIENCY WAS PROVED IN 82 CHILDREN. ADVANTAGES OF PRACTICAL APPLIANCE OF CHEMOPROPHYLAXIS TO SEROIMMUNITY WERE VALIDATED.

KEY WORDS: TICK-BORN ENCEPHALITIS, CHILDREN, PROPHYLAXIS, TICK, ANAFERON

Однако применение противоклещевого иммуноглобулина в качестве профилактического средства имеет ряд отрицательных сторон:

- инвазивный (внутримышечный) путь введения;
- ограниченный срок применения: после присасывания клеща отечественный препарат должен быть введен в течение первых 72 ч, австрийский – 96 ч;
- введение препарата противопоказано пациентам с предшествующими аллергическими реакциями на введение белковых препаратов крови;
- возможность развития аллергических реакций;
- существует вероятность заражения прионовыми болезнями и вирусом гепатита С (серонегативные доноры);
- введение чужеродных антител может угнетать или пролонгировать синтез собственных антител;
- в связи с высокой молекулярной массой противоклещевой иммуноглобулин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и совсем не проникает внутрь клетки;
- при внутримышечном введении до 70% противоклещевого иммуноглобулина разрушается, в связи с чем в кровоток поступает недостаточное для эффективной нейтрализации антигена количество специфических антител [4, 9, 13, 17].

В настоящее время общепризнано, что препарат имеет высокую себестоимость и недостаточную эффективность [3, 5, 9, 11, 13]. По данным клиники нейроинфекций НИИ детских инфекций, за период 1995–2005 гг. среди детей, больных клещевым энцефалитом, в 15–22% случаев с профилактической целью вводился противоклещевой иммуноглобулин в первые 72 ч от укуса клеща [5, 6, 10, 12]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что, безусловно, тактика экстренной профилактики должна быть дифференцированной с учётом эндемичности региона. Вероятно, только в зоне с высокой заболеваемостью клещевым энцефалитом укус любого клеща следует рассматривать как укус клеща, потенциально инфицированного вирусом клещевого энцефалита, и этот факт является основанием для немедленного введения высоких доз гомологичного иммуноглобулина для нейтрализации вируса клещевого энцефалита [3, 8]. Тогда как в регионах с единичными случаями заболевания при укусе клеща серопротективную, бесспорно, целесообразно проводить после обследования клеща на инфицированность вирусом клещевого энцефалита. Ограниченность сроков введения противоклещевого иммуноглобулина (в течение 72 ч после присасывания клеща), доказательства ключевой роли интерферонов в обеспечении противовирусной защиты послужило основанием для разработки иных подходов к экстренной профилактике.

В последние годы в России в качестве средства профилактики клещевого энцефалита начали применять индукторы интерферонов [3, 5, 13, 17]. Так, в Санкт-Петербурге с 2002 г. по настоящее время среди взрослого населения (лицам старше 18 лет) в профилактических целях после укуса клеща применяют препарат йодантипирин, который обладает противовирусной, иммуностимулирующей и интерферонотропной активностью (является индуктором альфа и бета интерферонов), стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, снижает проницаемость мембран, тормозя проникновение вируса в клетку и его репродукцию [7]. Йодантипирин назначается после присасывания клеща по схеме в разовой дозе: 2 дня – по 300 мг, 2 дня – по 200 мг, 5 дней – по 100 мг 3 раза в сут. Препарат рекомендуется также к применению в течение всего периода пребывания в эндемичном очаге в дозе 200 мг 3 раза в сут. По материалам Территориального Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потреби-

телей и благополучия человека по Санкт-Петербургу, в 2004 г., на территории города заболеваемость клещевым энцефалитом среди лиц, получивших с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин составила 0,1%, а на фоне профилактики йодантипирином – также 0,1%, что свидетельствует о равнозначной эффективности этих способов экстренной профилактики у взрослых [4]. Однако, препарат йодантипирин не разрешен для применения в педиатрии, что определило актуальность поиска лекарственных средств, которые могут быть альтернативой серопротективной для предупреждения клещевого энцефалита у детей.

Целью данного исследования явилась отработка тактики экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей и оценка её эффективности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В 2003 году ввиду низкой эффективности серопротективной профилактики клещевого энцефалита у детей авторами предложена тактика химиопротективной профилактики путем применения препарата анаферон детский (производитель препарата ООО «НПФ Материа Медика Холдинг», Москва, регистрационный Номер 000372/-2001) [Патент № 2281784 от 20.08.06г «Способ предупреждения клещевого энцефалита у детей» Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Иванова Г.П. Приоритет № 200511576 от 20.04.05г.]. Выбор препарата обусловлен как особенностями патогенеза клещевого энцефалита (возможность длительной персистенции возбудителя в клетках, незавершенный фагоцитоз, цитопатическое действие вируса через апоптоз, угнетение функциональной активности Т лимфоцитов, интерфероновый дефицит, особенно альфа и гамма, позднее антителообразование, возможность развития аутоиммунных процессов, так и фармакологической активностью анаферона (обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, является смешанным индуктором Th1 и Th2 типа иммунного ответа с преобладанием индукции Th1, активирует функцию Т эффекторов и индуцирует образование эндогенных интерферонов α , β , и преимущественно, γ , усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов; повышает продукцию антиген-специфических антител, снижает концентрацию вируса в пораженных тканях). Анаферон детский – противовирусный препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к интерферону γ в сверхмалых дозах. Препарат, рекомендован для профилактики и лечения ОРВИ, рецидивирующего крупы. Преимуществом анаферона является то, что препарат не вызывает привыкания, не отмечено побочных эффектов, разрешен к использованию у детей с 6 мес.

Под наблюдением находилось 403 ребёнка в возрасте от 2 до 17 лет, обратившихся в НИИ детских инфекций и ДИБ № 3 по поводу укуса клеща. Во всех случаях при обращении в стационар по необходимости удаляли клеща и направляли его в городскую вирусологическую лабораторию для исследования на предмет инфицирования вирусом клещевого энцефалита и иксодовым клещевым боррелиозом. Препарат анаферон детский был назначен 82 детям, обратившимся по поводу укуса клеща (основная группа). Группу сравнения составил 321 пациент которым с профилактической целью был введен внутримышечно отечественный низкотитражный противоклещевой иммуноглобулин в общепринятых дозах.

Детям основной группы Анаферон назначался внутрь вне зависимости от приёма пищи в дозе: в возрасте до 11 лет по 1 табл. 3 раза в сут, а старше 12 лет – по 2 табл. 3 раза в день в течение 21 дня (инкубационный пе-

риод клещевого энцефалита). Подавляющему числу детей (61%) препарат был назначен на 2-е сут, 23% детей – на 3-и сут, в 8,5% случаев – в 1-е сут, в 7,3% – позже 4 сут, когда они обратились за помощью в стационар по поводу укуса клеща. У 8 из 82 детей основной группы в клеще методом ИФА был обнаружен антиген вируса клещевого энцефалита, который выявлялся и в крови ребёнка. При обследовании клещей, снятых с детей из группы сравнения, у 39 в клеще методом ИФА обнаружен вирус клещевого энцефалита с последующим определением его в крови.

Лабораторная диагностика детей, укушенных инфицированных клещом, основывалась на исследовании крови методами ИФА специфических иммуноглобулинов М и G класса и антигена вируса методом ПЦР, а также модифицированной реакцией связывания комплемента с использованием диагностикумов системы «Вектор-Бест» с выявлением, как антител, так и антигена. Исследование проводили при первом обращении, через 1, 3, 6 мес и 1 год после укуса клеща. Уровень системных интерферонов α и γ определяли при первичном обращении и через 1 мес. Клинико-лабораторное катамнестическое наблюдение за детьми проводили в течение 3-х лет на базе поликлинического отделения НИИ детских инфекций Росздрава.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря проведённому исследованию выявлено, что среди детей основной группы, никто не заболел клещевым энцефалитом (табл. 1). В то время как в группе сравнения клещевым энцефалитом заболело 6 (15,3%) детей. Представленные данные свидетельствуют о том, что, применяемый с профилактической целью анаферон детский, обладает выраженным протективным действием. Не исключено, что, поскольку от скорости включения системы интерферона в процесс противовирусной защиты организма зависят течение и исход заболевания, то отсроченная или сниженная продукция эндогенных интерферонов может способствовать развитию болезни. Применение анаферона в терапевтической дозе в течение инкубационного периода способствует непрерывной активации интерфероногенеза и элиминации вируса. Низкая защитная эффективность противоклещевого иммуноглобулина, вероятно, обусловлена недостаточным содержанием вводимых специфических антител.

В ходе исследования также установлено эффективное противовирусное действие анаферона в отношении вируса клещевого энцефалита (табл. 2).

Только у 1 пациента основной группы через месяц после укуса клеща был выявлен методом ПЦР антиген вируса клещевого энцефалита. Этому ребёнку было рекомендовано продолжить приём препарата в тех же дозах в течение ещё 4 нед. В дальнейшем при мониторинговом молекулярно-генетическом исследовании крови данного пациента вирус клещевого энцефалита не определялся. Обращало на себя внимание, что, несмотря на обнаружение у этого ребёнка антигена вируса, он не заболел клещевым энцефалитом. Переносимость препарата анаферон во всех случаях была хорошей, побочных эффектов не выявлено.

В то же время у детей, получивших противоклещевую иммуноглобулин с профилактической целью, антиген вируса клещевого энцефалита был выявлен у 44% детей при обследовании через месяц, у 10,1% – через 2 мес, у 5,1% – через 6 мес. Причём 6 детей заболели клещевым энцефалитом. У 3 была диагностирована лихорадочная форма заболевания, у 2 – менингеальная, у 1 – очаговая. Во всех случаях наблюдалось тяжёлое течение заболевания.

анаферон

детский

ИММУНОМОДУЛЯТОР С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ



Действующее вещество — антитела к γ -интерферону человека в сверхмалых дозах

применяется при гриппе
и других ОРВИ,
для профилактики
бактериальных осложнений
**у детей, в том числе
младшего возраста**



НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА
Материя Медика Холдинг
Лицензия № 42/224/2002

Россия, 127473, г. Москва, 3-ий Самотечный пер., дом 9.
Тел./факс: (495) 684-43-33.
E-mail: medicina@materiamedica.ru
www.anaferon.ru • www.materiamedica.ru

Таблица 1. Клиническая эффективность различных методов профилактической клещевого энцефалита

Тактика профилактики	Число детей, укушенных клещом		Число заболевших (n / %)
	Всего (n)	в том числе укушенных инфицированным клещом (n)	
Химиопрофилактика (анаферон)	82	8	0
Противоклещевой иммуноглобулин	321	39	6 / 15,3

Таблица 2. Влияние различных методов профилактики клещевого энцефалита на длительность вирусемии

Тактика профилактики	Антигенемия вируса клещевого энцефалита (ПЦР)		
	Через 1 мес (n / %)	Через 2 мес (n / %)	Через 6 мес (n / %)
Химиопрофилактика (анаферон), n=8	1 / 12,5	0	0
Противоклещевой иммуноглобулин, n=39	17 / 44	4 / 10,1	2 / 5,1

Таблица 3. Динамика интерферонотенеза при различной тактике профилактики клещевого энцефалита

Тактика профилактики	Интерферон α (МЕ/мл)		Интерферон γ (МЕ/мл)	
	До	После применения препарата	До	После применения препарата
Химиопрофилактика (анаферон), n=24	5,9 $\pm$ 0,07	5,5 $\pm$ 0,08	1,6 $\pm$ 0,05	30,6 $\pm$ 0,12
Противоклещевой иммуноглобулин n=26	8,8 $\pm$ 0,06	8,7 $\pm$ 0,07	2,0 $\pm$ 0,04	3,9 $\pm$ 0,05

При изучении интерферонотенеза у детей, укушенных клещом, до и через 1 мес после применения анаферона установлено достоверное возрастание концентрации интерферона γ в крови до 30,6 $\pm$ 0,12 МЕ/мл по сравнению с исходными значениями (1,6 $\pm$ 0,05 МЕ/мл). В то время как в группе сравнения после применения противоклещевого гаммаглобулина динамика интерферона не наблюдалась (табл. 3). Возможно, благодаря значительному повышению концентрации интерферона γ в крови на фоне применения анаферона, возрастает его профилактическая эффективность как за счёт непосредственного противовирусного действия интерферона, так и в связи с активацией различных иммунных реакций.

Выводы

◆ Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей свя-

заны с применением после укуса клеща противовирусного препарата индуктора интерферона анаферона детского, приём которого рекомендуется в терапевтических дозах в течение 21 дня инкубационного периода.

◆ Экстренная неспецифическая профилактика клещевого энцефалита с помощью препарата анаферон детский является эффективной, безопасной и отличается достоверной экономией финансовых средств, что определяет перспективы её практического использования.

◆ При организации мероприятий по профилактике клещевого энцефалита, особенно в регионах со sporadической заболеваемостью, следует отдавать предпочтение химиопрофилактике, что позволяет существенно упростить систему организации и проведения экстренной профилактики пострадавшим от укусов клещей, предотвратить риск осложнений, связанных с парентеральным введением донорского противоклещевого иммуноглобулина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // Вопросы вирусологии. 2005. — № 3. — С. 32–36.
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. — Новосибирск, 2001. — 359 с.
3. Исаева М.П., Леонова Г.Н., Кожемяко В.Б. с соавт. Апоптоз как механизм цитопатического действия вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. — 1998. — № 4. — С. 182–186.
4. Клещевой энцефалит у детей: клиника, патогенез, терапия и профилактика. Пособие для врачей. — СПб, 2005. — 51 с.
5. Моргацкий Н.В., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф. с соавт. Новые подходы к химиопрофилактике и лечению клещевого энцефалита. Материалы Всероссийской научной конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии 2005». — СПб., 2005. — 85 с.
6. «Об организации мероприятий по профилактике клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в Санкт-Петербурге». Распоряжение Правительства СПб комитета по здравоохранению №131-р/5 от 13.04.2005
7. Приказ МЗ СССР №141 от 9.04.1990г «О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого энцефалита»
8. Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 5. — С. 41–45.
9. Скрипченко Н.В. Инфекционные заболевания нервной системы у детей: проблемы, поиски, решения. Нейроиммунология. — 2004. — Т.2; № 1. — С. 12–20.
10. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Зинченко А.П., Моргацкий Н.В. Клещевой энцефалит у детей: проблемные вопросы. Материалы Всероссийской НПК «Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии». — СПб., 2003. — С. 214–215
11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Моргацкий Н.В. Особенности клещевого энцефалита у детей // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 5–11.
12. Устинова О.Ю., Малиновская В.В. Волегова Г.М. Сопоставление клинико-лабораторных показателей при различных методах специфической терапии острого клещевого энцефалита // Журнал инфекционной патологии. — 1996. — Т. 3, № 4. — С. 72–77.
13. Roggendorf M., Lenz P, Fielder M et al. Comparison of clinical course of tick borne encephalitis with and without administration of specific TBE-Immunoglobulin. // Proceedings of 4th International Potsdam Symposium on Tick-Borne Diseases: Tick-Borne Encephalitis and Lyme Borreliosis, 1997, Pabst Scientific Publishers.
14. Roos K.L.: Encephalitis. Neurologic Clinics. — 1999. — V. 17, № 4. — P. 813–833.
15. Schellinger P. D. et al.: Poliomyelitic-like illness in central European encephalitis // Neurology. — 2000. — V. 55, № 2. — P. 892–899.
16. Waldvogel K., Bossart W., Huisman T. et al Severe tick-borne encephalitis following passive immunization // Eur J Pediatr. — 1996. — № 155. — P. 775–779
17. Whitley R., Kimberlin D: Viral encephalitis // Pediatr. Rev. — 1999. — V. 20, № 6. — P. 192–198.

Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Н.И. Вознесенская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ПРОБЛЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ, В ЧАСТНОСТИ, С ПОМОЩЬЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. ИЗУЧЕНА КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИБОСОМАЛЬНОГО ИММУНОКОРРЕКТОРА (РИБОМУНИЛА) У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ (АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ДЕРМАТО-РЕСПИРАТОРНЫМ СИНДРОМОМ). ПРИВЕДЕНА ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО СОСТОЯНИЮ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА, ЭЙКОЗАНОИДОВ, И ИХ ИЗМЕНЕНИЯМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РИБОСОМАЛЬНЫМ ИММУНОКОРРЕКТОРОМ. НА ОСНОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРЕДЛОЖЕН АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПРОФИЛАКТИКА, ИММУНОТЕРАПИЯ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, РИБОСОМАЛЬНЫЙ ИММУНОКОРРЕКТОР.

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна
доктор медицинских наук, профессор,
директор НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН,
заведующая кафедрой аллергологии
и клинической иммунологии
ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 935-64-00
Статья поступила: 22.08.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

Ежегодно в мире регистрируют более 1 млрд случаев острых респираторных инфекций (ОРИ), которые, помимо собственного негативного влияния на организм человека, ещё и способствуют формированию хронической патологии. У детей среди всех заболеваний дыхательных путей отмечают абсолютное преобладание острой инфекционной патологии. Так, в структуре инфекционных болезней у детей удельный вес ОРИ достигает 90% [1, 2]. В данном случае имеют в виду в первую очередь не грипп – инфекцию, обладающую в основном циклическим, эпидемическим характером и чрезвычайно контагиозную, а ОРИ, устойчивость к которым определяется общими защитными свойствами макроорганизма.

Широкие эпидемиологические исследования, проводимые в разных странах, свидетельствуют, что большинство детей переносят в течение года от 3 до 5 манифестных эпизодов острых респираторных заболеваний [2]. Согласно исследованиям ВОЗ, при учёте всех эпизодов ОРИ, даже субклинических, дети раннего возраста как в развитых, так и в развивающихся странах переносят 5–8 эпизодов в городах и вдвое меньше в сельской местности [1, 2]. ОРИ чаще болеют дети, посещающие организованные дошкольные коллективы, наиболее высокий уровень заболеваемости имеет место у организованных детей ясельного возраста. Так, более трети (34,9%) всех случаев ОРИ в дошкольных учреждениях приходится на детей, посещающих ясельные группы. Среди школьников наиболее часто респираторные инфекции отмечают у учащихся начальных классов – на их долю приходится до 50% всех случаев ОРИ в коллективе. Дети в возрасте 10 лет и старше болеют ОРИ в 2–2,5 раза реже, чем дети раннего возраста [1].

Детей, подверженных частым респираторным инфекциям, принято называть часто болеющими (ЧБД). Для того чтобы подчеркнуть особенности течения рес-

27

L.S. Namazova, V.V. Botvin'yeva, N.I. Voznessenskaya

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

Modern means of immune therapy for sickly children with allergic diseases

THE ARTICLE DEALS WITH THE PREVENTION OF THE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN A GROUP OF ALLERGIC CHILDREN WITH THE HELP OF IMMUNOMODULATORS OF MICROBIAL ORIGIN, IN PARTICULAR. THE AUTHORS INVESTIGATED THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF RIBOSOME IMMUNOCORRECTOR (RIBOMUNILUM) AMONG CHILDREN WITH ALLERGY (ATOPIC DISEASES – BRONCHIAL ASTHMA, ATOPIC DERMATITIS, DERMATORESPIRATORY SYNDROME). THEY PROVIDE DETAILED INFORMATION ON THE INDICES OF THE CYTOKINE STATUS, HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY, EICOSANOIDS AND THEIR CHANGES DURING THE PREVENTIVE THERAPY BY MEANS OF RIBOSOME IMMUNOCORRECTOR. BASED ON THE OBTAINED FINDINGS, THE AUTHORS PROPOSED AN ALGORITHM TO CONDUCT IMMUNOCORRECTIVE THERAPY AMONG SICKLY CHILDREN WITH ALLERGY.

KEY WORDS: ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, PREVENTION, IMMUNOTHERAPY, BRONCHIAL ASTHMA, ATOPIC DERMATITIS, INTERLEUKINS, RIBOSOME IMMUNOCORRECTOR.

пираторных инфекций (не только частые эпизоды, но и затяжной характер заболевания), в педиатрической практике иногда используют такой термин, как «часто и длительно болеющие дети» (ЧДБД). Далее этот терминологический ряд можно легко удлинить, например, группой «часто и тяжело болеющих детей (ЧТБД)» или «часто, длительно и тяжело болеющих детей (ЧДТБД)». С нашей точки зрения, понятие ЧБД очень ёмкое, понятное и логичное, и никакие дополнительные термины педиатрам не нужны.

Постановка диагноза «Часто болеющий ребёнок» – достаточно распространённая ошибка в практике педиатров. Необходимо подчеркнуть, что **ЧБД – не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения**. При этом к ЧБД относят детей, у которых частые респираторные заболевания возникают в силу эпидемиологических причин (высокая частота контактов с источниками инфекции) и/или из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. Следовательно, ребёнка правомочно отнести к группе ЧБД только в тех случаях, когда повышенная подверженность респираторным инфекциям не связана со стойкими врождёнными (наследственными) или приобретёнными патологическими состояниями. Подробно это изложено в пособии для врачей, опубликованном в этом номере. Среди рекуррентных заболеваний органов дыхания, которые иногда ошибочно трактуются как «частые ОРВИ», в ряде случаев можно выделить конкретные нозологические формы (хронический тонзиллит, хронический аденоидит, рецидивирующий бронхит и др.), каждая из которых имеет определённый код в рубрикации МКБ-10, когда подразумевается необходимость соответствующего лечения. Для уточнения причин частых респираторных инфекций в каждом конкретном случае необходимо проводить тщательный анализ анамнестических и клинических данных, результатов лабораторного и инструментального обследования ребёнка. Очевидно, что такие больные должны учитываться под соответствующими диагнозами, поскольку они нуждаются в иных подходах к наблюдению и лечению, чем дети, у которых имеются только частые ОРВИ.

Значительную часть группы часто болеющих детей составляют дети с аллергией, что обусловлено врождёнными особенностями их иммунного ответа – и общего, и мукозального [преобладание Th2 лимфоцитов, ответственных за дифференцировку В лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки; снижение физиологического ингибирующего действия интерферона γ (ИФН γ) на синтез IgE, приводящее к гиперпродукции последнего; снижение продукции секреторного IgA и др.], что определяет тяжесть течения аллергической патологии, а также частоту и длительность ОРВИ, которые, в свою очередь, вызывают обострение аллергических болезней.

Диспансерное наблюдение за детьми, у которых повторные респираторные инфекции обусловлены стойкими изменениями иммунитета (первичный или приобретённый, в том числе и лекарственный, иммунодефициты), анатомическими дефектами (пороки развития бронхолёгочной системы, ЛОР-органов и др.), врождёнными или приобретёнными нарушениями элиминирующих функций слизистых оболочек (муковисцидоз, дискинезия реснитчатого эпителия), энзимопатиями (дефицит α_1 -антитрипсина) и другими болезнями, следует проводить в строгом соответствии с выявленной нозологической формой.

В зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий удельный вес детей, часто болеющих ОРВИ (ЧБД), в педиатрической популяции может составлять от 1/7 до 1/3–1/2 [1]. При этом на долю ЧБД в среднем приходится до 67,7–75% всех случаев ОРВИ у детей. Среди детей раннего возраста, посещающих организованные кол-

лективы, группа ЧБД может составлять более 40%, в то время как среди школьников частые ОРВИ отмечают менее, чем у 15% детей и подростков. С учётом этого оценивать распространённость частой заболеваемости целесообразно в пересчёте на численность возрастных групп [1,4].

Высокий интерес к проблеме острой респираторной инфекции обусловлен, с одной стороны, выраженностью медицинских и социально-экономических последствий гриппа и ОРВИ для населения в масштабах государства; с другой стороны, этим подчёркивается дискуссионность или нерешённость отдельных аспектов, касающихся прежде всего профилактики ОРВИ.

Аллергические заболевания остаются наиболее распространёнными у детей в начале XXI века. Так, большинство отечественных и зарубежных авторов считают, что до 10% детей страдают бронхиальной астмой [5, 6] и до 20% – атопическим дерматитом [7]. Особую тревогу педиатров вызывает повсеместный и неуклонный рост количества таких пациентов.

Базисная терапия аллергических заболеваний состоит в длительном применении противовоспалительных ингаляционных препаратов (глюкокортикоидов, кромонов) у детей с респираторной аллергией и антигистаминных средств при кожных аллергических проявлениях.

Результаты иммунологического обследования детей с респираторными проявлениями аллергии (бронхиальной астмой, БА), кожными (атопическим дерматитом, АД) и сочетанными респираторно-кожными проявлениями (дермато-респираторным синдромом, ДРС) свидетельствуют о том, что у них имеют место значительные изменения в функционировании различных звеньев иммунной системы. Исходя из этого, обсуждая возможности терапевтической коррекции выявленных иммунологических нарушений, клиницисты должны обращаться к тем иммуноотерапевтическим лекарственным средствам [8] или тем методам иммунотерапии, которые позволяют дифференцированно воздействовать на различные звенья иммунного ответа. Ещё одной важной проблемой для страдающих аллергией детей, как было указано выше, являются рецидивирующие респираторные инфекции, присоединение которых неминуемо вызывает обострение аллергического заболевания.

Среди иммунокорректирующих методов у детей с аллергическими заболеваниями широко применяют аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). Клиническая эффективность АСИТ выражается в уменьшении симптоматики основного заболевания, в снижении потребности в лекарственных препаратах и достигает, по данным разных авторов, 70–90%. Таким образом, целесообразность назначения АСИТ несомненна. При этом эффект АСИТ сохраняется длительное время после её завершения, тогда как другие виды лекарственной терапии эффективны лишь во время приёма препаратов и непродолжительное время после их отмены.

Другая группа иммунокорректирующих средств – иммуномодуляторы микробного происхождения – также оказывает воздействие на различные звенья иммунной системы, заключающееся в стимуляции иммунокомпетентных клеток и медиаторов, индукции синтеза сывороточных АТ, усилении иммунного ответа слизистых оболочек. На эффективность лечения детей с бронхиальной астмой препаратом Рибомунил указывают А.А. Лебедев, А.А. Шортаньев и соавт. [9]. Применение рибосомального иммунокорректора у детей с бронхиальной астмой позволило добиться значимого снижения частоты ОРВИ (с 6–8 до 2–3 раз в год) и приступов бронхиальной астмы, что позволило снизить интенсивность базисной терапии, сократить приступный период и удлинить ремиссию болезни. На фоне лечения рибосомальным иммунокорректором у боль-

ных отмечали повышение относительного количества Т лимфоцитов, IgA и IgG, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, повышение исходно сниженных индекса Тифно и РБТЛ на ФГА. Побочных действий препарата не отмечено. Кроме того, доказано, что использование рибосомального иммунокорректора в качестве монотерапии, в комбинации с местным иммуномодулятором бактериального происхождения ИРС 19 (лизатов бактерий смесь) [10] или с вакцинацией против гриппа субъединичной вакциной Инфлювак [11], позволяет существенно снизить заболеваемость детей рецидивирующими респираторными заболеваниями. Тем не менее, детального описания изменений иммунного, в том числе цитокинового, ответа у детей с респираторной аллергией, получающих в комплексной терапии лечение рибосомальным иммунокорректором, в доступной литературе мы не обнаружили.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения изменений различных звеньев иммунного ответа у детей с бронхиальной астмой и ДРС мы обследовали 70 детей со среднетяжелой и тяжелой atopической бронхиальной астмой, часто болеющих ОРВИ, которым в комплексную терапию был добавлен иммуномодулятор бактериального происхождения Рибомунил. Все дети к началу проведения иммунотерапии были в стабильном состоянии, им была подобрана индивидуальная противовоспалительная терапия. Обследование проводили до начала лечения, через 3 нед (после завершения основного курса) и 6 мес (после окончания всего курса терапии рибосомальным иммунокорректором). Определяемые показатели иммунного ответа параллельно исследовали в образцах крови, полученных у практически здоровых детей, проходивших в это время плановую диспансеризацию (с согласия детей и их родителей). Эти данные рассматривались как референтные.

Лечение рибосомальным иммунокорректором детям с респираторной и сочетанной респираторно-кожной аллергией проводили по стандартной схеме, разработанной фирмой-производителем: дозировка составляла 3 таблетки в день, принимаемые утром натощак. В первый месяц лечения препарат принимался 4 дня в нед в течение 3 нед (основной курс); в последующие 5 мес – 4 дня в месяц (поддерживающий курс). Таким образом, в течение всего курса ребенок получал 96 таблеток рибосомального иммунокорректора. Иммунотерапию проводили в осенне-зимний период (с октября по март или апрель).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение рибосомальным иммунокорректором было эффективно у 93,3% детей с БА и ДРС, что выражалось в снижении частоты эпизодов ОРВИ и обострений бронхиальной астмы с 8–12 до 0–1 раз за 6 мес, уменьшении продолжительности ОРВИ в 3 раза, улучшении показателей ОФВ₁ и ПСВ на 35–40%. У всех детей переносимость терапии была хорошей, объективные изменения и субъективные жалобы в момент приема препарата отсутствовали (за исключением одного ребенка, о котором речь пойдет ниже).

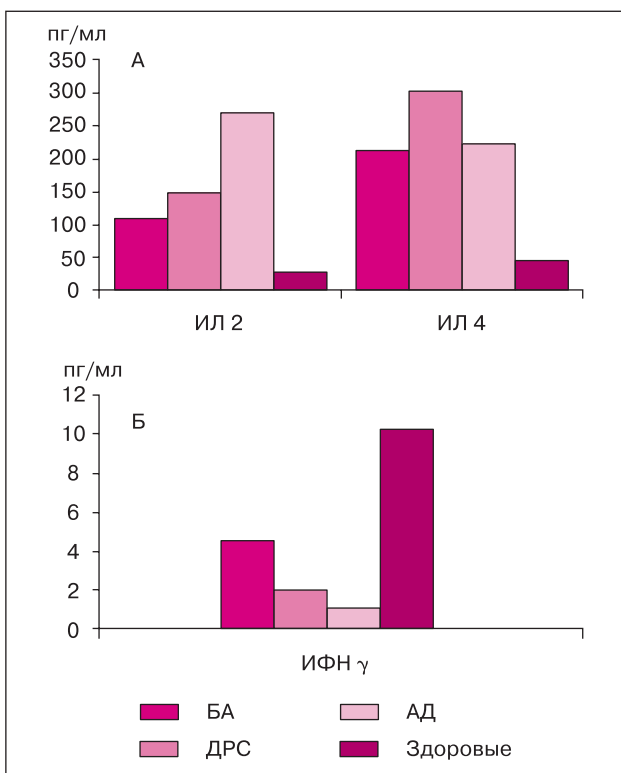
Динамика концентрации цитокинов при проведении терапии рибосомальным иммунокорректором

ИЛ 1. У 15 детей, получающих рибосомальный иммунокорректор, проводили определение концентрации ИЛ 1β в периферической крови после окончания основного курса (через 3 нед лечения). Уровень ИЛ 1β оказался ниже границы возможного определения, что с нашей точки зрения

можно объяснить длительностью продолжающейся антигенной нагрузки (в течение 3 нед). Ранее нами было показано [5], что концентрация ИЛ 1 в крови детей с бронхиальной астмой повышается лишь в раннем приступном периоде, а затем она резко уменьшается. Повышение уровня ИЛ 1 в крови в ранней фазе аллергической реакции может свидетельствовать об активации всего интерлейкинового каскада в ответ на воздействие аллергена.

ИЛ 2. У 45 больных, получающих рибосомальный иммунокорректор, определяли концентрацию ИЛ 2 в периферической крови. У детей с бронхиальной астмой и ДРС концентрация ИЛ 2 в крови (рис. 1) составляла $110,4 \pm 3,4$ и $146,5 \pm 4,2$ пг/мл соответственно, в контрольной группе – $28,2 \pm 2,4$ пг/мл. При проведении терапии иммуномодуляторами бактериального происхождения имело место увеличение содержания ИЛ 2 в периферической крови, наиболее выраженное после окончания поддерживающего курса. Следует отметить, что в описываемой группе лишь у 1 ребенка (1,4%) не отмечено эффекта терапии рибосомальным иммунокорректором. У этого же ребенка при приеме препарата отмечены чувство тошноты, позывы на рвоту. Заболеваемость ОРВИ на фоне лечения также существенно не изменилась. У этого пациента отмечены невысокие уровни ИЛ 2 в крови до лечения, динамика показателя на фоне приема препарата также отсутствовала (не было значительного увеличения содержания ИЛ 2, имевшего место у всех остальных детей). Учитывая эти данные, можно предположить, что отсутствие динамики ИЛ 2 на введение рибосомального иммунокорректора следует рассматривать как показание для отмены препарата в связи с его неэффективностью. Кроме того, повышение концентрации ИЛ 2 в крови, имевшее место в случае эффективного лечения рибосомальным иммунокорректором, можно использовать для начала в последующем АСИТ (как было показано нами ранее, эффективность АСИТ напрямую коррелирует с уровнем ИЛ 2 в момент начала этого вида лечения) [5].

Рис. 1. Содержание ИЛ 2 и ИЛ 4 (А) и ИФН γ (Б) в периферической крови больных с БА, ДРС, АД и здоровых детей



ИЛ 4. У детей с бронхиальной астмой и ДРС имеет место значимое (в 4,8 и 6,8 раза соответственно по сравнению со здоровыми детьми) повышение концентрации ИЛ 4 в периферической крови. Терапия иммуномодуляторами микробного происхождения, каким является рибосомальный иммунокорректор, значимо изменяет содержание ИЛ 4 в крови больных с БА и ДРС.

Как видно из табл. 1, при проведении терапии рибосомальным иммунокорктором имеет место снижение содержания ИЛ 4 в периферической крови больных с бронхиальной астмой, наиболее выраженное после окончания поддерживающего курса лечения препаратом.

ИЛ 6. Изучение концентрации ИЛ 6 в периферической крови пациентов, получающих курсы терапии рибосомальным иммунокорктором, не выявило её значимых изменений.

ИФН γ , ФНО α . У детей с БА и ДРС имеет место снижение концентрации ИФН γ в периферической крови (БА<ДРС) и повышение содержания ФНО α (ДРС>БА). На фоне лече-

ния рибосомальным иммунокорктором отмечено значимое увеличение концентрации ИФН γ в крови (от $3,2 \pm 0,5$ до $7,5 \pm 0,8$ пг/мл), а также значимое снижение уровня ФНО α (с $24,6 \pm 1,2$ до $12,5 \pm 2,1$ пг/мл). Следует подчеркнуть, что ни противовоспалительная терапия кронами и глюкокортикоидами, ни АСИТ, не приводили к статистически значимому увеличению концентрации ИФН γ в крови детей, больных бронхиальной астмой.

Динамика показателей клеточного иммунитета при проведении терапии рибосомальным иммунокорктором

В табл. 2 приведены данные об изменении у больных с бронхиальной астмой и ДРС содержания субпопуляций Т лимфоцитов. Статистически значимо повышено количество CD4+ клеток (хелперов/индукторов), снижено – CD8+ (супрессоров/цитотоксических) Т лимфоцитов. Указанные изменения выявлены на фоне статистически значимого снижения общего количества Т лимфоцитов (CD3+) и появления маркёров их активации (β_2 микроглобулина и др.).

Выявленные и описанные изменения в системе цитокинов опосредуют у этих пациентов перестройку и клеточного звена иммунитета. Данные об изменении клеточного звена иммунного ответа приведены в табл. 2. У детей с бронхиальной астмой и ДРС, получавших курс рибосомального иммунокорктора, выявлены положительные сдвиги в клеточном звене иммунитета, выражавшиеся в статистически значимом снижении по окончании основного курса (3 нед) количества CD4+ и одновременном повышении количества CD8+ и CD3+ Т лимфоцитов. После окончания поддерживающего курса (через 6 мес лечения) указанные положительные сдвиги в иммунном ответе продолжали нарастать, причём отмечена редукция показателей клеточной активации (количество CD25+, CD23+ и уровень β_2 микроглобулина). Клиническое улучшение полностью подтверждается нормализацией или тенденцией к нормализации различных показателей иммунитета.

Таблица 1. Изменения концентрации ИЛ 2 (n=45) и ИЛ 4 (n=12) в периферической крови детей с бронхиальной астмой при проведении первого курса терапии рибосомальным иммунокорктором

Обследуемая группа	ИЛ 2, пг/мл	ИЛ 4, пг/мл
До начала лечения	$113,6 \pm 8,9$	$144,2 \pm 5,9$
После окончания основного курса (через 3 нед)	$174,2 \pm 7,4$	$131,7 \pm 6,2$
После окончания поддерживающего курса (через 6 мес)	$185,2 \pm 8,6$	$118,3 \pm 6,4$
P_{1-2}	<0,001	<0,05
P_{1-3}	<0,001	<0,05
P_{2-3}	<0,01	<0,05

Таблица 2. Изменения показателей клеточного иммунитета при проведении терапии рибосомальным иммунокорктором (n=21)

	CD3+Т лимфоциты	CD4+Т лимфоциты	CD8+Т лимфоциты	CD25+Т лимфоциты	CD23+Т лимфоциты	β_2 МГ, мкг/мл
До начала терапии	$60,2 \pm 8,5$	$58,6 \pm 6,5$	$18,7 \pm 2,4$	$12,5 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,5$	$43,7 \pm 2,9$
Через 3 нед основного курса	$67,6 \pm 7,4$	$49,2 \pm 6,1$	$24,6 \pm 1,2$	$10,9 \pm 0,7$	$3,7 \pm 0,3$	$36,6 \pm 3,5$
Через 6 мес	$75,5 \pm 6,9$	$42,8 \pm 6,7$	$27,8 \pm 1,1$	$6,3 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,2$	$29,1 \pm 2,6$
P_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,001	<0,01	>0,05	<0,001
P_{1-3}	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,001
P_{2-3}	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05

Таблица 3. Изменения показателей гуморального иммунитета (содержание иммуноглобулинов) при проведении терапии рибосомальным иммунокорктором (n=156)

Обследуемая группа	IgA, % нормы	IgM, % нормы	IgG, % нормы	IgE, МЕ/мл
До начала терапии	$92,6 \pm 3,8$	$157,7 \pm 6,4$	$133,3 \pm 7,4$	$231,3 \pm 35,7$
После окончания всего курса (6 мес)	$98,1 \pm 2,3$	$143,1 \pm 5,9$	$119,1 \pm 6,2$	$239,7 \pm 34,8$
Значение p	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Таблица 4. Изменение концентрации в периферической крови ЛТВ4, ПГЕ и ПГФ2 α у детей при проведении терапии рибосомальным иммунокорктором (n=12)

Обследуемая группа	ЛТВ4, пг/мл	ПГЕ, пг/мл	ПГФ2 α , пг/мл
До начала терапии	$748,2 \pm 6,8$	$1251,3 \pm 34,9$	$938,2 \pm 37,6$
После окончания всего курса	$616,5 \pm 10,1$	$2956,4 \pm 41,2$	$496,5 \pm 13,8$
Значение p	<0,05	<0,05	<0,05

Незначительная динамика маркёров клеточной активации после окончания 3-недельного основного курса по сравнению с исходными данными можно объяснить тем, что все они, и в том числе, β_2 микроглобулин – показатели неспецифического воспаления, и могут повышаться [5], как в момент обострения аллергического заболевания при воздействии аллергена, так и при присоединении ОРИ вследствие воздействия вирусов или бактерий.

Динамика показателей гуморального иммунитета при терапии рибосомальным иммунокорректором

В табл. 3 приведены данные об изменении у больных с бронхиальной астмой и ДРС концентрации в периферической крови основных иммуноглобулинов, выражавшиеся в снижении уровня IgA, повышении – IgM и IgG на фоне гиперпродукции IgE. Кроме того, у больных отмечен дисбаланс в содержании подклассов IgG (повышение содержания IgG₁ и IgG₂, снижение – IgG₃ и IgG₄). Проведение терапии иммуномодулятором микробного происхождения позволяет добиться значительного улучшения (в сторону нормализации) показателей гуморального иммунитета.

Как видно из табл. 3, при терапии рибосомальным иммунокорректором прослеживается статистически значимое улучшение показателей гуморального иммунитета у больных с БА и ДРС, выражающееся в повышении уровней IgA и одновременном снижении концентрации IgM, IgG. Совершенно закономерным представляется некоторый прирост на фоне терапии рибосомальным иммунокорректором уровня IgE (продолжающаяся антигенная нагрузка), снижение содержания которого отмечено через 4–6 мес после окончания лечения.

Динамика эйкозаноидов при терапии рибосомальным иммунокорректором

У детей с бронхиальной астмой и ДРС обнаружены изменения в системе метаболитов арахидоновой кислоты, поэтому далее мы проанализировали изменения в системе простаноидов у 12 детей на фоне терапии рибосомальным иммунокорректором. У детей с бронхиальной астмой и ДРС при проведении терапии рибосомальным иммунокорректором отмечено значимое снижение уровня ЛТВ4 и ПГФ2 α одновременно со значительным ростом содержания ПГЕ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

♦ Терапия иммуномодулятором бактериального происхождения Рибомунилом оказывает существенное, в основном нормализующее влияние на различные звенья иммунного ответа, а также метаболизм простаноидов, изменённые у детей с бронхиальной астмой и ДРС.

♦ В ходе проведения основного и поддерживающего курсов терапии рибосомальным иммунокорректором (Рибомунил) уровни ИЛ 2 повышаются, а ИЛ 4 – понижаются; при этом выраженный клинический эффект от проводимой терапии наблюдался у детей, у которых отмечалось значительное увеличение уровня ИЛ 2 в периферической крови.

♦ Выявлены статистически значимые увеличение содержания ИФН γ в периферической крови обследованных детей, а также значимое снижение уровня ФНО α .

♦ При проведении рассматриваемого метода лечения, выявлены положительные сдвиги в клеточном звене иммунитета, выражающиеся в снижении по окончании основного курса (3 нед) количества CD4+ и одновременном повышении количества CD8+ и CD3+ Т лимфоцитов. После окончания поддерживающего курса (через 6 мес лече-



Мембранные протеоглики + рибосомы

РАЗОРВАТЬ ПОРОЧНЫЙ КРУГ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧЗД
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

КОРРЕКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление

Форма выпуска

Таблетки, в упаковке 4 шт. (по одной разовой дозе) и 12 шт. (по 1/3 разовой дозы)

Рег. удостоверение №011369/01 от 10.06.2005

Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.

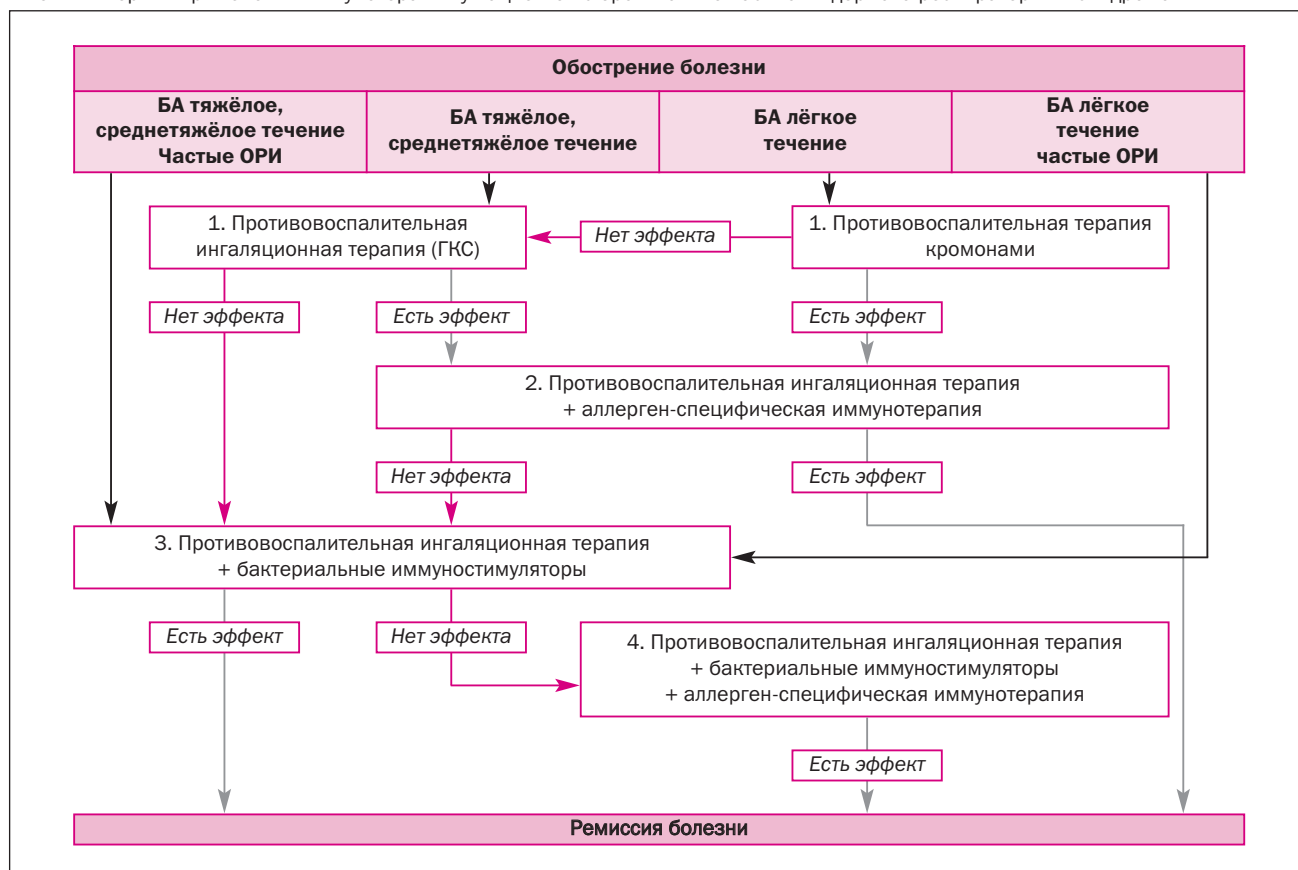
Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005



Пьер Фабр
Медикамент

ЗАО "А/О Пьер Фабр"
119048 Москва Усачева 33 стр 1.
Тел.: (495) 745 26 50; Факс.: (495) 745 26 54

Рис. 2. Алгоритм применения иммунотерапии у пациентов с бронхиальной астмой и дермато-респираторным синдромом



ния Рибомунилом) указанные положительные сдвиги в иммунном ответе продолжают нарастать, причём отмечена значимая редукция показателей клеточной активации (снижение количества CD25+, CD23+, уровня β_2 микроглобулина).

♦ Выявлено значимое улучшение показателей гуморального иммунитета у больных с БА и ДРС, выражающееся в

повышении уровней IgA и одновременном снижении содержания IgM, IgG.

♦ Выявлено значимое снижение уровней ЛТВ4 и ПГФ2 α одновременно со значительным ростом содержания ПГЕ. Все вышеизложенное позволило предложить алгоритм проведения иммунокорректирующей терапии у часто болеющих детей с аллергией (рис. 2) [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Дорохова Н.Ф., Шмакова С.Г. Экологические факторы и болезни органов дыхания у детей / В кн.: М.Я. Студеникин, А.А. Ефимова (ред.) Экология и здоровье детей. — М.: Медицина, 1998. — С. 247–272.
2. Тузанкина И.А. Клинико-иммунологические подходы к формированию групп часто болеющих детей и эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексе группоспецифических реабилитационных мероприятий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1992.
3. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика. Пособие для врачей. — М., 2002. — 70 с.
4. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей. — М., 1998. — 67 с.
5. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики. Национальная программа. — М., 1997. — 93 с.
6. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М., 1987. — 233 с.
7. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2000. — 76 с.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия нарушений иммунной системы // Московский врач. — 1999. — с.5–13.
9. Ковров М. Опыт применения Рибомунила в России. — 1996. — 36 с.
10. Караулов А.В., Климов Э.В. Комбинированная иммунотерапия бактериальными иммуномодуляторами рецидивирующих респираторных заболеваний детского возраста // Medical Market. — 1999. — №1. — С. 10–13.
11. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Новикова И.Н. Использование Рибомунила в комбинированной профилактике гриппа и ОРЗ у детей // Педиатрия. — 2000. — №5.
12. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей. Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2000. — 46 с.

В.А. Булгакова, Т.Б. Сенцова, И.И. Балаболкин, Н.В. Башилова, И.В. Зубкова,
Е.Л. Королькова, Т.Н. Короткова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинико-иммунологическая эффективность индуктора синтеза интерферона у детей с аллергической патологией при острых респираторных инфекциях

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКТОРА СИНТЕЗА ИНТЕРФЕРОНА ТИЛОРОНА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (ОРВИ), СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ ОБ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИЛОРОНА НА ФОНЕ ОРВИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СПОСОБСТВУЕТ БОЛЕЕ ЛЁГКОМУ ТЕЧЕНИЮ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОБОСТРЕНИЕ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТИМУЛИРУЕТ ВЫРАБОТКУ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ИНТЕРФЕРОН, ТИЛОРОН.

33

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна
кандидат медицинских наук,
врач высшей категории,
докторант Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 117991, Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (495) 134-14-77
Статья поступила: 02.06.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

Несмотря на определённые успехи, достигнутые в разработке методов лечения и профилактики аллергических болезней, их распространённость у детей остается высокой. По данным многих исследователей, среди факторов, обуславливающих прогрессирование аллергической патологии, важную патогенетическую роль играет острая респираторная вирусная инфекция [1–4]. В последние годы большое значение придается также персистенции вирусов и других патогенных микроорганизмов (цитомегаловируса, вирусов герпеса, энтеровирусов, хламидий и др.), что приводит к изменению реактивности организма и возникновению аллергических болезней [5–7].

Результаты современных исследований свидетельствуют, что у лиц, генетически предрасположенных к атопии, имеет место преобладание Th2 лимфоцитов, ответственных за дифференцировку В лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки, и снижение физиологического ингибирующего действия интерферона γ (ИФН γ) на синтез IgE, приводящий к гиперпродукции IgE, уровень которого во многом определяет тяжесть течения аллергической патологии [8, 9]. С другой стороны, у этих пациентов может отмечаться снижение противовирусной и противомикробной защиты, степень которого во многом зависит от наличия дисрегуляторных нарушений в системе интерферона [10].

Интерфероны в настоящее время относят к цитокинам – растворимым межклеточным медиаторам. Их основные эффекты можно подразделить на противовирусные, антимикробные, антипролиферативные и иммуномодулирующие [11]. В настоящее время изучено более двух десятков интерферо-

V.A. Bulgakova, T.B. Sentsova, I.I. Balabolkin,
N.V. Bashilova, I.V. Zubkova, Ye.L. Korol'kova,
T.N. Korotkova

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

Clinical and immunological efficiency of the interferon synthesis inductor among children, suffering from the acute respiratory infections with the allergic pathology

THIS WORK PRESENTS RESEARCH FINDINGS OF THE TILORON INTERFERON SYNTHESIS APPLICATION AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM THE ALLERGY AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS, WITNESSING ITS EFFICIENCY AND SAFETY. THE USE OF TILORON AGAINST THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES AMONG CHILDREN WITH THE ALLERGY CONTRIBUTES TO MUCH EASIER RUN OF THE VIRAL INFECTION, PREVENTS THE EXACERBATION OF THE MAIN DISEASE AND STIMULATES THE GENERATION OF THE ENDOGENIC INTERFERON.

KEY WORDS: CHILDREN, ALLERGIC DISEASES, ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS, INTERFERON, TILORON.

нов, подразделяемых на три класса (α , β и γ), кодируемых различными группами генов, имеющие разные индукторы, клетки продуценты и различающиеся функционально [12]. ИФН α и ИФН β сходны между собой и осуществляют в основном противовирусный иммунитет, их объединяют под общим названием «интерферон первого типа», ИФН γ (интерферон второго типа) кроме противовирусного действия обладает широким спектром иммунорегуляторных функций: регулирует образование антител, стимулирует реакции клеточного иммунитета, отторжение трансплантата, усиливает активность клеток естественных киллеров (NK клеток) и клеточную цитотоксичность. Важной представляется указанная выше способность ИФН γ тормозить аллергический ответ, оказы-

вая угнетающее действие на гиперпродукцию IgE [12]. Изучение возможности применения иммуномодулирующих средств, в том числе препаратов интерферона, для лечения интеркуррентных инфекций у детей с аллергической патологией создаёт предпосылки для разработки мер профилактики и лечения у детей с данной патологией. Применение с этой целью индукторов синтеза интерферона должно иметь преимущество, так как они стимулируют выработку собственных интерферонов, которые не обладают антигенностью, что важно при лечении детей с аллергической патологией [13]. Отечественный препарат тилорон (Амиксин, Фармстандарт, Россия) является низкомолекулярным синтетическим индуктором интерферона ароматического ряда, отно-

Таблица 1. Клиническая характеристика течения гриппа и других респираторных вирусных инфекций у наблюдаемых детей

Клинические проявления		Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 30	
		n	%	n	%
Температура тела, °C	>38,5	1	3,3	1	3,3
	38,4–37,5	14	46,7	10	33,3
	<37,5	15	50	19	63,3
Продолжительность лихорадки, сут	1	7	23,3*	0	0
	До 2	21	70	22	73,3
	До 4 и более	2	6,7*	8	26,7
Продолжительность симптомов интоксикации, сут	Головная боль	30	100/2*	30	100/5
	Слабость	30	100/2*	30	100/5
	Боли в мышцах	21	70/2*	26	87/4
Продолжительность катаральных симптомов, сут	Слёзотечение	5	16,7/4	6	20/6
	Насморк	24	80/4	27	90/6
	Кашель	26	86,7/5	24	80/7
	Одышка	12	40/2	14	46,7/3

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови

Показатели	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин общий, мкмоль/л	10,5±1,3	10,05±1,06*	11,6±1,5	11,0±1,7*
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,05±0,6	1,95±0,1*	2,0±0,3	1,9±0,05*
АЛТ, МЕ/л	31,0±3,6	29,3±0,7*	32,0±2,9	31,0±3,3*
АСТ, МЕ/л	27,0±1,7	27,8±1,1*	28,0±2,2	28,5±2,7*
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	54,5±6,3	55,0±7,1*	55±5,2	55,5±5,4*
γ -глутаминтранспептидаза, МЕ/л	37,0±2,0	37,7±2,3*	36,3±2,1	36,8±2,0*
Креатинин, ммоль/л	54,25±2,9	55,2±3,3*	56,0±2,7	56,2±2,9*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

Таблица 3. Динамика содержания интерферона в сыворотке крови, (M±m)

	Основная группа, n=30		Контрольная группа, n = 30		Здоровые дети [17]
	до болезни	через 7–10 сут от начала лечения	до лечения	через 7–10 сут от начала лечения	
Интерферон γ , пг/мл	0,86±0,08	1,15±0,05*	0,67±0,05	0,72±0,09**	9,6±0,9

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ** – $p > 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

АМИКСИН®

сится к классу флуоренонов. Препарат выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, жёлтого цвета по 0,06 г активного вещества. Установлено, что препарат индуцирует образование интерферона как первого (α и β), так и второго (γ) типов [14]. По интенсивности и продолжительности действия тилорон обладает лучшими качествами препаратов своего класса. Способствует выработке позднего ИФН. Время максимального ответа 10–18 ч. Оптимальное контролирование индукции интерферона осуществляется по периодам рефрактерности клетки на действие индуктора. Ремоделирование системы иммунитета (прямое и опосредованное) осуществляется за счёт целенаправленной поляризации Th0 в Th1 клетки, экспрессии на мембранах клеток молекул HLA 1 класса, антигенов HLA DR 2 класса, стимуляции фагоцитарной функции макрофагов и нейтрофилов, роста и активации NK клеток. Возможности тилорона модулировать воспалительную реакцию при гриппе и других ОРВИ, его клиническая эффективность доказана у взрослых [15, 16].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено изучение терапевтической эффективности и безопасности тилорона при ОРВИ у детей с аллергической патологией (бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и сочетанными проявлениями аллергии) и частыми обострениями заболевания вследствие интеркуррентных инфекций.

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте старше 7 лет с аллергической патологией, больных гриппом или другими ОРВИ. Больные были разделены на 2 группы – основную и контрольную. В основной группе наблюдалось 30 пациентов (18 мальчиков и 12 девочек), получающих тилорон. В контрольной группе – 30 больных (16 мальчиков, 14 девочек), получающих плацебо. Среди пациентов основной группы 15 страдали бронхиальной астмой, 4 – atopическим дерматитом, 11 детей – дерматореспираторным синдромом. В контрольной группе у 18 детей была бронхиальная астма, у 2 больных – atopический дерматит, у 10 пациентов – дерматореспираторный синдром.

Тилорон назначался по 0,06 г один раз в день после еды на 1-й, 2-й и 4-й день от начала лечения респираторной инфекции (курсовая доза – 0,18 г). При этом использование других противовирусных препаратов (римантадин и др.), применяемых для лечения гриппа или других острых респираторных вирусных инфекций, исключалось.

Эффективность тилорона оценивалась по клиническим (длительность и выраженность температурной реакции, симптомов интоксикации, катаральных явлений) и лабораторным (общий анализ крови, биохимический анализ крови, вирусологическое исследование смывов со слизистой оболочки носа и зева, определения содержания ИФН γ и иммуноглобулинов класса G, M, A, E в сыворотке крови) показателям. Лабораторные исследования проводились всем детям до и после приёма препарата (на 7–10-й день от начала терапии).

Оценка безопасности проводилась на основании клинических и лабораторных данных. Учитывались степень выраженности, длительность любых нежелательных побочных явлений и отклонений лабораторных показателей, а также устанавливалась возможная связь их возникновения с приёмом тилорона. Выбывших из исследования по указанным выше критериям, в том числе в связи с нежелательными побочными явлениями, не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология ОРВИ установлена у 95% больных, причём у 51,7% детей выявлена смешанная вирусная инфекция.

● Подавляет репродукцию вирусов
в организме

● Модулирует
работу иммунной
системы

● Показан как
для лечения, так
и для профилактики
вирусных инфекций

● Имеет удобную схему назначения



ООО «Фармстандарт», Россия, 141700,
Московская область, г. Долгопрудный, Лихачёвский проезд, д. 5Б
Тел./факс : (495) 970 00 30 / (495) 970 00 32
e-mail: www.pharmstd.ru

РУ №000816/02-2002 от 28.11.2002
№000816/01 от 21.12.2004

Грипп диагностирован в 55% случаев (в том числе грипп типа А1 – в 41,7%, А2 – в 10%, В – в 3,3%), парагрипп – в 41,7%, аденовирусная инфекция (преимущественно серотипы 1, 2, 5, 3, 6, 7) – в 31,7% случаев. При повторном вирусологическом обследовании детей отмечена тенденция к снижению числа обнаруживаемых вирусов и частоты выявления смешанной респираторно-вирусной инфекции с 46,7 до 26,7%. Морфометрический показатель активности вирусной инфекции снизился в 1,2 раза. Результаты мониторинга клинических симптомов респираторной инфекции свидетельствовали о более лёгком течении гриппа и ОРВИ у детей основной группы. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, причём у всех – свыше 2 дней, а у почти трети – до 4 дней и более. В основной группе у 93,3% пациентов продолжительность лихорадки не превышала 2 суток (табл. 1). Выраженность температурной реакции, катаральных явлений и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако продолжительность лихорадки у детей контрольной группы была в 1,5–2 раза дольше ($p < 0,05$). Анализ динамики показателей гемограммы и биохимических показателей крови (табл. 2) не выявил существенных изменений как у детей, лечившихся тилороном, так и у пациентов, получающих плацебо ($p > 0,05$). Изучение динамики содержания ИФН γ в сыворотке крови (табл. 3) показало, что до лечения у 97% детей изучаемых групп отмечалась выраженная ингибция его синтеза – концентрация ИФН γ составила в среднем $0,76 \pm 0,9$ пг/мл (у здоровых детей его уровень был $9,6 \pm 0,9$ пг/мл). Однако на 7–10-е сут после лечения тилороном концентрация ИФН γ в крови у 71% детей возросла в 1,3 раза

($p < 0,05$). В то же время достоверного изменения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови через 10 дней после окончания приёма тилорона не выявлено. Ни у одного ребёнка основной группы не возникло обострения аллергического заболевания, а также не отмечено развитие осложнённых форм респираторной инфекции. По результатам опроса у 2 больных на фоне приёма препаратов возникли жалобы на боли в животе и расстройства стула. Детальный расспрос выявил у них наличие других причин, не зависящих от приёма препарата, которые могли явиться причиной этих явлений. В обоих случаях препарат не был отменён.

Таким образом, в результате проведённого исследования, по данным клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований, доказана эффективность и безопасность препарата Амиксин. У детей с аллергической патологией и ОРВИ на фоне терапии тилороном отмечалась достоверно значимая активизация синтеза ИФН γ , которая сохранялась и в период реконвалесценции респираторной инфекции. Однако содержание ИФН γ у детей с атопией и после приёма индуктора интерферона тилорона не достигло уровня здоровых детей, что связано, по-видимому, со стойким характером нарушений продукции ИФН γ , характерной для аллергической патологии. Применение тилорона в период ОРВИ у детей с аллергической патологией способствовало уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений, элиминации вирусных агентов. Приём препарата предотвращал развитие осложнений и обострение аллергической патологии на фоне ОРВИ. Проведённое исследование позволяет рекомендовать использование Амиксина в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей // Росс. мед. журн. — 2006. — № 3. — С. 38–40.
2. Holt P.G. Infections and the development of allergy // Toxicol. Letters. — 1996. — Vol. 86. — P. 205–210.
3. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. // BMJ. — 1995; 310: 1225.
4. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Извольская С.Г. и др. Иммуноterapia пациентов с респираторной аллергией // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2004. — № 2(3). — С.133–140
5. Лозовская Л.С., Ермакова М.К., Менемчиадис Г.И. Хроническая врождённая Коксаки-вирусная инфекция и её участие в этиологии аллергических болезней, выявляемых у детей. // Вопр. вирусол. — 1999. — №6. — С. 268–272.
6. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Герпетическая инфекция у детей с аллергическими болезнями // Детские инфекции. — 2006. — т. 5, № 1. — С. 18–21.
7. Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. и др. Инфицированность детей с бронхиальной астмой возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза и хламидиоза // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 15–20.
8. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармус принт, 1998. — 252 с.
9. Клиническая иммунология и аллергология. // Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана. Пер. с англ. — 2-е изд. — М.: Практика. — 2000. — 806 с.
10. Балаболкин И. И. Патогенетические аспекты аллергии детского возраста. — В сб.: Аллергия и иммунопатология. // Под ред. Г.В. Порядина. М.: ВУНЦМ МЗ РФ. — 1999. — С. 39–50.
11. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир. — 2000. — 592 с.
12. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина. — 1996. — 239 с.
13. Интерферонотерапия: перспективы клинического применения // под ред. М.Г. Романцова. — СПб. — 1998. — 79 с.
14. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новый перспективный класс иммуномодуляторов // Аллергология. — 1999. — № 4. — С. 26–32.
15. Чижов Н.П., Смольская Т.Т., Бойченко П.И. и др. Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности Тилорона // Вопросы вирусологии. — 1990. — № 5. — С. 411–414.
16. Селькова Е.П. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций тилороном // Московск. мед. журнал. — 1999. № 6. — С. 22–23.
17. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение атопических болезней у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М.: — 2002. — 26 с.

А.А. Баранов, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность методов альтернативной терапии у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «НЕТРАДИЦИОННЫХ» МЕТОДОВ (АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ), С ОСОБЫМ АКЦЕНТОМ НА ОБОСНОВАННОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЭТИХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТАМ С АЛЛЕРГИЕЙ, АСТМОЙ И ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФИТОТЕРАПИЯ, НЕТРАДИЦИОННАЯ МЕДИЦИНА, ЛЕЧЕНИЕ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА.

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,
академик РАМН, профессор,
директор Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-30-83
Статья поступила: 16.11.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

Сегодня, несмотря на успехи так называемой традиционной (официальной) медицины, имеющей убедительные доказательства эффективности и безопасности того или иного диагностического, профилактического или лечебного вмешательства, фантастические свидетельства достижений хирургов и оперативных возможностей лечения тяжелейших болезней человечества, как никогда крепки оказались позиции так называемой нетрадиционной или альтернативной медицины. Интересен тот факт, что даже с названием этого направления у нас в стране существует путаница. Так, её приверженцы в России называют себя проводниками «традиционной» медицины в противовес всем тем, кто применяет более доказанные методы официальной, с их точки зрения «нетрадиционной» медицины, а в зарубежной литературе это направление имеет название «дополнительной/альтернативной медицины», и безусловно, более точно отражает истинное положение вещей.

Самое обидное, что этот раздел медицины, даже в названии определённый как дополнительный, на деле пациентами применяется как альтернативный, то есть во многих клинических ситуациях **назначения лечащих врачей игнорируются** и предпочтения отдаются рекомендациям гомеопатов, мануальных терапевтов и других представителей этого направления. Является ли это оправданным? Можем ли мы сегодня спокойно смотреть на то, как наши пациенты уходят в сферу влияния подобного рода лекарей? Есть ли убедительные доказательства того, что они действительно могут помочь людям, не вредя им – то есть, что широко рекламируемые как «эффективные и безопасные» методы действительно являются таковыми?

Итак, многочисленные приверженцы нетрадиционной медицины говорят, что не хотят больше «травиться химией» (то есть употреблять фармакологические препараты), а хотят попробовать излечиться «народными» методами, испытанными временем. Однако, те инстанции, которые дают карт-бланш на этот вид деятельности так же, как и сами пациенты должны предупреждаться и о возможных побочных эффектах таких видов лечения. На деле же мы слышим лишь о том, что все эти методы абсолютно безопасны для человека. Что не может быть верным по определению (применение отдельных растительных компонентов способно вызвать значительные повреждения печени, акупунктура – травмы жизненно важных органов и систем, гомеопатия – усилить симптомы и т.д.). Потому что известны составляющие каждого их видов таких воздействий (аюрведы, китайской и японской фитотерапии, мануальной терапии, гомеопатии и т.д.), а исследования их эффективности и безо-

A.A. Baranov, L.S. Namazova

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

Efficiency of alternative therapy approaches for the children

THE ARTICLE DEALS WITH THE INFORMATION ON OPPORTUNITIES TO APPLY «UNCONVENTIONAL» APPROACHES (ALTERNATIVE THERAPY) WITH THE SPECIFIC STRESS ON THE VALIDITY OF RECOMMENDATIONS FOR THESE TYPES OF TREATMENT PROVIDED FOR THE PATIENTS, SUFFERING FROM ALLERGY, ASTHMA AND RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS.

KEY WORDS: PHYTOTHERAPY, ALTERNATIVE MEDICINE, TREATMENT, BRONCHIAL ASTHMA.

пасности, с одной стороны, очень немногочисленны, а с другой, – не дают возможности сделать корректные выводы ввиду отсутствия правильно построенного дизайна. Нет, конечно, мы не против – пусть исследования в области нетрадиционной терапии проводятся, но качественные – и тогда мы тоже поверим в убедительность их результатов.

Рассмотрим это на примере пациентов с аллергией. Бронхиальная астма признана самым распространённым в мире хроническим заболеванием, в том числе у детей, она широко распространена в индустриально развитых странах, но и в развивающихся тоже [1]. Правда, цифры заболеваемости ею очень разнятся – по данным австралийских и новозеландских врачей, астмой страдают 50% их детского населения, а по данным медиков Папуа Новой Гвинеи, расположенной совсем рядом, астмы у детей их страны нет совсем (0%). Но дело, конечно, не в этом. А в том, что при существующем многообразии действительно эффективных противоастматических лекарственных средств, болезнь по-прежнему находится под контролем только у незначительного числа пациентов, а частота и степень тяжести её течения у многих пациентов продолжают нарастать [1]. При этом неуклонно увеличивается процент тех, кто всерьёз верит в успехи нетрадиционной медицины [2]. Так, в той же Австралии в 1985 г. около 45% семей, имеющих больных астмой, консультировались врачами «нетрадиционниками» [3]! Увеличивается число приверженцев этой терапии в Великобритании [4]. А в США и Германии в начале 21 века (в 2002 г.) около трети пациентов прибегали к помощи специалистов альтернативной медицины. Это означает, что больные с астмой занимаются самолечением, не принимают необходимые им лекарственные средства, а используют травы, препараты растительного происхождения, кофе или чёрный чай, эфедрин- или адреналин-содержащие препараты, продающиеся в аптеках без рецептов, гомеопатию или акупунктуру. И, может, именно из-за этого не уменьшается число госпитализаций по поводу тяжёлых обострений астмы, а часть смертей пациентов астмой, скорее связана со «стероидофобией» и заменой гормонов на другие средства, чем с реальным применением стероидов – этой группы высокоэффективных и достаточно безопасных при правильном применении препаратов [5–8].

Сегодня, в эру биотехнологий и генной инженерии, во многих научных журналах мира продолжают публиковаться результаты исследований по изучению эффективности альтернативных методов терапии. Наша задача – объективно оценить их значимость для практической педиатрии.

Гомеопатия, открытая в 1789 немецким врачом Samuel Hahnemann, – система, основанная на тезисе «лечить подобное подобным» (*Similia similibus curantur*). Надо сказать, что это положение было описано ещё в трудах Гиппократов и Парацельса и вообще использовалось во многих культурах (китайской, индийской, греческой, майя и др.).

Хотя принцип разведения, на котором работает гомеопатия, хорошо известен, объяснения ему так и не смогли дать. Ну действительно, как объяснить, что сенсibilизированные базофилы дегранулируются при добавлении раствора анти-IgE-антител, разведённого в 120 раз [9]! Единственно разумная гипотеза, признанная всеми, состоит в том, что информация о молекулах лекарства может воспроизводиться молекулами самой воды (теория информационных полей). В ранее проведённых исследованиях Hrobjartsson and Gotzsche были найдены лишь небольшие доказательства клинической эффективности гомеопатии, близкой к эффекту плацебо [10, 11]. Позднее, несколько исследователей – Kleijnen *et al.* в 1991 г. и Linde и Jobst 10 лет спустя в 2000 г., изучив всю литературу, посвящённую описанию эффективности гомеопатии, пришли к выводу о том, что нет существенных доказательств терапевтической эффективности этого метода при астме [12, 13]. В базе Medline за период 1975–2001 гг. содержится 40 источ-

ников, появляющихся при выборе таких ключевых слов, как «гомеопатия» и «астма». Однако, ни в одной из них не содержится достаточных свидетельств её эффективности при этой тяжёлой болезни [13]. Точно также не обнаружено свидетельств эффективности гомеопатического средства *Oscillococcinum* для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ [16]. *Oscillococcinum* готовят из сердца и печени уток (эти птицы – основные источники переноса вируса гриппа). Авторы статьи пишут о том, что на основании изученного материала не могут рекомендовать данный гомеопатический препарат для широкого использования. Вывод напрашивается сам собой – все так жизненно необходимые хорошо контролируемые, рандомизированные двойные слепые исследования эффекта гомеопатии при астме ещё впереди.

Было показано, что стандартные техники, применяемые в йоге, такие как упражнения на медленное дыхание (*pranayama*) и медитация способствуют общему улучшению состояния пациентов с астмой за короткий период времени [14, 17–18]. Была отмечена также тенденция к уменьшению использования β_2 -агонистов [15]. Однако, можно предположить, что применение многих дыхательных техник должно облегчать состояние пациента с астмой. Тем более, что из всех опубликованных исследований только одно было корректно построенным, двойным слепым плацебо-контролируемым с положительными результатами. Следовательно, необходимы дополнительные рандомизированные, плацебо-контролируемые, двойные слепые исследования.

Что касается возможности применения гипноза при астме, то, безусловно, он способен несколько уменьшить тревожность, присущую многим астматикам. Однако, ещё в 1984 г. Tunsater сделал заключение, что необходимы контролируемые исследования применения психотерапевтических методов и объективная верификация их эффективности [19]. Следует подчеркнуть, что за прошедшее время так ничего сделано и не было. Традиционная акупунктура зародилась в Китае ещё 2,5 тысячи лет назад (восстановление в теле баланса сил «инь» и «янь»). Акупунктура сегодня необычайно популярна в мире. Причём воздействие на заветные точки теперь оказывают с помощью лазера, электрических импульсов, давления пальцев и т.д. Однако, всеобъемлющих объяснений лечебного воздействия этого метода никому пока дать не удавалось. В недавней работе Li *et al.* показано, что акупунктура у кошек может активировать центральные опиоидные рецепторы, приводя к уменьшению отхождения симпатических импульсов от рогов вентролатеральных отделов ствола мозга, что ведёт, например, к снижению артериального давления [20].

Акупунктуру широко и успешно применяют в лечении аллергических болезней респираторного тракта. Надо сказать, что из всех методов альтернативной медицины наибольшее количество опубликованных исследований как раз касается акупунктуры [21–36]. В напечатанных ранее работах по изучению эффективности акупунктуры при астме приводятся противоречивые результаты, в том числе описывающие отдельные эффекты метода у отдельных пациентов. Наибольший успех был достигнут с помощью этого метода у больных с обострением астмы, причём на короткий срок, без какого-либо эффекта в отношении астмы физического напряжения при применении аурикулярной акупунктуры [37–39]. Гораздо труднее найти доказательства эффективности метода при длительно существующих симптомах болезни. В новом двойном слепом рандомизированном исследовании акупунктуры пытались найти доказательства эффективности метода по улучшению качества жизни и снижению потребности в использовании пациентами бронхолитиков [26]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании показано, что улучшение пациентов с астмой достигается тогда, когда акупунктура добавляется в комплексное лечение болезни [40]. Таким образом, можно

подготовить, что акупунктура способна уменьшить симптомы острой бронхиальной обструкции, а вот её длительное использование в терапии астмы пока изучено недостаточно. Необходимо дополнительные исследования для верификации места акупунктуры в комплексном лечении астмы [41]. К стати, акупунктура может и индуцировать дополнительную бронхообструкцию у астматиков. За период с 1981 по 1994 гг. были описаны нежелательные побочные эффекты при применении этого метода нетрадиционной медицины у 193 пациентов с астмой. Самым частым механическим повреждением был пневмоторакс [42]. И хотя в целом акупунктура является достаточно безвредным методом лечения, следует предупреждать пациентов о возможных опасностях её применения [42]. Многочисленные приверженцы мануальной терапии, включая «респираторных» терапевтов, хиропрактиков и остеопатов говорят пациентам необходимости применения в лечении астмы методов со сходным биологическим действием. Однако, существенных доказательств эффективности таких методов у больных астмой до сих пор не получено [43]. Хиропрактики и остеопаты полагают, что такая болезнь, как астма возникает при неправильном сочленении спинных позвонков, а их метод позволяет восстановить нарушенную структуру (что, конечно, комментировать бесполезно). Что характерно, в новом рандомизированном контролируемом исследовании эффективности спинальных терапевтов у детей с лёгкой и среднетяжёлой астмой, никаких доказательств эффективности воздействия получено не было [44]. Массаж, эта древняя и широко применяемая методика улучшения общего состояния и здоровья, активирует внутренние резервы организма при манипуляции с мягкими тканями. Есть работы, показавшие, что правильно подобранное терапевтическое прикосновение может уменьшить проявления тревожности [45].

Те, кто проповедуют ароматерапию, предлагают вдыхать пары масла эвкалипта и других ароматических веществ, исходящих из соответствующих тканей или других источников. Приверженцы этого метода – наиболее быстро увеличивающаяся когорта среди среднего и младшего медицинского персонала, применяющих методы альтернативной медицины, в США [46]. Ароматерапия очень популярна и в Германии, особенно во время эпидемии гриппа. Однако, в отношении, возможностей её применения при астме – тема более, чем спорная.

Следующее направление альтернативной медицины – натуропатия. Представители этого направления рекомендуют придерживаться гипоаллергенной диеты. Вроде всё понятно и логично: астма у детей – аллергическая болезнь. Непонятно только, почему с помощью этой диеты натуропатами лечатся и многие другие болезни (например, кардиоваскулярные)? При этом наиболее важными компонентами выступают витамин С, магний и рыбий жир (омега-3-жирные кислоты). Нет, мы, конечно, согласны, что такие растения, как лук и чеснок, повышают естественные защитные свойства организма [47]. Однако, следует знать, что они с тем же успехом могут вызывать и обострение астмы [48, 49]. Ещё одним любимым микроэлементом натуропатов является магний, который, по их мнению, играет важную роль в лечении многих тяжёлых болезней [50]. Есть только одно широкое исследование британских авторов, описывающее более 2000 пациентов, у которых была выявлена следующая закономерность – те пациенты, кто потреблял больше магния, имели более высокие показатели ОФВ₁ и более низкие – бронхиальной гиперреактивности [51]. Однако, в недавнем обзоре Miller было показано отсутствие достоверных результатов пользы магния [47].

Ещё один любимый раздел тех, кто не любит официальную медицину – применение в диете морепродуктов. Идея тоже понятна – там, где много едят морепродуктов (например, в Японии), – мало астмы. Эпидемиологические исследования также показали, что диета, обогащённая рыбьим жиром (жирными

кислотами морепродуктов) может иметь положительный эффект на проявления воспаления при ревматоидном артрите и астме [52–54]. Причём особенное улучшение функций лёгких и уменьшение продукции лейкотриенов можно достичь с помощью применения в пищу омега-3 жирных кислот в отличие от омега-6 жирных кислот (содержащихся в кукурузном масле) [55]. Недавно началось исследование эффекта диет, обогащённых омега-3 жирными кислотами по профилактике астмы у детей [56]. Длительное время народность Маори (Новая Зеландия) будет употреблять в пищу зеленые мидии (*Perna canaliculus*). В последние 20 лет доказано, что подобные продукты способны ингибировать продукцию моноцитами эйкозаноидов (LTB₄), демонстрировать стероид-подобный эффект и уменьшать бронхиальную гиперреактивность, однако доказательств того, что они могут реально контролировать течение астмы, до сих пор нет [57–59].

Траволечение при астме используется, можно сказать, с незапамятных времён. Астматиков лечили сигаретами со стромонием (придуманной в Индии). А самым действенным компонентом тысячелетиями использующегося китайского травяного препарата *ma huang*, является сильнейший бронходилататор эфедрин. Наиболее часто растительные препараты, производимые в Азии, содержат такие компоненты, как теофиллин (найденный в листьях чая), кромогликат (обнаруженный на Ближнем Востоке дериват бронходилататора *khella*), бромгексин (муколитик, полученный из малабатского ореха), *Coleus forskholii* (бронхолитик, применяемый в аюрведической медицине). В то же время растения европейского происхождения, в основном, содержат компоненты, обладающие мукорегуляторным действием (например, горчицу, фенхель, мяту и т.д.). Применение растительных препаратов также существенно выросло за последние 10 лет. Однако, лишь немногие из них имеют расшифрованную фармакодинамику (например, *ma huang*, содержащий эфедрин). Легко предоставить весь вред от применения при астме только симптоматической терапии, лишь маскирующей симптомы нарастающего воспаления, что особенно опасно!

Несомненно, следует согласиться с мнением Huntley и Ernst, авторов обзора, обобщающего результаты прочтения огромного числа работ по применению трав у астматиков, и считающих, что часть из них может обладать мукорегуляторным, противовоспалительным (в основном, за счёт стероид-содержащих компонентов) и бронходилатирующим действием [60]. Опять же уместно напомнить, что западная доктрина фитотерапии предполагает стандартизацию приготовления растительных препаратов, с высокой степенью очистки и соблюдением всех правил приготовления. В то же время, восточная доктрина, безусловно, эти правила игнорирует. Соответственно, эффективность приготовленных неизвестным способом сборов может быть весьма сомнительна, в то время, как безопасность несопоставима с продуктами официальной медицины, в том смысле, что риск от их применения может быть весьма высок. Ещё одним важным аспектом является следующий: не следует смешивать травы неизвестного происхождения с синтетическими лекарствами [61].

Вот здесь будет особенно уместно упомянуть о лекарственных средствах растительного происхождения с хорошо известным составом и механизмом действия, которые проходили и проходят серьёзные испытания эффективности и безопасности. Речь идет о препаратах, производимых по новой революционной технологии – фитониринг (от *phytoneering*: *phyto* – растение и *engineering* – разработка, технология), которая создает «инженерную» конструкцию комплекса взаимодополняющих трав. Эти свойства присущи препаратам, выпускаемым компанией «Бионорика АГ» (Германия) – признанным в мире лидером широких научно-клинических исследований в области фитотерапии. Хорошо известны составы препаратов Тонзилгон Н, Синупрет, Бронхипрет и результаты их испытаний. Так,

оценка эффективности Бронхипрета, представляющего собой экстракт тимьяна, плюща и корня первоцвета при остром бронхите по сравнению с ацетилцистеином проводилась в мультицентровом сравнительном когортном исследовании [62]. В нем приняли участие более 7 тысяч пациентов с острым неосложнённым бронхитом. Результаты исследования показали, что Бронхипрет превосходит синтетический муколитик, как по клиническому эффекту, так и относительно уровня побочных действий. В данной модели было проведено также сравнение противовоспалительных свойств Бронхипрета и ацетилцистеина, по сравнению с эталонным веществом фенилбутаноном. В эксперименте капли Бронхипрет приводили к быстрой дозозависимой задержке отека в течение первых двух часов после индукции. Особенно высокое противоотечное действие (52% по сравнению с 20% ацетилцистеина) было у экстракта тимьяна. Максимальный эффект длился 2 часа и соответствовал действию эталонного вещества.

В исследовании отечественных учёных была исследована эффективность Тонзилгон Н в профилактике гриппа и ОРВИ в организованных коллективах школьников [63]. Была доказана его высокая эффективность: заболеваемость по сравнению с группой детей, его не получавших, уменьшилась в 3,6 раза, среднее число пропущенных дней по болезни на фоне приёма препарата снизилось в 6,5 раза, значительно сократилась доля тяжёлых форм заболевания (с 48 до 12,5%). При этом заболеваемость по сравнению с группой детей, привитых вакциной Гриппол, была ниже в 1,2 раза, а по сравнению с группой детей, принимавших гомеопатические препараты, в 1,4 раза. Удобная форма препарата и частота приёма (3 раза в сут) позволяет эффективно осуществлять профилактические мероприятия в массовых коллективах. Отсутствие противопоказаний, включая отсутствие побочных эффектов, а главное аллергических реакций, также способствовало широкому применению у детей. Эти результаты позволили сделать вывод о том, что Тонзилгон Н, имеющий выраженный иммуномодулирующий (корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща), противовоспалительный (цветки ромашки, листья ореха, трава тысячелистника, трава хвоща, тра-

ва одуванчика), обволакивающий (листья ореха, трава тысячелистника, кора дуба) и противовирусный (кора дуба) эффект может использоваться как средство неспецифической профилактики в период эпидемии гриппа и ОРВИ.

Лекарственные растения, входящие в состав препарата Синупрет (корень горечавки, цветки первоцвета, трава щавеля, цветки бузины и трава вербены), оказывают секретолитическое (улучшение текучести патологически густой слизи и улучшении муколиарного клиренса), иммуномодулирующее и противовоспалительное (уменьшение отека тканей, восстановление вентиляции и дренажа) действие, а также препятствуют размножению вирусов (гриппа группы А, парагриппа и риносинтициального вируса). Результаты изучения эффективности применения Синупрета для профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) у часто болеющих детей, показали, что применение фитопрепарата снижает уровень заболеваемости ОРИ и гриппом, облегчает течение ОРИ [64]. Синупрет обладает хорошей переносимостью и может быть рекомендован для широкого использования для профилактики ОРИ в организованных детских коллективах.

Как видно из вышеописанного, на сегодняшний день нам, как никогда, необходимы широкомасштабные исследования эффективности и безопасности альтернативных методов исследования.

Ещё один аспект, который мы не можем обойти молчанием, заключается в том, что слишком много информации черпается сегодня и пациентами, и врачами из Интернета. И не случайно всемирную паутину всё чаще называют мировой помойкой. Потому что здесь размещено очень много недобросовестной информации – про препараты без доказанной эффективности и весьма сомнительной безопасности, про спорные методы, которые позиционируются как единственно возможные в данной клинической ситуации, про негосударственные медицинские центры и про таблетки «от всего». В этой связи особенно важна позиция профессиональной организации детских врачей нашей страны – Союза педиатров России. С коей Вы сейчас ознакомились.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Огородова Л.М. Тест по контролю над астмой у детей – современный инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой у детей, соответствующий новой концепции GINA 2006 // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3, № 6. — С. 39–43.
- Szelenyi I., Brune K. Unconventional Therapies in Asthma // *Drugs of Today*. — 2001. — V. 37, № 10. — pp. 651–664.
- Donnelly W.J., Spykerboer J.E., Thong Y.H. Are patients who use alternative medicine dissatisfied with orthodox medicine? // *Med J Aust*. — 1985. — № 142. — P. 539–541.
- Lewith G.T., Watkins A.D. Unconventional therapies in asthma: // *An overview Allergy*. — 1996. — № 51. — P. 761–769.
- Graham D.M., Blaiss M.S. Complementary/alternative medicine in the treatment of asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2000. — № 85. — P. 438–447.
- Kreck C., Saller R. Herbal drugs of foreign cultures and medical systems exemplified by Indian incense. Considerations regarding social and insurance medicine expert assessment // *Versicherungsmedizin*. — 1999. — № 51. — P. 122–127.
- Blanc P.D., Kuschner W.G., Katz P.P., Smith S., Yelin E.H. Use of herbal products, coffee or black tea, and over-the-counter medications as self-treatments among adults with asthma // *J Allergy Clin. Immunol*. — 1997. — № 100. — P. 789–791.
- Bousquet J., Hatton F., Godard P., Michel F.B. Asthma mortality in France // *J Allergy Clin Immunol*. — 1987. — № 80. — P. 389–394.
- Davenas E., Beauvais F., Amasa J. et al. Human basophil degranulation triggered by very diluted antiserum against IgE // *Nature*. — 1988. — № 333. — P. 816–818.
- Joyce D.P., Jackevicius C., Chapman K.R., McIvor R.A., Kesten S. The placebo effect in asthma drug therapy trials: a meta-analysis // *J Asthma*. — 2000. — № 37. — P. 303–318.
- Hrobjartsson A., Gotzsche P.C. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment // *N. Engl J Med*. — 2001. — № 344. — P. 1584–1602.
- Kleijnen J., Knipschild P., ter Riet G. Clinical trials of homeopathy // *BMJ*. — 1991. — № 302. — P. 316–323.
- Linde K., Jobst K.A. Homeopathy for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev* 2000. — № 2. — CD000353
- Khanam A.A., Sachdeva U., Guleria R., Deepak K.K. Study of pulmonary and autonomic functions of asthma patients after yoga training // *Indian J Physiol Pharmacol*. — 1996. — № 40. — P. 318–324.
- Singh V., Wisniewski A., Britton J., Tattersfield A. Effect of yoga breathing exercises (pranayama) on airway reactivity in subjects with asthma // *Lancet*. — 1990. — № 335. — P. 1381–1383.
- Vickers A.J., Smith C. Homeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. // *Cochrane Library*. — 2002. — issue 2. — CD 001957.
- Opat A.J., Cohen M.M., Bailey M.J., Abramson M.J. A clinical trial of the Buteyko Breathing Technique in asthma as taught by a video // *J. Asthma*. — 2000. — № 37. — P. 557–564.
- Ernst E. Breathing techniques—adjunctive treatment modalities for asthma? A systematic review // *Eur. Respir. J*. — 2000. — № 15. — P. 969–972.
- Tunsater A. Emotions and asthma II // *Eur J Respir Dis Suppl*. — 1984. — № 136. — P. 131–7.
- Li P., Tjeng A-Looi S., Longhurst J.C. Rostral ventrolateral medullary opioid receptor subtypes in the inhibitory effect of electroacupuncture on reflex autonomic response in cats // *Auton Neurosci*. — 2001. — № 89. — P. 38–47.
- Linde K., Jobst K., Panton J. Acupuncture for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev* 2000. — 2. — CD 000008.
- Hu J. Clinical observation on 25 cases of hormone dependent bronchial asthma treated by acupuncture // *J Tradit Chin Med*. — 1998. — № 18. — P. 27–30.
- Zhou R.L., Zhang J.C. An analysis of combined desensitizing acupoints therapy in 419 cases of allergic rhinitis accompanying asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. — 1997. — № 17. — P. 587–9.
- Medici T.C. Acupuncture and bronchial asthma // *Forsch Komplementarmed*. — 1999. — № 6. — P. 26–8.
- Davis P.A., Chang C., Hackman R.M., Stern J.S., Gershwin M.E. Acupuncture in the treatment of asthma: A critical review // *Allergol Immunopathol (Madr)*. — 1998. — № 26. — P. 263–271.
- Biernacki W., Peake M.D. Acupuncture in the treatment of stable asthma // *Respir Med*. — 1998. — № 92. — P. 1143–1145.
- Jobst K.A. A critical analysis of acupuncture in pulmonary disease: Efficacy and safety of the acupuncture needle // *J Altern Complement Med*. — 1995. — № 1. — P. 57–85.
- Kleijnen J., ter Riet G., Knipschild P. Acupuncture and asthma: A review of controlled trials // *Thorax*. — 1991. — № 46. — P. 799–802.
- Tandon M.K., Soh P.F., Wood A.T. Acupuncture for bronchial asthma? A double-blind crossover study // *Med. J. Aust*. — 1991. — № 154. — P. 409–12.

30. Zang, J. Immediate antiasthmatic effect of acupuncture in 192 cases of bronchial asthma // J Tradit. Chin. Med. — 1990. — №. 10. — P. 89–93.
31. Tandon, M.K., Soh, P.F. Comparison of real, placebo acupuncture in histamine-induced asthma. A double-blind crossover study // Chest. — 1989. — №. 96. — P. 102–105.
32. Sternfeld, M., Fink, A., Bentwich, Z., Eliraz, A. The role of acupuncture in asthma: Changes in airways dynamics and LTC4 induced LAI // Am. J. Chin. Med. — 1989. — №. 17. — P. 129–134.
33. Fung, K.P., Chow, O.K., So, S.Y. Attenuation of exercise-induced asthma by acupuncture // Lancet. — 1986. — №. 20. — P. 1419–1422.
34. Tashkin, D.P., Kroening, R.J., Bresler, D.E., Simmons, M., Coulson, A.H., Kerschnar, H. A controlled trial of real and simulated acupuncture in the management of chronic asthma // J Allergy Clin Immunol. — 1985. — №. 76. — P. 855–864.
35. Bergsmann, O. Acupuncture and thoraco-pulmonary function // Prax Klin Pneumol. — 1979. — №. 33. — P. 695–700.
36. Berger, D., Nolte, D. Acupuncture in bronchial asthma: Bodyplethysmographic measurements of acute bronchospasmolytic effects // Comp Med East West. — 1977. — №. 5. — P. 265–269.
37. Yu, D.Y.C., Lee, S.P. Effect of acupuncture on bronchial asthma // Clin. Sci. Mol. Med. — 1976. — №. 51. — P. 503–509.
38. Takishima, T., Mue, S., Tamura, G. The bronchodilating effect of acupuncture in patients with acute asthma // Ann Allergy. — 1982. — №. 48. — P. 44–49.
39. Chow, O.K.W., So, S.Y., Lam, D.Y.C.Y., Yeung, C.Y. Effect of acupuncture on exercise-induced asthma // Lung. — 1983. — №. 161. — P. 321–326.
40. Joos, S., Schott, C., Zou, H., Daniel, V., Martin, E. Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: A randomized controlled study // J Altern Complement Med. — 2000. — №. 6. — P. 519–25.
41. Anonymous. NIH consensus conference. Acupuncture // JAMA. — 1998. — №. 280. — P. 1518–24.
42. Norheim, A.J. Adverse effects of acupuncture: A study of the literature for the years 1981–1994 // J Altern Complement Med. — 1996. — №. 2. — P. 291–297.
43. Hondras, M.A., Linde, K., Jones, A.P. Manual therapy for asthma // Cochrane Database Syst Rev. — 2000. — №. 2. — CD001002.
44. Balon, J., Aker, P.D., Crowther, E.R. et al. A comparison of active and stimulated chiropractic manipulation as adjunctive treatment for childhood asthma // N Engl J Med. — 1998. — №. 339. — P. 1013–1020.
45. Field, T., Hentleff, T., Hernandez-Reif, M. et al. Children with asthma have improved pulmonary functions after massage therapy // J Pediatr. — 1998. — №. 132. — P. 854–858.
46. Buckle, J. The role of aromatherapy in nursing care // Nurs Clin North Am. — 2001. — №. 36. — P. 57–72.
47. Miller, A.L. The etiologies, pathophysiology, and alternative/complementary treatment of asthma // Altern Med Rev. — 2001. — №. 6. — P. 20–47.
48. Anibarro, B., Fontela, J.L., De La Hoz, F. Occupational asthma induced by garlic dust // J Allergy Clin Immunol. — 1997. — №. 100. — P. 734–8.
49. Perez-Pimiento, A.J., Moneo, I., Santaolalla, M., de Paz, S., Fernandez-Parra, B., Dominguez-Lazaro, A.R. Anaphylactic reaction to young garlic // Allergy. — 1999. — №. 54. — P. 626–629.
50. Szelenyi, I. Therapeutic potential of magnesium // Drugs Fut. — 1991. — 27. — P. 275–283.
51. Britton, J., Pavord, I., Richards, K. et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample // Lancet. — 1994. — №. 344. — P. 357–362.
52. Peat, J.K. Prevention of asthma // Eur J Respir. — 1996. — №. 9. — P. 1545–1555.
53. Sridhar, M.K. Nutrition and lung health // Proc Nutr Soc. — 1999. — №. 58. — P. 303–308.
54. Schwartz, J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease // Am J Clin Nutr. — 2000, 71 (Suppl.). — P. 393S–6S.
55. Okamoto, M., Mitsunobu, F., Ashida, K. et al. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma // Intern Med. — 2000. — №. 39. — P. 107–11.
56. Mihrshahi, S., Peat, J.K., Webb, K. et al. The childhood asthma prevention study (CAPS): design and research protocol of a randomized trial for the primary prevention of asthma // Control Clin Trials. — 2001. — №. 22. — P. 333–354.
57. Villani, F., Comazzi, R., De Maria, P., Galimberti, M. Effect of dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids on bronchial hyperactivity in subjects with seasonal asthma // Respiration. — 1998. — №. 65. — P. 265–269.
58. Nagakura, T., Matsuda, S., Shichijyo, K., Sugimoto, H., Hata, K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma // Eur Respir J. — 2000. — №. 16. — P. 861–865.
59. Woods, R.K., Thien, F.C., Abramson, M.J. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst Rev. — 2000. — №. 4. — CD001283.
60. Huntley, A., Ernst, E. Herbal medicines for asthma: A systematic review // Thorax. — 2000. — №. 55. — P. 925–929.
61. Fugh-Berman, A. Herb-drug interactions // Lancet. — 2000. — №. 355. — P. 134–138.
62. Измаил Х., Виллер Г., Штайндль Х. Когортное исследование препарата Бронхипрет в сравнении с синтетическими муколитическими средствами. 2006, 4 с.
63. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. Тонзилгон в сезонной профилактике ОРВИ и их осложнений в организованных детских коллективах // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2005. — Т. 2. — №. 4. — с. 57–59.
64. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. Фитотерапия в сезонной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, №. 6 — с. 52–55.

Синупрет®

Ваша таблетка от насморка



- Базисная терапия простудного насморка и риносинусита, а также профилактика осложнений
- Оказывает выраженное секретолитическое, противовоспалительное и противовирусное действие
- Снимает отечность и заложенность носа
- Может применяться с 2-х летнего возраста

Бронхипрет®

Двойная сила тимьяна против кашля и бронхита



- Уникальный экстракт Тимьяна для лечения и профилактики острых и хронических бронхитов
- Оптимальная концентрация активных веществ
- Комплексное бронхолитическое, противовоспалительное и противовирусное действие
- Специальная форма - сироп для детей с 3 месяцев

Тонзилгон® Н

Сила Вашего здоровья



- Лечение и профилактика острых и хронических тонзиллитов, фарингитов и ларингитов, особенно у часто болеющих детей
- Сокращает количество рецидивов хронического тонзиллита
- Снимает боль и першение в горле
- Обладает иммуномодулирующим действием
- Может применяться в любом возрасте

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Лечение и вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей

ПОВСЕМЕСТНО, ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СЕРЬЁЗНУЮ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНУЮ И ЭКОНОМИЧЕСКУЮ ПРОБЛЕМУ. РОТАВИРУСНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРИТ ПЕРЕНОСИТ КАЖДЫЙ РЕБЁНОК МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА. ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ОСЛОЖНЯЕТСЯ РАЗВИТИЕМ ДЕГИДРАТАЦИИ И ТРЕБУЕТ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭКСИКОЗА. СТАНДАРТОМ ЛЕЧЕНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ ОРАЛЬНОЙ РЕГИДРАТАЦИИ, КОТОРАЯ В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ СПОСОБСТВУЕТ БЫСТРОМУ УЛУЧШЕНИЮ СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ. ВМЕСТЕ С ТЕМ СЕГОДНЯ, СОГЛАСНО МЕТАФОРЕ ЭКСПЕРТОВ ВОЗ, «ЛУЧШИМ РАСТВОРОМ» ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ТЯЖЁЛОЙ РОТАВИРУСНОЙ ДИАРЕИ МОЖЕТ СТАТЬ РОТАВИРУСНАЯ ВАКЦИНА. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ ДВЕ ВАКЦИНЫ, ПОКАЗАВШИЕ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ. ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИХ ВАКЦИН МОЖЕТ СПОСОБСТВОВАТЬ ЗНАЧИМОМУ СНИЖЕНИЮ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ И СМЕРТНОСТИ ОТ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА. В СТАТЬЕ ИЗЛОЖЕНЫ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ГАСТРОЭНТЕРИТ, ДИАРЕЯ, ДЕТИ, РЕГИДРАТАЦИЯ, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА, РОТАВИРУСНАЯ ВАКЦИНА.

42

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог отделения
диагностики и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 117991, Москва,
Ломоносовский проспект, дом 2/62
Телефон: (495) 967-14-21
Статья поступила: 17.11.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

Ротавирусный гастроэнтерит является самой частой причиной тяжёлой диареи у детей первых лет жизни и обуславливает до 60% госпитализаций детей как в развивающихся, так и в развитых странах. Ежегодно ротавирусная инфекция уносит более 600 000 детских жизней во всем мире [1, 2]. Вне зависимости от уровня развития системы здравоохранения эта инфекция представляет серьёзную медико-социальную и экономическую проблему.

В странах с умеренным климатом пик заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом приходится на холодные месяцы года (с ноября по апрель). Ротавирус обладает высокой контагиозностью и значительной устойчивостью к факторам окружающей среды, в том числе резистентностью к стандартным дезинфицирующим средствам. Это определяет повсеместную распространённость инфекции и высокую заболеваемость. Ротавирусную инфекцию хотя бы однажды переносит каждый ребёнок в возрасте до 5 лет. Наиболее тяжело гастроэнтерит протекает у детей в возрасте 4–36 месяцев (рис. 1), повторное инфицирование ротавирусом обычно вызывает более лёгкие симптомы [3, 4]. Ротавирус передаётся непосредственно от человека к человеку, механизм инфицирования фекально-оральный. Инкубационный период болезни обычно не превышает 2 дней, но иногда может продолжаться до 7 дней. Ротавирусная инфекция вызывает заболевание различной степени тяжести: от бессимптомного течения или лёгкой диспепсии до тяжёлого профузного поноса с жизнеугрожающей дегидратацией [5, 6]. Типичными симптомами ротавирусного гастроэнтерита являются водянистая диарея, рвота и лихорадка. Сочетание этих трёх симптомов, по данным исследований, отмечается более чем у половины детей (56%), реже болезнь проявляется только рвотой и диареей (38%), диареей и лихорадкой (19%) или лихорадкой и

T.V. Kulichenko

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

Treatment and vaccine prevention of rotaviral infection among children

IRRESPECTIVE OF THE LEVEL OF HEALTHCARE SYSTEM DEVELOPMENT ROTAVIRAL INFECTION IS A SERIOUS MEDICAL, SOCIAL AND ECONOMIC PROBLEM AT ALL TIMES. ANY INFANT HAS TO UNDERGO ROTAVIRAL GASTROENTERITIS. THE RUN OF THE DISEASE AMONG INFANTS IS MOSTLY OFTEN AGGRAVATED BY DEHYDRATION AND NEEDS INTENSE TREATMENT OF EXICOSIS. THE STANDARD OF TREATMENT IS AN ORAL REHYDRATION, WHICH IS IN MOST CASES CONTRIBUTES TO A QUICKER IMPROVEMENT OF THE CHILDREN'S STATUS. IN THE MEANTIME, ACCORDING TO THE METAPHOR PUT FORWARD BY THE WHO EXPERTS «THE BEST SOLUTION» TO PREVENT ACUTE ROTAVIRAL DIARRHEA TODAY MAY BECOME A ROTAVIRAL VACCINE. NOWADAYS, IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD, TWO VACCINES, WHICH SHOWED HIGH EFFICIENCY AND SAFETY IN CLINICAL RESEARCH, HAVE BEEN REGISTERED. APPLICATION OF THESE VACCINES MAY CONTRIBUTE TO THE SIGNIFICANT REDUCTION OF THE ACUTE FORMS OF ROTAVIRAL INFECTION AMONG INFANTS, HOSPITALIZATIONS AND MORTALITY CAUSED BY ROTAVIRAL GASTROENTERITIS. THIS ARTICLE HIGHLIGHTS THE PRINCIPLES OF TREATMENT AND POSSIBILITY FOR VACCINE PREVENTION OF ROTAVIRAL INFECTION AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: ROTAVIRAL INFECTION, GASTROENTERITIS, DIARRHEA, CHILDREN, REHYDRATION, VACCINE PREVENTION, ROTAVIRAL VACCINE.

рвотой (13%) [7]. В редких случаях присутствует лишь какой-либо один из триады симптомов. У детей школьного возраста и у взрослых степень тяжести симптомов, как правило, значительно меньше, гастроэнтерит чаще протекает у них в лёгкой или стёртой форме, проявляясь умеренными болями в животе, тошнотой, снижением аппетита или метеоризмом. Водянистая диарея с частотой стула до 10–20 раз в сутки чаще развивается у детей первых лет жизни. Дети раннего возраста имеют повышенный риск быстрого развития тяжёлой дегидратации в связи с большей относительной потребностью в жидкости (не менее 120–140 мл/кг жидкости в сутки!), более высоким уровнем метаболизма, меньшими резервами жидкости, а также зависимостью потребления жидкости от других людей [4].

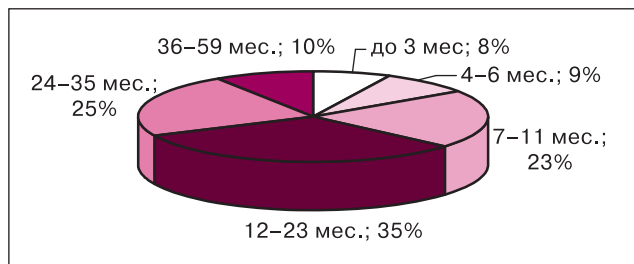
ЛЕЧЕНИЕ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА

Тяжесть ротавирусного гастроэнтерита у детей обусловлена развивающимся обезвоживанием организма. В связи с этим основой рациональной терапии является проведение адекватной регидратации.

Тактику проведения регидратации определяют в зависимости от степени и типа обезвоживания пациента (табл. 1). При ротавирусном гастроэнтерите обычно развивается изотонический эксикоз. Гипонатриемия возникает при длительной диарее, при этом чаще наступает гиповолемический шок за счёт снижения объёма внеклеточной жидкости. Стандартом лечения острой ротавирусной диареи является проведение оральной регидратационной терапии с применением глюкозо-солевых растворов в сочетании с правильным питанием [8–12].

Оральная регидратация проводится при лёгком и умеренном эксикозе как основной метод лечения и при тяжёлом

Рис. 1. Возрастная структура госпитализированных детей с ротавирусным гастроэнтеритом (по данным Charles et al., 2002)



эксикозе как дополнение к парентеральной регидратации, как только ребёнок будет в состоянии пить (табл. 2). Оральная регидратация наиболее эффективна при её применении с первых часов болезни. По данным ВОЗ, проведение оральной регидратации в ранние сроки заболевания снижает летальность в 2–14 раз и уменьшает потребность в госпитализации больных в 2 раза.

Для оральной регидратации используются стандартные оральные регидратационные растворы (ОРР), в состав которых входят хлориды натрия и калия, цитрат/бикарбонат натрия и глюкоза (Регидрон, Глюкосолан). Поскольку углеводы (глюкоза, сахароза, амилопектин в составе рисового отвара) усиливают абсорбцию калия и натрия в тонкой кишке, ускоряя восстановление водно-электролитного баланса, использование глюкозо-солевых растворов для оральной регидратации является физиологически обоснованным. Для проведения оральной регидратации давно с успехом используются также растворы, содержащие полимерные углеводы (рисовая слизь, крахмал, декстринмальтоза): «ORS 200 Морковно-рисовый отвар», «Морковный

Таблица 1. Оценка степени дегидратации у детей

Симптомы	Лёгкая (1 степень)	Среднетяжёлая (2 степень)	Тяжёлая (3 степень)
Потеря веса	4–5%	6–9%	≥10%
Дефицит воды	40–50 мл/кг	60–90 мл/кг	100–110 мл/кг
Общее состояние	Беспокойство или возбуждение	Беспокойство, возбуждение или сонливость	Сонливость, вялость, акроцианоз, нарушение сознания
Жажда	Нет жажды или пьёт жадно	Пьёт жадно	Пьёт плохо или не пьёт
Глазные яблоки	Не изменены	Мягкие, запавшие	Запавшие
Родничок	Не изменен	Слегка западает	Втянут
Слёзы	Есть	Нет	Нет
Слизистая рта	Влажная	Суховатая	Очень сухая
Кожная складка	Расправляется немедленно	Расправляется медленно	Расправляется >2 сек
Пульс	Нормальный	Быстрый, слабый	Быстрый, очень слабый
Тоны сердца	Громкие	Приглушены	Глухие
Диурез	Сохранён	Снижен	< 10 мл/кг в сут

Таблица 2. Показания к проведению оральной и парентеральной регидратации

Показания для проведения оральной регидратации
Начальные проявления диареи
Обезвоживание 1–2-й степени
Дополнение к парентеральной регидратации (когда ребёнок способен пить)
Показания к парентеральной регидратации
Обезвоживание 2–3-й степени
Гиповолемический, инфекционно-токсический шок
Сочетание эксикоза с тяжёлой интоксикацией
Неукротимая рвота
Интестинальная обструкция
Олигурия или анурия, сохраняющаяся при первом этапе регидратации
Нарастание объёма диареи на фоне проведения оральной регидратации в течение 2 сут
Неэффективность оральной регидратации в течение суток

суп Моро». Добавлением в ОРР рисового отвара можно повысить его калорийность, не повышая при этом осмолярности раствора [13].

В 2001 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала к использованию новую формулу ОРР со сниженной осмолярностью за счёт меньшего содержания глюкозы и натрия (245 мОсм/л по сравнению с прежним показателем 311 мОсм/л). Снижение осмолярности ОРР способствует ускорению процесса абсорбции жидкости, более быстрому восстановлению потерь жидкости и рекомендуется для лечения детей с острой осмотической нехолерной диареей. Примером гипоосмотического глюкозо-солевого раствора является Гастролит с экстрактом ромашки. Электrolитный состав этого препарата разработан в соответствии с последними рекомендациями Европейского Общества Детской Гастроэнтерологии и Питания (ESPGAN).

ПРОВЕДЕНИЕ ОРАЛЬНОЙ РЕГИДРАТАЦИИ

Оральная регидратация проводится в два этапа.

На первом этапе оральной регидратации проводится ликвидация существующего дефицита массы тела ребёнка. При этом в первые 4–6 ч вводят ОРР из расчёта 50–100 мл/кг массы тела дробно, начиная с 5 мл каждые 5 мин. Возможен расчёт необходимого объёма жидкости по формуле: $\text{мл/ч} = (M \times P \times 10)$; 6, где M – фактическая масса тела ребёнка в кг; P – процент острой потери массы тела за счёт эксикоза; 10 – коэффициент пропорциональности.

Необходимо всегда учитывать продолжающуюся потерю жидкости с рвотой или калом: обычно детям в возрасте до 3 лет ОРР назначается из расчёта 10 мл/кг массы тела на каждый водянистый стул или 2 мл/кг массы тела на каждый эпизод рвоты. Существует и другой вариант расчёта: после каждого эпизода рвоты/диареи детям весом до 10 кг необходимо давать дополнительно 60–120 мл ОРР, детям весом более 10 кг – 120–240 мл ОРР. В случае рвоты оральное введение жидкости необходимо продолжать после небольшой паузы (5–10 мин). С рвотой обычно теряется меньше воды и солей, чем вводится при регидратации. При невозможности глотания, других трудностях осуществления оральной регидратации возможно проведение энтеральной регидратации – капельно через назогастральный зонд. По данным исследований, энтеральная регидратация не уступает по эффективности, а по количеству нежелательных побочных явлений даже превосходит парентеральную [14].

Во второй этап оральной регидратации (в последующие 18–20 ч) вводят остаток расчётного суточного объёма жидкости с учётом жидкой пищи [10, 11].

На этом этапе оральной регидратации ОРР сочетаются с введением бессолевых растворов (сладкий чай, кипячёная вода, компот без сахара). Необходимо позаботиться о поддерживающей калорийности пищи. Голодание не является целесообразным, так как без адекватного питания диарея обычно усиливается. Показана соответствующая возрасту диета, в том числе продолжение грудного или искусственного вскармливания. В последнем случае возможно кратковременное использование безлактозных или низколактозных молочных смесей в связи с относительной лактазной недостаточностью у детей с ротавирусным гастроэнтеритом. Вводится высококалорийная легкоусвояемая пища (рис, бананы, сухари).

С расширением объёма питания доля ОРР уменьшается. По мере уменьшения рвоты и диареи объём разовых порций жидкости и интервал между их приёмом можно увеличивать. Не целесообразно давать детям сладкие напитки, соки. Обладая высокой осмолярностью, сладкие растворы могут препятствовать улучшению состояния. Регидратация большими разовыми объёмами жидкости может провоцировать рвоту.

Адекватная оральная регидратация в большинстве случаев оказывается высоко эффективной. Преимущества её, в сравнении с парентеральной регидратацией, очевидны: она менее болезненна, доступна для проведения родителями, не требует специальных навыков и оборудования, более экономична и имеет значительно меньше побочных эффектов. Тем не менее, многие врачи предпочитают проводить внутривенную регидратацию, считая её более эффективной. Результаты исследований показывают, что даже при лечении среднетяжёлого эксикоза на фоне ротавирусного гастроэнтерита пероральная регидратация столь же эффективна, как и внутривенная [15]. При тяжёлом эксикозе, интоксикации (табл. 2), а также при невозможности проведения адекватной оральной регидратации, показано проведение внутривенной регидратации глюкозо-солевыми растворами. Возмещение объёма жидкости проводится с учётом потерь и типа эксикоза. При изотоническом типе обезвоживания за 24 ч возмещают 2/3 дефицита воды и натрия, при необходимости проводится коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия.

ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ

Идея создания ротавирусной вакцины не молода. Попытки создания вакцины для предотвращения заболевания «реовирусной диареей» у животных датируются 1972 г. Человеческие ротавирусные вакцины разрабатываются со времени идентификации вируса. Обоснованием для создания вакцины является, прежде всего, социально-экономическое бремя инфекции. Возможность создания вакцины определяется современными знаниями антигенной структуры ротавируса и особенностей формирования иммунитета к возбудителю, эпидемиологическими данными о распространении ротавирусных серотипов.

Ротавирусную инфекцию трудно предотвратить, поскольку вирус чрезвычайно быстро и легко распространяется в группе людей, контактирующих с заболевшим человеком. Заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом не различается в странах с различным уровнем развития здравоохранения и санитарно-гигиенического обеспечения. Более того, улучшение санитарно-гигиенических условий практически не предупреждает возможность заболевания [6, 16–18]. Частота госпитализаций детей с тяжёлой ротавирусной диареей существенно не снижается во всем мире в течение нескольких десятилетий [1, 3].

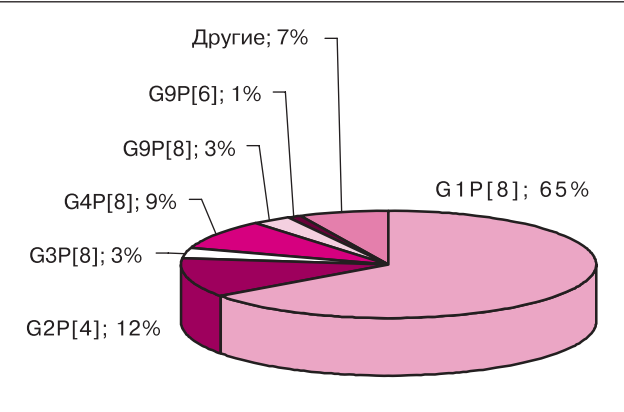
В последние годы хорошо изучена антигенная структура вируса. На основании антигенных свойств структурного белка внутреннего капсида VP6 выделено 7 серогрупп (от А до G) ротавирусов. Патогенными для человека являются серогруппы А, В и С. Серогруппа А наиболее часто обуславливает ротавирусный гастроэнтерит у человека, вызывая вспышки тяжёлой диареи у детей младшего возраста в эндемических очагах как в развитых, так и в развивающихся странах. Серогруппа В более распространена в Азии, в частности в Китае; ротавирусы серогрупп В и С чаще вызывают диарею у взрослых и детей старшего возраста [19, 20].

Серотипы описаны только для серогруппы А, их классификация основывается на наличии двух поверхностных антигенов VP4 и VP7, к которым в организме человека образуются нейтрализующие антитела [5, 19, 20]. По структуре VP7 – антигена выделяют G-серотипы (glycoproteine), у человека описано 11 G-серотипов, им соответствует 11 генотипов. Однако повсеместно наиболее распространены всего 4 серотипа: G1–G4, а в последние годы растёт частота выявления G9-серотипа (рис. 2).

VP4 – антиген обуславливает выделение P-серотипов (*protease sensitive*), описано 11 патогенных для человека серотипов. Так же, как и G-серотипы, они обозначаются числами

ми, но соответствующие им Р-генотипы обычно указывают в квадратных скобках. Если количество изученных G-серотипов и G-генотипов соответствует друг другу, то количество Р-генотипов превышает количество Р-серотипов, поэтому обычно в номенклатуре указывается Р-серотип вируса, его Р-генотип и его G-серотип, например: P1A[8]G1. У человека наиболее часто выявляются ротавирусы с серотипами G1, G3 и G4 в комбинации с P1A[8] и G2 в комбинации с P1B[4]. Серотип G9 обычно ассоциируется с P1A[8] или P2A[6] [20]. После перенесённой ротавирусной инфекции у человека возникает естественный иммунитет к ротавирусу. В частности, после инфекции в сыворотке и желудочно-кишечном тракте выявляются антитела, защищающие от развития тяжёлой диареи при повторном инфицировании ротавирусом [5, 21]. Решающую роль в формировании иммунитета к ротавирусам, по-видимому, играют мукозальные (интестинальные) IgA-антитела и сывороточные IgG-антитела [22]. Значение сывороточных антител к поверхностным белкам ротавируса в иммунной защите от последующих инфекций остаётся неясным, не все исследования выявляют зависимость между уровнем антител в сыворотке и их протективным эффектом [23]. Иммунитет после перенесённой ротавирусной инфекции является серотип-специфическим (гомотипическим). Защитный потенциал перекрёстного иммунитета остаётся неясным, инфицирование одним серотипом не предотвращает заболевания ротавирусным гастроэнтеритом с другим серотипом [4, 22]. После повторных инфекций развивается гетеротипический иммунитет. Роль клеточно-опосредованного иммунитета изучена ещё в меньшей степени, но, вероятно, значима и для выздоровления от инфекции, и в защите от повторных заболеваний [24, 25]. Дети могут инфицироваться ротавирусом неоднократно, первая инфекция в возрасте старше 3 месяцев обычно протекает в виде тяжёлого гастроэнтерита с дегидратацией. Исследования показывают, что иммунитет возрастает с каждой перенесённой инфекцией, причём он эффектив-

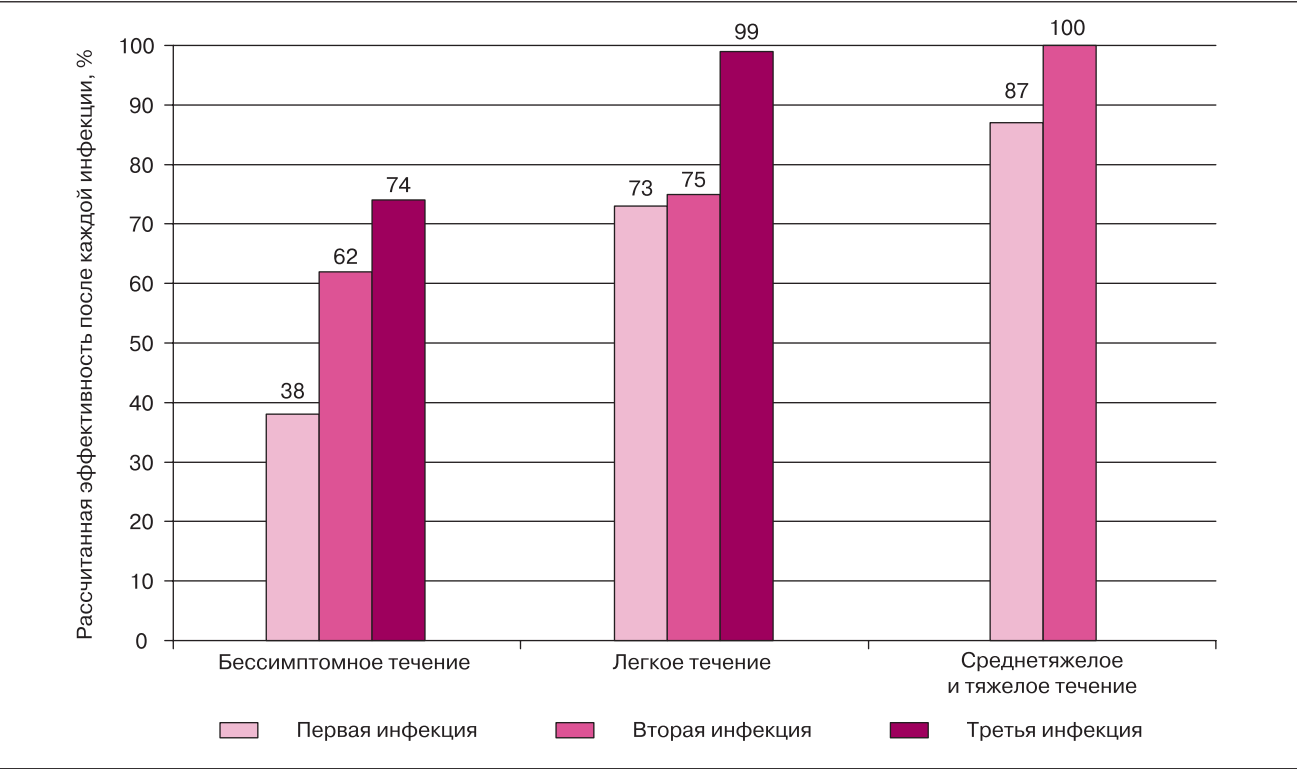
Рис. 2. Распространённость серотипов ротавируса (обобщённые данные по различным странам мира) [20]



но предотвращает развитие тяжёлой ротавирусной диареи в последующем и в меньшей степени защищает от лёгкого или бессимптомного течения болезни (рис. 3) [4]. Иммунитет к ротавирусам, приобретаемый в детстве, является неполным, в связи с чем дети и взрослые могут переносить ротавирусный гастроэнтерит неоднократно. Вакцинопрофилактика ротавирусного гастроэнтерита ориентирована в настоящее время только на группу больных, для которых инфекция может иметь наиболее тяжёлые последствия, то есть на детей раннего возраста. Учитывая широкую распространённость инфекции, большое количество серотипов и генотипов ротавирусов, речь идёт не об эрадикации инфекции, а, прежде всего о предотвращении тяжёлых её форм у детей раннего возраста. Таким образом, целями вакцинопрофилактики являются:

- увеличение уровня естественного иммунитета к ротавирусной инфекции;
- предотвращение среднетяжёлых и тяжёлых форм ротавирусного гастроэнтерита у детей первых лет жизни;

Рис. 3. Протективный эффект перенесённой ротавирусной инфекции (n=200) [4]



Примечание: Эффективность рассчитана как процентное снижение риска в анамнезе по сравнению с детьми, ранее не инфицированными

- снижение медико-социального и экономического бремени болезни в развитых странах (потребность в экстренной медицинской помощи, госпитализации);
- снижение смертности от ротавирусного гастроэнтерита в развивающихся странах.

РОТАВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ

Первые вакцины создавались на основе моновалентного ротавирусного бычьего и резус штамма по методу Эдварда Дженнера. Они являлись естественным образом аттенуированными для человека, так как животные штаммы ротавирусов не опасны для человека. Однако их эффективность в клинических исследованиях оказалась вариабельной в различных географических регионах [26, 27]. В последующем начали разрабатываться модифицированные Дженнеровские вакцины с созданием *in vitro* поливалентных реассортантов на основе человеческих и животных штаммов. Геном ротавируса имеет сегментарное строение, что является предпосылкой для обмена сегментами РНК, кодирующими, в частности, G-протеин (поверхностный белок VP7, вызывающий образование нейтрализующих антител у человека). Так, для вакцины стал использоваться животный штамм, не вызывающий болезни у человека, но являющийся носителем иммуногенных белков. В 1998 г. в США была зарегистрирована тетравалентная ротавирусная вакцина (RRV-TV, Rotashield, Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics), созданная на основе реассортантных штаммов вируса человека и макаки-резуса. Вакцинация проводилась трёхкратным пероральным введением вакцины детям в 2, 3 и 6 мес. Через год после начала широкого использования в практике вакцина была отозвана производителем в связи с появившимися данными об учащении случаев инвагинаций у детей после её применения. В последующем эта вакцина была исключена из программы вакцинопрофилактики и никогда более не исследовалась. За 8 месяцев применения вакцины было зарегистрировано 10 случаев инвагинации у детей, в то время как за предыдущие 10 лет отмечено всего 4 эпизода [28]. Анализ показал, что риск развития инвагинации был повышенным более чем в 20 раз в течение 3–14 дней после введения первой дозы вакцины RRV-TV и в 5 раз в течение 3–14 дней после введения второй дозы вакцины [29]. По данным некоторых исследователей частота развития инвагинаций увеличивается с возрастом детей на момент введения первой дозой вакцины [30, 31]. Эксперты ВОЗ рекомендовали обратить внимание на этот факт при разработке и исследовании ротавирусных вакцин в последующем.

В последние годы были созданы и зарегистрированы в различных странах мира две ротавирусные вакцины: моновалентная аттенуированная вакцина и поливалентная реассортантная живая вакцина.

Моновалентная аттенуированная ротавирусная вакцина

(RotaRix, GSK Biologicals, Бельгия, в России находится в процессе регистрации) создана на основе ослабленного штамма ротавируса P1A[8] G1, RIX 4414, который является самым распространённым в США и многих других странах. Он имеет нейтрализующие эпитопы к серотипам G1, G3, G4 и G9, обуславливая выработку перекрёстного иммунитета к перечисленным серотипам ротавирусов. Вакцинация проводится двумя пероральными дозами вакцины детям в возрасте 6 и 10 недель жизни. Вакцинный штамм реплицируется в тонкой кишке, так же как и естественный ротавирусный штамм. Более 50% реципиентов выделяют его в окружающую среду после получения первой дозы вакцины. В 2006 г. RotaRix была зарегистрирована более чем в 70 странах Латинской Америки, Африки, Азии и в странах Европейского союза.

Изучение безопасности вакцины, прежде всего, включало оценку риска инвагинации. Частота инвагинаций после применения вакцины не превышала таковую в группе детей, получавших плацебо, не было отмечено и возрастной зависимости эпизодов инвагинации, как было отмечено в случае вакцины Rotashield [32, 33]. Другие нежелательные симптомы, такие как рвота, диарея, лихорадка, также возникали после вакцинации не чаще, чем в плацебо-группе. Клиническая эффективность вакцины RotaRix была доказана в исследовании, включавшем более 30 000 детей в качестве реципиентов вакцины, и составила 85% в отношении последующего развития тяжёлого ротавирусного гастроэнтерита [34, 35]. Был отмечен высокий протективный эффект вакцины по отношению к серотипу G1 (91%), к серотипу G3, G4 и G9 (87,3% вместе для всех серотипов), и низкую защиту от серотипа G2 (41%). Снижение риска госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита в группе реципиентов составило 85% [33].

Живая оральная пятивалентная реассортантная ротавирусная вакцина RotaTaq (Merck&Co., США) была зарегистрирована в США в 2006 г. (в России находится в процессе регистрации).

Она содержит 5 реассортантных вирусов, полученных на основе бычьего и человеческого родительских штаммов [36]. Бычий штамм вируса, использованный при создании вакцины, является непатогенным для человека. Четыре реассортантных вируса несут на своей наружной оболочке различные поверхностные белки VP7, соответствующие серотипам G1, G2, G3, G4, полученные от человеческих штаммов, белок P7[5], полученный от бычьего штамма. Пятый реассортантный вирус является носителем поверхностного белка P1A[8] от человеческого родительского штамма и белка G6 от бычьего родительского штамма. Выбор серотипов для создания вакцины обусловлен тем, что более 80% тяжёлых ротавирусных гастроэнтеритов во всем мире вызвано именно этими штаммами. Вакцина RotaTaq обладает протективным эффектом также и к серотипу G9, поскольку этот серотип наиболее часто ассоциируется с серотипом P1A[8]. Вакцинные вирусы обладают умеренной способностью к репликации в тонкой кишке, и выделяются в окружающую среду менее чем у 10% реципиентов в течение 3–7 дней после введения первой дозы вакцины. Вакцинация предусматривает введение *per os* трёх доз детям в возрасте 2, 4 и 6 мес. Первая доза вакцины должна быть проведена в период между 6 и 12 неделями жизни. Вакцинация должна быть завершена к 32 неделе жизни (в более поздние сроки вакцинация не исследовалась и не рекомендуется). Минимальный интервал между введением доз вакцины составляет 4 недели. Пятивалентная ротавирусная вакцина RotaTaq может использоваться одновременно с другими вакцинами, в частности с АКДС-вакциной, инактивированной полиовирусной вакциной, вакциной против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), против гепатита В и пневмококковой конъюгатной вакциной. В настоящее время изучается возможность одновременного использования с живой полиомиелитной вакциной. Эффективность RotaTaq показана при использовании у недоношенных детей (менее 37 нед гестации), находящихся в стабильном состоянии. Вакцинация может проводиться и у детей, в семьях которых есть больные с иммунодефицитными состояниями (в том числе СПИД); вакцинация лиц с иммунодефицитами не рекомендуется. Эффективность и безопасность RotaTaq изучалась в двойном слепом исследовании у 34000 реципиентов вакцины и 34000 детей из группы плацебо-контроля. Исследование показало, что при использовании вакцины риск развития инвагинации не превышает плацебо в любые сроки после введения любой из трёх её доз [37]. Частота возникновения лихорадки, рвоты, диареи после введения вакцины не отлича-

ется от частоты этих симптомов в группе плацебо-контроля. После вакцинации риск развития ротавирусного гастроэнтерита снизился на 74%, а риск развития тяжёлого гастроэнтерита — на 98%. Вакцинация показала высокую эффективность в отношении снижения числа госпитализаций по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызванного серотипами G1 (95%), G3 (93%), G4 (89%) и G9 (100%). После вакцинации RotaTaq риск госпитализации по поводу тяжёлого ротавирусного гастроэнтерита в целом снижается на 96%, потребность в экстренной медицинской помощи — на 94%, потребность в обращении к врачу уменьшается на 86% и количество потерянных рабочих дней — на 87% [37–39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротавирусный гастроэнтерит переносит практически каждый ребёнок младшего возраста, многие дети заболевают

им неоднократно. Течение болезни у детей первых лет жизни наиболее часто осложняется развитием дегидратации и требует интенсивного лечения эксикоза. Стандартом лечения ротавирусной инфекции является проведение оральной регидратации, которая в большинстве случаев способствует быстрому улучшению состояния детей. **Вместе с тем сегодня, согласно метафоре экспертов ВОЗ, «лучшим раствором» для предотвращения тяжёлой ротавирусной диареи должна стать ротавирусная вакцина.** В настоящее время в различных странах мира зарегистрированы две вакцины, показавшие высокую эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Применение этих вакцин может способствовать значимому снижению тяжёлых форм ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, госпитализаций и смертности от ротавирусного гастроэнтерита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — № 12. — P. 304–306.
2. Clark H.F., Offit P.A., Glass R.I. & Ward R.L. Rotavirus Vaccines. In Vaccines, Fourth Edition (Eds. Plotkin, S.A. & Orenstein, W.A.) Saunders, Philadelphia, 2004. — P. 1327–1345.
3. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: Surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code // J. Infect. Dis. — 1998. — № 177. — P. 13–17.
4. Velázquez F.R., Matson D.O., Calva J.J., et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections // N. Engl. J. Med. — 1996. — № 335. — P. 1022–1028.
5. Kapikian A.Z., Chanock R.M. Rotaviruses. In: Straus SE, ed. Fields virology. 3rd ed. V. 2. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996. — P. 1657–708.
6. Rodriguez W.J., Kim H.W., Brandt C.D., et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1987. — № 6. — P. 170–176.
7. Staat M.A., Azimi P.H., Berke T., et al. Clinical presentation of rotavirus infection among hospitalized children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2002. — № 21. — P. 221–227.
8. Sandhu B.K.; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — № 33 (suppl 2). — P. 36–39.
9. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children // Pediatrics. — 1996. — № 97. — P. 424–435.
10. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Аксенов О.А. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии. Учебное пособие для врачей, СПб. — 2005. — 32 с.
11. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день: справочник по лекарственной терапии. — М., 2005. — С. 23–25.
12. WHO websites on infectious diseases: www.who.int/gpv; www.who.int/infectious-disease-report; www.who.int/chd.
13. Студеникин В.М. Современные подходы к применению растворов для оральной регидратации при лечении острых кишечных заболеваний у детей // Вопр. совреме. педиатр. — 2002. — Т.1; № 3. — С. 73–75.
14. Fonseca B.K., Holdgate A., Craig J.C. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized trials // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2004. — 158, № 5. — P. 483–490.
15. Spandorfer P.R., et al. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized controlled trial // Pediatrics. — 2005. — № 115. — P. 295–301.
16. Simhon A., Mata L., Vives M. Low endemicity and low pathogenicity of rotaviruses among rural children in Costa Rica // J. Infect. Dis. — 1985. — № 152. — P. 1134–1142.
17. Zaki A.M., DuPont H.L., El Alamy M.A., et al. The detection of enteropathogens in acute diarrhea in a family cohort population in rural Egypt // Am J. Trop. Med. Hyg. — 1986. — № 35. — P. 1013–1022.
18. Black R.E., Lopez de Romana G, et al. Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru // Am J. Epidemiol. — 1989. — № 129. — P. 785–799.
19. Wilhelm I., Roman E., Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis // Clin Microbiol Infect. — 2003. — № 9. — P. 247–262.
20. Santos N., Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine // Rev Med Virol. — 2005. — № 15. — P. 29–56.
21. Jiang B., Gentsch J.R., Glass R.I. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: An overview // Clin Infect Dis. — 2002. — № 34. — P. 1351–1361.
22. Offit P.A. Immunologic determinants of protection against rotavirus disease // Curr Top Microbiol Immunol. — 1994. — № 185. — P. 229–254.
23. Ward R.L., Bernstein D.I. Lack of correlation between serum rotavirus antibody titers and protection following vaccination with reassortant RRV vaccines // Vaccine. — 1995. — № 13. — P. 1226–1232.
24. Ward R.L. Mechanisms of protection against rotavirus in humans and mice // J. Infect. Dis. — 1996. — № 174(Suppl). — S51–S58.
25. Offit P.A. Host factors associated with protection against rotavirus disease: the skies are clearing // J. Infect. Dis. — 1996. — 174(Suppl 1). — S59–S64.
26. Vesikari T., Isolauri E., D'Hondt E. Protection of infants against rotavirus diarrhea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine // Lancet. — 1984. — № 1. — P. 977–981.
27. Clark H.F., Borian F.E., Bell L.M., Plotkin S.A. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season // J. Infect. Dis. — 1988. — № 158. — P. 570–587.
28. Tucker A.W., Haddix A.C., Bresee J.S., et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. JAMA. 1998. — № 279. — P. 1371–1376.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception—United States, 1999. Morb Mortal Wkly Rep. 2004. — № 53. — P. 786–789.
30. Rothman K.J., Young-Xu Y., Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception // J. Infect. Dis. — 2006. — № 193. — P. 898.
31. Simonsen L., Viboud C., Elixhauser A., et al. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination // J. Infect. Dis. — 2005. — № 192(Suppl). — S36–S43.
32. Murphy T.V., Gargiullo P.M., Massoudi M.S., et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine // N. Engl. J. Med. — 2001. — 344. — P. 564–572.
33. Ruiz-Palacios G.M., Perez-Schael I., Velázquez F.R., et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 354. — P. 11–22.
34. De Vos B., Vesikari T., Linhares A.C., et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004. — № 23(Suppl). — S179–S82.
35. Salinas B., Perez Schael I., Linhares A.C., et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005. — № 24. — P. 807–816.
36. Heaton P.M., Goveia M.G., Miller J.M., et al. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis // J. Infect. Dis. — 2005. — № 192(Suppl). — S17–S21.
37. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 354. — P. 23–33.
38. Glass R.I. New hope for defeating rotavirus // Scientific American. — 2006. — 294, № 4. — P. 46–55.
39. Offit P.A., Clark H.F. RotaTaq: A pentavalent bovine-human reassortant rotavirus vaccine // Pediatr. Ann. — 2006. — № 35. — P. 29–34.

А.Л. Заплатников

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике

ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О ПРОТЕКТИВНОЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ. ДАНА ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Заплатников Андрей Леонидович
доктор медицинских наук,
профессор кафедры педиатрии
Российской медицинской академии
последипломного образования
Адрес: 123480, Москва,
ул. Героев Панфиловцев, д. 28,
тел. (495) 496-52-38
Статья поступила: 18.10.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

48

История практического использования в медицинской практике сыворотки крови тесно связана с исследованиями сторонников Пауля Эрлиха, считавших, что основным защитным механизмом организма от инфекции является гуморальный иммунитет. Так в 80-годах XIX века E. von Behring и S. Kitasato установили, что через некоторое время после иммунизации кроликов столбнячным токсином, сыворотка их крови приобретает способность нейтрализовывать указанный токсин [1]. Исследователи предположили, что данный эффект связан с образованием в сыворотке иммунизированных животных специфических гуморальных субстратов («лечебные тела»), названных в дальнейшем противостолбнячными антитоксинами. Было также отмечено, что введение сыворотки крови иммунизированных животных в организм не привитых особей, сопровождается развитием у них невосприимчивости к столбняку. Это открытие позволило авторам обосновать возможность применения иммунных сывороток для лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний. В 1892 г. E. von Behring опубликовал первое сообщение об успешном опыте использования гетерологичной иммунной сыворотки для предупреждения и лечения дифтерии и столбняка у людей. Одновременно E. Roux и L. Martin также получили эффективную анитоксическую противодифтерийную сыворотку, что привело к настоящему прорыву в лечении дифтерии [2]. В педиатрической практике противодифтерийные сыворотки, приготовленные по методу Э. Беринга и Э. Ру, впервые были использованы O. Neubner и Oertel в детских клиниках Мюнхена и Лейпцига [3]. В России изготовление противодифтерийной гетерологичной сыворотки было начато в 1894 г. Г.Н. Габричевским, который впервые успешно её применил в московской клинике, руководимой выдающимся отечественным педиатром Н.Ф. Филатовым. В этот же период в Одессе, независимо от Г.Н. Габричевского, Я.Ю. Бардах наладил изготовление противодифтерийной гетерологичной сыворотки и стал использовать её при лечении дифтерии [4]. В дальнейшем исследованиями В.И. Исаева (1894), M. Gruber (1896), R. Kraus (1897), H.E. Durham (1897) и др. было доказано, что иммунные сыворотки могут обладать целым рядом биологических эффектов (агглютинирующим, преципитирующим, опсонизирующим, нейтрализующим, бактериолитическим), которые направлены против соответствующих инфекционных возбудителей. В последующие годы стали использовать гомологичные иммунные сыворотки – сыворотки крови, полу-

A.L. Zaplatnikov

Russian Medical Academy of Post-qualifying Education,
Moscow

**Specific immunoglobulins
for intravenous injection
in pediatric practices**

THE ARTICLE PRESENTS INFORMATION ON THE PROTECTIVE AND THERAPEUTIC EFFICIENCY OF SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS FOR INTRAVENOUS INJECTION. THE AUTHOR GIVES A CHARACTERISTICS AND PROVIDES REGIMES OF MEDICATION DOSAGE OF SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS FOR INTRAVENOUS INJECTION USED AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS FOR INTRAVENOUS INJECTION, CHILDREN, TREATMENT.

ченные от людей, иммунизированных или перенёсших определённые инфекционные заболевания. Гомологичные иммунные сыворотки применялись для предупреждения и лечения таких заболеваний, как корь, коклюш и эпидемический паротит. Так, открытие Е. von Behring положило начало широкому использованию в медицинской практике высокоэффективных способов специфической иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных заболеваний, а сам исследователь в 1901 г. заслуженно был отмечен почётным званием лауреата Нобелевской премии.

Позже было установлено, что «лечебными телами» крови являются сывороточные белки, которые по аналогии с термином, ранее предложенным Р. Ehrlich, были названы антителами. Исследования А. Tiselius и Е. Kabat (1938) позволили сделать вывод, что белки, обладающие свойствами антител, относятся к гамма-глобулиновой фракции сывороточных протеинов. В 1946 г. группа учёных под руководством Е. J. Cohn установила, что сывороточные белки с антителной активностью содержатся в определённой плазменной фракции глобулинов (фракция II). Оказалось, что с помощью этилового спирта и при определённых физических параметрах, фракция II может быть выделена из плазмы (метод спиртового фракционирования по Кону) [5].

Метод спиртового фракционирования стал широко использоваться для обогащения сыворотки крови человека гамма-глобулиновой фракцией. В последующие годы, используя фракционирование по Кону, стали не только выделять из плазмы гамма-глобулиновую фракцию в концентрированном виде, но и научились проводить уничтожение или дезактивацию вирусов без потери активности антител в конечном продукте. Это позволило готовить из нормальной плазмы «гамма-глобулины» (старое название «иммуноглобулинов») – лечебные препараты, обогащённые сывороточными белками с высокой активностью антител. Появившаяся возможность введения антител не только в составе сывороток, но и в виде концентрированных иммуноглобулиновых препаратов, означала значительный прогресс в терапии пациентов с нарушениями гуморального звена иммунитета (дефицит антител, снижение антителной активности). Гамма-глобулины стали также широко применяться и как средства пассивной иммунизации для профилактики некоторых инфекционных заболеваний. Так было установлено, что однократное введение гамма-глобулина в дозе 0,2 мл/кг массы тела лицам, контактировавшим с больными корью или вирусным гепатитом А, эффективно защищает от данных инфекций. Кроме этого активно исследовали возможность применения гамма-глобулинов, приготовленных из сыворотки крови иммунизированных людей. Так появились гипериммунные (специфические) иммуноглобулины для внутримышечного введения – антистафилококковый, противостолбнячный, противокклюшный и др.

Одновременно отработывалась методика использования гамма-глобулина для лечения тяжёлых инфекционных заболеваний. При этом было отмечено, что нередко использование гамма-глобулина не имело клинического эффекта. Оказалось, что внутримышечное введение иммуноглобулина в обычных дозах – 0,2 мл/кг массы тела – не приводит к быстрому повышению концентрации антител в сыворотке крови из-за недостаточной скорости всасывания препарата. Так было установлено, что через 24 ч после внутримышечной инъекции в месте введения сохраняется до 50–70% гамма-глобулина, а через 48 ч – нерезорбированным остается более 35% препарата. При этом было отмечено, что до 50% кумулированного в тканях иммуноглобулина подвергается протеолитическому разрушению [6]. Результаты данных исследований позволили понять причины низкой терапевтической эффективности гамма-глобулина при использовании обычных доз. Стало ясно, что для эффективного повышения концентрации иммуноглобулина в крови препарат необходимо вводить в значительно более высоких дозировках. Поэтому при лечении тяжёлых ин-

фекционно-воспалительных заболеваний гамма-глобулин стали применять в дозе 1–3 мл/кг массы тела на введение. Однако использование у детей указанных доз часто сопровождалось выраженными местными реакциями, попытки же введения этих препаратов внутривенно сопровождались серьёзными осложнениями. Оказалось, что тяжёлые реакции при внутривенном введении гамма-глобулина были связаны с выраженной активацией системы комплемента. В дальнейших исследованиях установили, что активатором комплемента являлись агрегаты из повреждённых молекул иммуноглобулина, которые входили в состав препаратов. Только после открытия технологии специальных методов обработки плазмы, позволяющих избежать образования агрегатов, появилась реальная возможность производства безопасных и эффективных иммуноглобулинов для внутривенного введения [7, 8]. В настоящее время арсенал иммуноглобулинов для внутривенного введения представлен стандартными препаратами (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения и др.), обогащёнными антителами классов IgA и IgM (Пентаглобин) и специфическими (Неогепатект и др.) [9]. К специфическим (гипериммунным) внутривенным иммуноглобулинам относятся препараты, содержащие высокие титры антител класса IgG против определённых инфекционных агентов. Технология приготовления этих препаратов заключается в том, что для их получения плазма отбирается от доноров, в крови которых выявляют высокие концентрации антител против конкретных возбудителей. В России специфические иммуноглобулины для внутривенного введения до недавнего времени были представлены Цитотектом (антицитомегаловирусный препарат) и Гепатектом (препарат против вируса гепатита В). Высокая эффективность Цитотека установлена как при профилактическом его назначении (у пациентов после трансплантации органов, с подавленным иммунитетом и др.), так и при лечении манифестных форм цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [10–15]. При этом было отмечено, что для достижения аналогичного эффекта доза стандартного иммуноглобулина должна превышать дозу Цитотека более чем в 11 раз [10]. Хорошими результатами характеризовалось и применение Гепатека, который в комбинации с вакциной применялся для предупреждения вертикального инфицирования вирусом гепатита В. В соответствии с рекомендациями ВОЗ иммунопрофилактика гепатита В у детей, рождённых от матерей-носителей HbsAg, должна проводиться в первые часы их жизни [16]. При этом показано, что максимальная защита новорождённых от гепатита В достигается при активно-пассивной иммунизации (введение специфического иммуноглобулина и вакцины) [16–19]. Учитывая, что внутривенное введение специфического иммуноглобулина обеспечивает быстрое создание защитных концентраций анти-Hbs антител, использование Гепатека характеризовалось максимальным протективным эффектом [20].

В настоящее время в России в качестве специфических иммуноглобулинов для внутривенного введения используют Неоцитотект и Неогепатект. Указанные препараты являются усовершенствованными формами хорошо зарекомендовавших себя на практике, соответственно, Цитотека и Гепатека. Перерегистрированные под новыми названиями Неоцитотект и Неогепатект, обладая той же лечебно-профилактической эффективностью, что и их предшественники, характеризуются ещё большим профилем безопасности. Это обусловлено тем, что препараты стали выпускаться в форме 5% раствора, а также тем, что при их изготовлении был исключён дополнительный этап вирус-инактивации [9]. При этом, содержание антител к вирусу цитомегалии (ЦМВ) в Неоцитотекте, несмотря на снижение общей концентрации протеинов плазмы (50 мг в 1 мл), увеличено в 2 раза и составляет 100 ЕД/мл. Учитывая это, изменился режим дозирования препарата, на что необходимо обратить особое внимание.

Неоцитотект применяется для профилактики и лечения ЦМВИ у пациентов, получающих иммунодепрессанты (после трансплантации и др.), у детей с ослабленным (недоношенные, новорожденные) или с подавленным иммунитетом (больные СПИДом и др.). Разовая доза Неоцитотека не зависит от возраста – препарат вводится из расчёта 1 мл на кг массы тела на одно введение. При этом для профилактики цитомегаловирусной инфекции у серонегативных к ЦМВ реципиентов первую дозу Неоцитотека рекомендовано вводить: при пересадке органов – в день трансплантации, при пересадке костного мозга – за день до трансплантации. У серопозитивных к ЦМВ реципиентов введение препарата показано за 10 дней до трансплантации. В общей сложности проводится не менее 6 введений препарата с интервалом в 14–21 день. Для лечения ЦМВИ рекомендуется следующий режим дозирования – 1 мл Неоцитотека на кг массы тела на одно введение с интервалом в 48 ч. Кратность введения при этом определяется динамикой регресса клинических проявлений инфекции и, как правило, требуется не менее 3–5 инфузий Неоцитотека. Особо следует обратить внимание на строгое соблюдение рекомендаций по скорости введения препарата. При этом в течение первых 10 мин введения скорость инфузии не должна превышать 0,08 мл/кг массы тела в час. При отсутствии клинических проявлений анафилаксии скорость введения постепенно увеличивают до 0,8 мл/кг в час [9].

Неогепатект – 5% раствор специфического (против гепатита В) иммуноглобулина для внутривенного введения с содержанием антител к HbsAg в концентрации не менее 50 МЕ/мл. Препарат используется для экстренной профилактики гепатита В у новорожденных от матерей-носителей HbsAg, а также у непривитых детей (при контакте с вирус-содержащим материалом или при повышенном риске их инфицирования из-за проведения гемодиализа, повторных гемотрансфузий). При этом детям, рожденным от матерей-носителей HbsAg, Неогепатект вводят в первые часы жизни – однократно, из расчёта 0,4 мл на кг массы тела, но не менее 2 мл. Через 2 ч после вве-

дения иммуноглобулина, при отсутствии противопоказаний, новорожденному делают первую прививку против гепатита В, а в дальнейшем продолжают вакцинацию по схеме «0–1–2–12» и другим [19]. Активно-пассивная иммунизация также показана в случаях контакта непривитого ребёнка с материалом, контаминированным вирусом гепатита В. При этом в течение 72 ч необходимо ввести Неогепатект (у детей старше 2 лет в дозе 0,16–0,2 мл/кг массы тела, но не менее 10 мл) и сделать первую прививку против гепатита В [9]. Режим дозирования Неогепатекта для профилактики гепатита В у пациентов, нуждающихся в гемодиализе, зависит от содержания анти-Hbs антител в сыворотке их крови. В тех случаях, когда концентрация антител к HbsAg в сыворотке крови ребёнка составляет менее 10 МЕ/л, Неогепатект вводят 1 раз в мес в дозе 0,14 мл/кг массы тела, но не менее 10 мл. При содержании анти-Hbs антител в титрах, превышающих 10 МЕ/л, Неогепатект (в той же дозе) вводят 1 раз в 2 мес [9]. Начальная скорость введения Неогепатекта, независимо от расчётной дозы, составляет 0,1 мл/кг массы тела в час. При хорошей переносимости препарата через 10 мин скорость введения постепенно увеличивают до 1 мл/кг массы тела в час [9].

Противопоказаниями для назначения Неоцитотека и Неогепатекта являются состояния, сопровождающиеся дефицитом IgA, наличием антител к IgA, а также указания на повышенную чувствительность пациента к иммуноглобулинам и другим препаратам крови. Особо следует отметить, что современные специфические иммуноглобулины для внутривенного введения являются высококачественными лекарственными средствами и характеризуются высоким профилем безопасности. При соблюдении официальных рекомендаций по их использованию нежелательные явления развиваются крайне редко и не отличаются от побочных эффектов стандартного иммуноглобулина. Учитывая, что на страницах текущего номера эти вопросы подробно освещены в статье И.Д. Фесенко, целесообразно лишь ещё раз подчеркнуть необходимость строгого соблюдения правил использования внутривенных иммуноглобулинов [9, 14, 17, 19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Behring E., Kitasato S. Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren // *Dtsch. Med. Wschr.* — 1890; 1113.
- Ру Э. (Roux E.). О применении сыворотки при лечении дифтерии (пер. с франц.). — СПб., 1894.
- Behring E. *Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten.* — Berlin-Wien, 1900.
- Бардах Я.Ю. Исследования по дифтерии, к учению о предохранении и лечении дифтерии кровяной сывороткой искусственно-невосприимчивых собак. — Дис. ... докт. медицины. — М., 1894.
- Cohn E.J., Strong L.E., Hughes W.L. et al. Preparation and properties of serum and plasma protein IV A system for the separation into fractions of the protein components of biological tissues and fluids // *J. Am. Chem. Soc.* — 1946. — V. 68. — P. 459–475.
- Martin Du Pan R. Das Verhalten intramuskular, intravenös und per os verabreichter Gammaglobulin Blut. — 1959. — V. 5. — P. 104–114.
- Barandum S., Kisthler P., Jeunet F., Isliker H. Intravenous administration of human gammaglobulin. — *Vox Sang.* 1962. — V. 7. — P. 157–174.
- Tympner K.D., Neuhaus F. Immunmangel bei Kindern. Urban & Schwarzenberg. — München-Berlin-Wien, 1976.
- Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗиСР РФ (интернет-версия www.drugreg.ru, 2006).
- Gratwohl et al. Serum concentrations of immunoglobulins and antibody isotypes in bone marrow transplant recipients treated with high doses of polyspecific immunoglobulin or with cytomegalovirus hyperimmune globulin // *Bone Marrow Transplantation.* — 1991. — V. 8. — P. 275–282.
- Breinl A., Laßmann. Zytomegalie-Infektion bei Zwillingschaft-Reversibilität eines Hydrops fetalis nach Behandlung mit Humanimmunoglobulin (Cytotect) // *Ger. J. Gyne.* — 1989. — № 12.
- Blacklock H.A., Griffiths P.D., Watkins P. Cytotect treatment of cytomegalovirus pneumonia in premature neonates with hyperimmune CMV specific immunoglobulin. 4th International Symposium on Infections in the Immunocompromised. — Host, Ronneby, Sweden, 1986.
- Шлыкова А. Б. Клиническая и иммунологическая диагностика и терапия цитотектом цитомегаловирусной инфекции у детей. — Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1997. — 24 с.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии). — М.: Посад 1999. — 63 с.
- Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Штыкунова Е.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии. — М., 2000.
- WHO Expanded Program on Immunization. Hepatitis B control through immunization. Global Program for Vaccines and Immunization sub-committee meeting of the Scientific Advisory Group of Experts. — Geneva, 1995. — 12–16 June.
- Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006. — 992 p.
- Beasley R.P., Hwang L.Y., Stevens C.E. et al. Efficacy of Hepatitis B Immune Globulin for Prevention of Perinatal Transmission of the Hepatitis B Virus Carrier State: Final Report of a Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Hepatology.* — 1983. — V. 3, № 2. — 135–141.
- Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. В кн. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н.Н.Володина. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ 2001. — С. 72–90.
- Glöckner W.M. Vergleich der Immunoglobulin G-Konzentration nach i.v. und i.m. Applikation, gemessen anhand des Leittiters IgG-anti-HBs. In: Patient, Infektion, Immunität. — Springer-Verlag, Heidelberg, 1984.

И.Д. Фесенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Рациональное использование иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО НОРМАЛЬНОГО ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЮТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ; ЭТО ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ И ДОСТАТОЧНО БЕЗОПАСНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ. ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИСПЫТАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАННОЙ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ ДОКАЗАНА ПРИ РЯДЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ. С ДРУГОЙ СТОРОНЫ, СПЕКТР ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ ПРИМЕНЯЮТ ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ, В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ ИНОГДА НЕОБОСНОВАННО РАСШИРЯЮТ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О СОСТАВЕ, ПОКАЗАНИЯХ, МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ, ЧАСТОТЕ И ВИДАХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ НА ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО НОРМАЛЬНОГО, А ТАКЖЕ ДАННЫЕ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ, НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ, ДЕТИ.

51

Контактная информация:

Фесенко Ирина Давидовна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
лаборатории стандартизации
и клинической фармакологии
Научного центра здоровья
детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-65
Статья поступила 14.09.2006 г.,
принята к печати 12.01.2007 г.

Иммуноглобулин человеческого нормальный (ИЧН) для внутривенного введения широко используют в терапевтических целях как у взрослых, так и у детей различного возраста. ИЧН, как правило, занимают одно из первых мест среди наиболее затратных препаратов, закупаемых крупными стационарами. Наряду с бесспорными показаниями для использования ИЧН, существует ряд заболеваний, при которых препараты этой группы также применяют, хотя их эффективность окончательно не доказана. Наконец, ещё одна причина, побудившая нас обратить внимание на данную группу препаратов, заключается в противоречивости данных о частоте нежелательных побочных реакций, возникающих при использовании разных препаратов этой группы.

Стандартные ИЧН представляют собой полиспецифичные иммуноглобулины, преимущественно IgG, полученные из плазмы здоровых доноров. Распределение субклассов IgG в коммерческих препаратах ИЧН соответствует профилю нормальной сыворотки человека, с временем полувыведения приблизительно 3 нед. Препараты ИЧН получают из плазмы большого количества доноров (от 3000 до 100 000 человек), поэтому они содержат широкий спектр антител, синтезируемых плазматическими клетками человека. Стандарты для выпуска препаратов ИЧН установлены Европейской и Американской Фармакопеями. В настоящее время осуществляется жёсткий контроль за качеством производимых препаратов, включающий определение стерильности, чистоты, безопасности, а также уровней антител против полиомиелита, кори, гепатита В и дифтерии. Необходимое условие при производстве ИЧН — распознавание

I.D. Fesenko

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

**Rational application
of human normal
immunoglobulin
for the intravenous
induction**

INTRAVENOUS INDUCTION OF HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN IS WIDELY APPLIED TO TREAT VARIOUS DISEASES; THIS IS A HIGHLY EFFECTIVE AND RATHER A SAFE TREATMENT APPROACH. ACCORDING TO THE FINDINGS OF THE RANDOMIZED CONTROLLED TESTS, THE EFFECTIVENESS OF THE GIVEN GROUP OF MEDICATIONS WAS PROVED IN A NUMBER OF IMMUNOPATHOLOGIC STATES. ON THE OTHER HAND, SOMETIMES THE RANGE OF DISEASES, DURING WHICH HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN IS APPLIED, HAS GROUNDLESSLY BEEN EXTENDED OF LATE. THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE MODERN DATA ABOUT THE CONTENTS, INDICATIONS, MECHANISMS OF IMPACT, FREQUENCY AND TYPES OF ADVERSE REACTIONS TO THE INDUCTION OF HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN, AS WELL AS THE DATA ABOUT RELATIVE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT MEDICATIONS.

KEY WORDS: HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN, ADVERSE REACTIONS, CHILDREN.

ВИЧ и вируса гепатита С. Современные препараты ИЧН характеризуются высокой степенью защиты от вирусов [1, 2]. Применение для приготовления ИЧН плазмы тысячи доноров, проживающих по всему миру, позволяет создавать «универсальные» препараты, содержащие антитела к ещё более широкому спектру антигенов [3]. Препараты ИЧН зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства при длительном лечении больных с гуморальными иммунодефицитами. Кроме того, их всё чаще применяют в терапии аутоиммунных и системных воспалительных заболеваний, протекающих с выраженными нарушениями в иммунной системе. Тем не менее, в рандомизированных исследованиях хороший эффект при использовании ИЧН наблюдали только при нескольких заболеваниях [4]. На Российском фармацевтическом рынке представлен широкий спектр ИЧН в форме лиофилизированных порошков и растворов, готовых к применению [5, 6]. Готовые растворы обладают преимуществами перед препаратами, приго-

товленными из лиофилизированных порошков, так как приготовление последних может сопровождаться техническими погрешностями, нарушением соотношения «порошок-растворитель» и вследствие этого привести к возникновению нежелательных явлений при введении (табл.). Тем не менее, убедительные доказательства преимуществ одних форм препаратов перед другими не получены [7]. Из перечисленных препаратов только Пентаглобин является поликлональным иммуноглобулином человека, содержащим IgG и обогащённым антителами класса IgM и IgA. Установлено, что пентамерная структура антител класса IgM обеспечивает более сильную агглютинацию с бактериальными антигенами и способна нейтрализовать эндотоксины. Иммунные комплексы, формирующиеся из IgM и бактерий, значительно легче распознаются фагоцитами и быстрее элиминируются, а фагоцитоз, индуцированный IgM, протекает в 1000 раз активнее, чем при стимуляции IgG. По сравнению со стандартными ИЧН Пентаглобин

Таблица. Препараты иммуноглобулина (Иммуноглобулин человека нормальный) для внутривенного введения, представленные на Российском фармацевтическом рынке [5, 6]

№	Торговое название	Фирма изготовитель	Состав	Форма
1.	Биавен В.И.	Pharma Bialini spa, Италия	Стандартный	Лиофилизированный порошок
2.	Вигам-ликвид	Bio Product laboratory, Великобритания	Стандартный	5% раствор
3.	Вигам-С	Bio Product laboratory, Великобритания	Стандартный	Лиофилизированный порошок
4.	Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой)	Иммуно-Гем, Россия	Стандартный	Лиофилизированный порошок
5.	Габриглобин-IgG	Иммуно-Гем, Россия	Стандартный	Лиофилизированный порошок
6.	Гамимун Н	Bayer Corporation, США	Стандартный	10% раствор
7.	И.Г. Вена Н.И.В.	Kedrion S.p.A., Италия	Стандартный	5% раствор
8.	Имбиоглобулин	НПО Микроген, Россия	Стандартный	5% раствор
9.	Иммуноглобулин человека нормальный	Имбио, Россия	Стандартный	5% раствор
10.	Интраглобин	Biotest Pharma GMBH, Германия	Стандартный	5% раствор
11.	Октагам	ОСТАРМА, Австрия	Стандартный	5% раствор
12.	Пентаглобин	Biotest Pharma GMBH, Германия	Обогащённый [IgG+IgA+IgM]	5% раствор
13.	Сандоглобулин	Central laboratory of the blood donor service of the Swiss red cross for Novartis Pharma AG, Швейцария	Стандартный	Лиофилизированный порошок
14.	Хумаглобин	Human Serum Production and Medicine Manufacturing Co Ltd, Венгрия	Стандартный	Лиофилизированный порошок
15.	Эндобулин С/Д	Baxter AG, Австрия	Стандартный	Лиофилизированный порошок

обладает более широким спектром антител против инфекционных возбудителей и имеет более высокий титр антибактериальных антител [1].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО НОРМАЛЬНОГО

К абсолютным показаниям к назначению стандартных ИЧН относят заболевания, при которых эффективность этой группы препаратов была доказана в рандомизированных контролируемых испытаниях [2, 4, 9–14]. К относительным показаниям относят заболевания, при которых включение ИЧН в комплексную терапию имеет патогенетическое обоснование, подразумевающее вероятный терапевтический эффект (оценка эффективности препаратов при данных заболеваниях находится в стадии изучения). Эффективность ИЧН доказана при следующих заболеваниях и состояниях:

- ♦ первичные иммунодефициты;
- ♦ приобретённые иммунодефициты (гипогаммаглобулинемия при хроническом лимфолейкозе, ВИЧ-инфекция, аллогенная трансплантация красного костного мозга и других органов);
- ♦ тромбоцитопеническая пурпура;
- ♦ болезнь Кавасаки;
- ♦ синдром Гийена–Барре;
- ♦ миастения;
- ♦ хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия;
- ♦ мультифокальная невропатия с блоками проведения;
- ♦ дерматомиозит;
- ♦ Болезнь Крона.

Назначение ИЧН считают относительно показанным в случае дефицита антител при злокачественных лимфомах, при тяжёлых вирусно-бактериальных инфекциях, гипогаммаглобулинемии при энтеропатиях, антифосфолипидном синдроме [1, 4, 13].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО НОРМАЛЬНОГО

При первичных и приобретённых иммунодефицитах введение ИЧН позволяет повысить концентрацию антител или заместить функционально неполноценные иммуноглобулины пациента высокоактивными аналогами, присутствующими в препарате. При аутоиммунных заболеваниях иммуномодулирующий эффект ИЧН позволяет предотвратить обострения или снизить активность патологического процесса.

Если при первичных иммунодефицитах действие ИЧН обусловлено компенсацией недостаточности иммуноглобулинов, то при системных и аутоиммунных расстройствах соединительной ткани, нервной и других систем, механизмы иммуномодулирующего действия до конца не изучены. В настоящее время известны нескольких механизмов действия ИЧН, основанных на взаимодействии между фрагментами иммуноглобулинов и рецепторами клеток-мишеней или на взаимодействии участков экзогенных антител с эндогенными иммуноглобулинами. [1, 2, 4, 7, 8, 11, 13–16].

- ♦ Блокада Fc-рецепторов клеток моноцитарно-макрофагальной системы; конкурентное взаимодействие ИЧН с аутоантителами за Fc-рецептор на клетках крови и конкурентное взаимодействие Fcγ-рецепторов с мембранными Fc-рецепторами фагоцитов за циркулирующие IgG-чувствительные форменные элементы крови.

- ♦ Ингибирование активации комплемента, комплемент-зависимого повреждения тканей и клеток.

- ♦ Угнетение продукции провоспалительных цитокинов и их нейтрализация.

- ♦ Угнетение продукции интерлейкинов.

- ♦ Стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами.

- ♦ Нормализация идиотип-антиидиотипических взаимодействий; нейтрализация патогенных аутоантител посредством антиидиотипических антител и предотвращение их взаимодействия с аутоантигеном.

- ♦ Нейтрализация суперантигенов путём торможения суперантиген-опосредованной активации Т-клеток.

- ♦ Регуляция функций В и Т-клеток.

Спектр заболеваний, при которых используют ИЧН, продолжает расширяться.

- ♦ Специалисты Ассоциации британских неврологов обсуждают возможность использования ИЧН при рассеянном склерозе. По данным A. Achiron et al. (1998), экзогенный человеческий иммуноглобулин способствует уменьшению частоты и длительности обострений, а также осложнений у пациентов с рассеянным склерозом и, следовательно, может рассматриваться как противорецидивная терапия [17].

- ♦ В настоящее время получено немало данных о положительном опыте применения ИЧН при сепсисе и септическом шоке [18–20]. Поликлональные ИЧН значительно уменьшают смертность у этих больных [21], частоту оперативных вмешательств у пациентов с тяжёлым токсическим шоком стрептококковой этиологии [22], предупреждают тяжёлые инвазивные инфекции стрептококковой этиологии (группы А) [11, 23]. Поскольку поверхностные стрептококковые антигены ингибируются ИЧН в большей степени, чем стафилококковые антигены, для достижения защитных титров и терапевтической эффективности при токсическом шоке стафилококковой этиологии необходимы более высокие дозы ИЧН [24–27].

- ♦ Использование ИЧН при аутоиммунных заболеваниях преследует две цели — уменьшение выраженности аутоиммунного процесса и снижение риска развития инфекций [28]. Включение ИЧН в схемы лечения детей с системной красной волчанкой, дерматомиозитом и системными васкулитами позволяет купировать основные симптомы заболевания, способствует наступлению полноценной ремиссии и, учитывая синергизм между ИЧН-терапией и лечением высокими дозами метилпреднизолона, более быстрому снижению суточной дозы глюкокортикоидов [14, 15]. Терапия ИЧН способствует снижению активности жизненно опасных системных проявлений и подавлению интеркуррентной инфекции у больных с тяжёлым течением системного ювенильного ревматоидного артрита [28, 29].

- ♦ При тяжёлом течении пневмонии у детей, сопровождающимся выраженными проявлениями инфекционного токсикоза и инфекционно-токсического шока с явлениями полиорганной недостаточности, использование ИЧН способствует уменьшению общей воспалительной реакции организма [30].

- ♦ У пациентов с хроническим лимфолейкозом и гипогаммаглобулинемией назначение ИЧН способствует значительному снижению частоты инфекций и уменьшению количества дней госпитализации в год. У реципиентов костного мозга при иммуносупрессии ИЧН используют для лечения интерстициальных цитомегаловирусных пневмоний в комбинации с ганцикловиром [2].

- ♦ Результаты трёх рандомизированных исследований свидетельствуют о положительном эффекте терапии ИЧН при нефротическом синдроме у детей: отмечено уменьшение частоты нозокомиальной или неспецифических инфекций при отсутствии серьёзных побочных явлений [31].

- ♦ У новорождённых, особенно недоношенных, гуморальное звено иммунитета имеет ряд особенностей, связанных с низкой способностью к синтезу собственных иммуногло-

булинов. Компенсация этого недостатка осуществляется за счёт материнских антител класса IgG, получаемых трансплацентарно на последних неделях внутриутробного развития, однако антитела класса IgM через плаценту не проникают. У детей с экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела при рождении низкие концентрации IgG в сыворотке крови повышают риск возникновения очагов пиогенной инфекции [1]. В исследовании H.B. Jenson et al. (1997) добавление ИЧН к стандартной терапии у недоношенных оказывало положительный эффект в плане профилактики сепсиса [32]. В ряде рандомизированных исследований получены убедительные доказательства эффективности ИЧН у больных неонатальным сепсисом (снижение летальности в 2 раза) [2, 7, 33]. Использование ИЧН для лечения раннего неонатального сепсиса оказывало более существенный эффект, чем их профилактическое применение [32, 34].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО НОРМАЛЬНОГО

При терапии бактериальных инфекций наилучшие результаты были получены при использовании Пентаглобина, а не стандартных ИЧН [7, 8, 18]. Эти данные подтверждает исследование K.N. Naqee (1995) по сравнительной эффективности лечения неонатального сепсиса иммуноглобулинами, обогащёнными IgM (Пентаглобин), и стандартным ИЧН (Интраглобин): установлено, что при включении в комплексную терапию Пентаглобина летальность снижалась в 3,7, а при использовании Интраглобина — в 1,7 раз [35].

Интересные данные получены в исследовании A. Norrby-Teglund et al. (2000), в котором сравнивали способность различных препаратов иммуноглобулинов, содержащих IgG, IgM и/или IgA нейтрализовать стрептококковый пирогенный экзотоксин. Установлено, что Пентаглобин в значительно большей степени подавлял активность экзотоксина по сравнению с препаратами, содержащими только IgG. Полученные данные свидетельствуют, что IgM и IgA являются мощными ингибиторами специфических стрептококковых суперантигенов [36].

При сравнительном исследовании Пентаглобина и Сандоглобулина оба препарата статистически значимо повышали опсонизирующую активность исследуемой сыворотки человека. Главное различие заключалось в более выраженной опсонизирующей способности Пентаглобина по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, в то время как Сандоглобулин был более активен по отношению к *Haemophilus influenzae*. Таким образом, Пентаглобин, содержащий значительное количество IgM, усиливает фагоцитоз *in vitro* в отношении наиболее частых грамотрицательных возбудителей сепсиса у взрослых [37].

У больных с гипогаммаглобулинемией при добавлении Пентаглобина отмечалось достоверное улучшение опсонизации *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, но не *Staphylococcus aureus*. Сандоглобулин проявлял достоверно более высокую активность по отношению к *Staphylococcus aureus*, чем Пентаглобин [1].

При выборе ИЧН необходимо учитывать опубликованные данные об эффективности и безопасности препаратов. Различные содержащиеся в препаратах вспомогательные вещества, таких как сахара, альбумин, другие стабилизаторы, могут вызывать побочные эффекты у некоторых пациентов. Кроме того, важно обращать внимание на осмолярность препаратов, особенно у пациентов с недостаточной функцией почек, а также у новорождённых. Следует выбирать ИЧН, имеющие реакцию, близкую к нейтральной [7].

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО НОРМАЛЬНОГО

Частота неблагоприятных лекарственных реакций, связанных с введением ИЧН, по данным одних авторов варьирует от 1 до 15%, составляя в среднем менее 5% [2, 4]. По другим данным, частота неблагоприятных реакций колеблется в более широких пределах — от 11 до 43% [38]. Неблагоприятные лекарственные реакции могут быть связаны с нарушением режима дозирования, скорости введения, наличием так называемых «примесей» (например, вирусы, растворимые субстанции иммуноглобулинов, отличных от IgG). Считают, что некоторые неблагоприятные эффекты связаны с наличием агрегатов иммуноглобулина, активирующих систему комплемента. Кроме того, нежелательные реакции могут быть опосредованы повышенными уровнями воспалительных цитокинов и вазоактивных субстанций [4, 39]. Нежелательные явления от вливания ИЧН обычно бывают лёгкими и выражены в меньшей степени, чем при переливании плазмы крови [40].

Неблагоприятные лекарственные реакции могут быть непосредственно связанными с инфузией и зависимыми от дозы [13]. Побочные явления, возникающие во время введения препарата, проявляются головной болью, тошнотой, анафилактоидными реакциями. Отсроченные реакции, возникающие через несколько часов после инфузии, включают нарушения функции почек, лёгких, высыпания на коже, гипервязкость крови, асептический менингит, артриты, церебральный инфаркт, гемолиз и лейкопению. К поздним осложнениям относят передачу инфекционных агентов (вирусов) вследствие недостаточной очистки препарата [41]. Группу риска по развитию неблагоприятных лекарственных реакций составляют пациенты с синдромом первичного дефицита антител, пангипогаммаглобулинемией, с дефицитом субклассов иммуноглобулинов, полным отсутствием IgA и наличием антител к IgA, с выраженной сердечной, почечной недостаточностью, а также лежащие больные, предрасположенные к внутрисосудистому тромбозу [2, 38].

По мнению ряда исследователей, мониторинг некоторых лабораторных параметров (активность трансаминаз, концентрация азотистых шлаков у больных с исходной патологией печени и почек) может минимизировать риск развития неблагоприятных реакций при введении ИЧН. Следует остерегаться использования ИЧН в случае быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Пациентам с дефицитом IgA лучше назначать препараты ИЧН с низким содержанием IgA [15, 38, 42–44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИЧН у больных с различными формами патологии с учётом современных высокотехнологичных методов производства и очистки препаратов и при условии соблюдения техники введения и, при показаниях, лабораторного мониторинга функции печени и почек, является эффективным и безопасным методом лечения.

Необходимо отметить, что для решения вопросов о показании к назначению ИЧН следует опираться на результаты рандомизированных исследований, а попытки расширения показаний необходимо проводить на основании убедительных данных, полученных в многоцентровых контролируемых испытаниях.

При выборе препарата необходимо учитывать его фармакологические и физико-химические свойства, а также особенности течения и патогенеза заболевания. При бактериальных инфекциях наилучший эффект можно получить при использовании обогащённых иммуноглобулинов, в частности Пентаглобина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике. Пособие для врачей. — М., 2003. — 109 с.
2. Intravenous Immunoglobulin: Prevention and Treatment of Disease // National Institutes of Health Consensus Statement — 1990. — May 21–23. — V. 8, № 5. — P. 1–23.
3. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D. et al. Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: tailor-made or universal? // J. Infect. Dis. — 2003. — V. 188. — 1610 p.
4. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 273–281.
5. Государственный реестр лекарственных средств, 2006 // www.regmed.ru
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск VII. — М.: «Эхо», 2006. — 1000 с.
7. Шнеф Ф. Использование препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения в неонатологии и акушерстве // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 12–22.
8. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Иммунокоррекция при бактериальных инфекциях у новорождённых детей: реальность и перспективы // Int. J. Immunorehabil. — 1998. — № 10. — P. 174–182.
9. Church J.A., Leibl H., Stein M.R. et al. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency // J. Clin. Immunol. — 2006. — V. 26, № 4. — P. 388–395.
10. Pourpak Z., Aghamohammadi A., Sedighpour L. et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency // J. Microbiol. Immunol. Infect. — 2006. — V. 39, № 2. — P. 114–120.
11. Abe Y. Therapeutic application of intravenous human natural immunoglobulin preparation // Frontiers in Bioscience. — 1996. — V. 1. — P. 26–33.
12. Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L. et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006. — Issue 4.
13. Association of British neurologists Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin neurological diseases / Ph. Barnes, R. Hughes, B. Lecky et al. — 2005.
14. Zhiya Y., Lennon V.A. Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease // NEJM. — 1999. — V. 340. — P. 227–228.
15. Лыскина Г.А. Роль иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей // Педиатрическая фармакология. — 2003. — № 1. — С. 36–41.
16. Achiron A., Margalit R., Hershkovitz R. et al. Intravenous Immunoglobulin treatment of experimental T-cell mediated autoimmune disease // J. Clin. Invest. — 1994. — V. 93, № 2. — P. 600–605.
17. Achiron A. Intravenous Immunoglobulin safe and effective in relapsing/remitting multiple sclerosis // Neurology. — 1998. — V. 50. — P. 398–402.
18. Ефремовцева О.П., Хайлов П.М.. Проблема ранней диагностики и иммунотерапии сепсиса // Клиническая анестезиология и реаниматология. — 2005. — Т. 2, № 1. — С. 26–28.
19. Светухин А.М., Жуков А.О. Хирургический сепсис: клиника, диагностика и лечение // Инфекции и антимикробная терапия. — 1999. — № 2.
20. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему // Клин. антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 4–10.
21. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B.V. [Review] Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006. — Issue 4.
22. Norby-Teglund A., Muller M.P., Mcgeer A. et al. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach // Scand. J. Infect. Dis. — 2005. — V. 37, № 3. — P. 166–172.
23. Norby-Teglund A., Ihendyane N., Darenberg J. Intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in sepsis, with special emphasis on severe invasive group A streptococcal infections // Scand. J. Infect. Dis. — 2003. — V. 35, 39. — P. 683–689.
24. Norby-Teglund A., Norrby S.R., Low D.E. The treatment of severe group A streptococcal infections // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2003. — V. 5, № 1. — P. 28–37.
25. Darenberg J., Ihendyane N., Sjolín J. et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Infect. Dis. — 2003. — V. 37, № 3. — P. 333–340.
26. Darenberg J., Soderquist B., Normark B.H. et al. Differences in potency of Intravenous Polyspecific Immunoglobulin G against Streptococcal and Staphylococcal Superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome // CID. — 2004. — V. 38. — P. 836–842.
27. Darenberg J. Streptococcus pyogenes infections and toxic shock syndrome — molecular epidemiology and immunotherapy. — Karolinska Institute, Stockholm, 2006.
28. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Бзарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит. Учебно-методическое пособие. — Москва, 2004. — 134 с.
29. Детская ревматология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
30. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А. Тяжёлые внебольничные пневмонии у детей: особенности клиники и терапии // Consilium medicum. — 2002. — Т. 5, № 10.
31. Wu H.M., Tang J.L., Sha Z.H. et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome // The Cochrane Library. — 2006. — Issue 3.
32. Jenson H.B., Pollock B.H. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis // Pediatrics. — 1997. — V. 99, № 2. — P. 2–11.
33. Haque K.N. Intravenous immunoglobulins versus sepsis // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 5. — P. 1173–1174.
34. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates // The Cochrane Library. — 2004. — Issue 1.
35. Haque K.N., Remo C., Bahakin H. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis // Clin. Exp. Immunol. — 1995. — V. 101. — P. 328–333.
36. Norrby-Teglund A., Ihendyane N., Kansal R. et al. Relative Neutralizing Activity in Polyspecific IgM, IgA, and IgG Preparations against Group A Streptococcal Superantigens // CID — 2000. — V. 31.
37. Garbett N.D., Munro C.S., Cole P.J. Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: Pentaglobin compared with Sandoglobulin // Clin. Exp. Immunol. — 1989. — V. 76, № 1. — P. 8–12.
38. Wittstock M., Benecke R., Zettl U.K. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects // Eur Neurol. — 2003. — V. 50, № 3. — P. 172–175.
39. Bagdasarian A., Tonetta S., Harel W. et al. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances // Vox Sang. — 1998. — V. 74, № 2. — P. 74–82.
40. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006. — Issue 4.
41. Nydegger U.E., Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy // Drug Safety. — 1999. — V. 21, № 3. — P. 171–185.
42. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 232 с.
43. Stangel M., Hartung H.P., Marx P. et al. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins // Clinical Neuropharmacology. — 1997. — V. 20, № 5. — P. 385–393.
44. Misbah S.A., Chapel H.M. Adverse-effects of intravenous immunoglobulin // Drug Safety. — 1993. — V. 9, № 4. — P. 254–262.

И.А. Долгополова

Противогерпетический центр, Москва

Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение

В ЛЕКЦИИ ОСВЕЩЕНЫ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, А ТАКЖЕ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПОДЧЕРКНУТА ВАЖНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КВАДРИВАЛЕНТНОЙ РЕКОМБИНАНТНОЙ ВАКЦИНОЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, КОНДИЛОМЫ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Контактная информация:

Долгополова Ирина Анатольевна,
врач противогерпетического центра

Адрес: 114036, Москва,

ул. Гримау, д. 10 А,

тел. (495) 126-70-47

Статья поступила 23.11.2006 г.,

принята к печати 12.01.2007 г.

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в последние годы всё больше привлекают внимание врачей разных специальностей, в том числе акушеров-гинекологов и педиатров. На сегодняшний день ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространённых инфекций передающихся половым путем (ИППП), которой инфицирована большая часть сексуально активного населения планеты. Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст от 15 до 30 лет, составляя по данным различных авторов от 17,6 до 20,8% среди женщин данной возрастной группы [1]. После 30 лет частота инфицирования ВПЧ колеблется в пределах от 8,6 до 9,9%, в то время как выявление дисплазий и рака шейки матки существенно возрастает [1–3]. Около 35 типов ВПЧ вызывают поражение покровного эпителия слизистых оболочек половых органов и примерно 99,7% всех плоскоклеточных раков шейки матки содержат ДНК ВПЧ [2, 4–7]. ВПЧ является одним из основных этиологических агентов как генитального, так и негенитального канцерогенеза. Ежегодно во всём мире выявляется более 600000 случаев онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, что составляет 12% среди всех онкологических заболеваний, регистрируемых у женщин [8]. Генитальные бородавки (кондиломы) имеют богатую историю. Они были широко известны ещё в античном мире, где врачи дали им это название (кондиломы – означает «фиги») [9]. Вирусная природа кондилом была подтверждена в 50-е годы XX в., а в 1976 г. были открыты два новых морфологических вида ВПЧ-поражений, получившие название плоских и инвертированных (эндофитных) кондилом [10, 11]. В дальнейшем подобные поражения стали связывать с сопутствующей интраэпителиальной неоплазией и иногда с инвазивной плоскоклеточной карциномой шейки матки [12]. В настоящее время рак шейки матки занимает лидирующие позиции по показателям женской смертности среди онкологических заболеваний [6].

ЭТИОЛОГИЯ

Папилломавирусы поражают широкий спектр позвоночных и относятся к роду *A* семейства *Papovaviridae*, включающие (папилома-, поли- и вакуолизирующие вирусы). Вирионы ВПЧ содержат двуспиральную кольцевидно скрученную ДНК и лишены оболочки. Капсид представляет собой икосаэдр (двадцатигран-

I.A. Dolgoplova

Antiherpetic Center, Moscow

Papilloma viral infection – clinical picture, diagnostics, treatment

THE LECTURE HIGHLIGHTS ISSUES OF AETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL IMPLICATIONS OF PAPILLOMA VIRAL INFECTION, AS WELL AS MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF THIS DISEASE. THE AUTHOR STRESSES THE IMPORTANCE OF THE SPECIFIC PREVENTION OF PAPILLOMA VIRAL INFECTION BY THE QUADRIVALENT RECOMBINANT VACCINE.

KEY WORDS: HUMAN VIRAL PAPILLOMA, CONDYLOMAS, DIAGNOSTICS, TREATMENT.

ник) размером приблизительно 55 нм в диаметре, состоящий из 72 капсомеров [2, 3, 13, 14]. ВПЧ не содержит липидов и инактивируется растворителями жиров. В процессе репликации вирус выделяет от 8 до 10 белков, синтез которых контролируют «ранние» и «поздние» гены. «Ранние» гены (Е6 и Е7) контролируют процессы репликации, транскрипции и трансформации. Они ответственны за онкогенные свойства ВПЧ, отчасти, благодаря тому, что связывают в эпителиальных клетках белки – регуляторы клеточного деления p53 и Rb105, инактивируя таким образом их супрессивные функции. [2, 14–16]. Поздние гены L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Гены Е6 и Е7 всегда обнаруживаются в опухолевых клетках [2, 4, 5, 14, 15]. Другие фрагменты вирусного генома не выявляются, так как могут быть утрачены в процессе его длительной репликации [2, 6].

Процесс репликации вируса папилломы человека делится на две основные стадии:

♦ Начальная стадия инфекционного процесса ВПЧ характеризуется персистенцией вируса в эписомальной форме. В этот период клетка способна продуцировать вирусные частицы. Это стадия получила название стадии *репродуктивной инфекции*.

♦ Поздняя стадия – *интегративной инфекции*. На этом этапе ДНК вируса встраивается или интегрирует в геном инфицированных клеток. Именно этой стадии соответствует истинная латенция ВПЧ в организме хозяина [2, 5, 14, 16]. Начальная стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клеток и очень часто заканчивается развитием карциномы [2–4, 7]. Эти стадии вирусной инфекции соответствуют двум различным клиническим формам заболевания: транзиторной и латентной соответственно. Интеграция вирусной ДНК в клеточную может, как уже отмечалось, сопровождаться потерей вирусного материала, однако транскрипция генов Е6 и Е7 сохраняется, и они могут быть выявлены на этой стадии методом иммунофлуоресцентного анализа. В отличие от них, вирусный геном в интегрированной форме не способен к полной репликации и, следовательно, не выявляется при лабораторной диагностике. Транзиторная форма (носительство вируса) часто встречается в клинической практике – это случаи аногенитального папилломатоза у подростков и лиц, не живущих половой жизнью, у беременных на фоне физиологической иммуносупрессии и т.д. При латентной форме инфекции в организме хозяина происходит размножение инфицированных ВПЧ эпителиальных клеток. Кроме того, при интеграции вирусной ДНК в клеточную, происходят мутации клеточной ДНК, вызывающие нестабильность генома. Активное размножение клона клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК, приводит к росту опухоли.

В настоящее время насчитывается около 180 типов ВПЧ, из них 29 типов обладают онкогенным потенциалом. По степени онкогенного риска выделяют следующие группы ВПЧ [5]:

- ВПЧ «низкой степени» риска – 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 и 81 типа;
- ВПЧ «средней степени» риска – 26, 31, 33, 35, 51, 52, 53, 58 и 66 типа;
- ВПЧ «высокой степени» риска – 16, 18, 39, 45, 56, 59, 68, 73 и 82 типа.

ПАТОГЕНЕЗ

ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Инфицирование эпидермиса происходит через микроповреждения (механические,

бактериальные и др.), глубина которых достигает базального слоя. Для развития инфекционного процесса достаточно единичных вирусных частиц. Репликация вируса происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоёв эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют (4,15,16). Таким образом, клетки базального слоя являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим и репликативно неактивным вирусом.

После инфицирования ВПЧ в клетках эпидермиса нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя. В них происходит клональная экспансия, трансформация и последующая малигнизация инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную дифференцировку. Клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в зернистый слой наиболее активно синтезируют вирусную ДНК, но уже только в роговом слое происходит активная сборка зрелых вирусных частиц, их выделение из клеток и почкование прямо на поверхности эпителия или эпидермиса. Контакт именно с этими участками и приводит к инфицированию. Иммунный ответ хозяина направлен на предотвращение клинической манифестной ВПЧ-инфекции. Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и, в ряде случаев, способствует спонтанному регрессу поражений. Спонтанный регресс папилломатозных разрастаний может наступить через 6–8 мес. Участие клеточного иммунитета в этом процессе подтверждает обнаружение большого количества CD4 и CD8 лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих кондилом [2]. Следует отметить, что ВПЧ является слабым антигеном и слабым индуктором эндогенного интерферона, хотя достаточно чувствителен к экзогенным интерферонам. Иммунитет при ВПЧ-инфекции типоспецифичный неперекрёстный (не защищает от инфицирования другими типами), ненапряжённый, низкий. Следовательно, возможно заражение соседних участков эпителия. Часто при ВПЧ-инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, а также дефицит местного и общего интерферона.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Органами-мишенями для ВПЧ являются, прежде всего, кожные покровы и слизистые оболочки аногенитальной области и верхних дыхательных путей, реже – полости рта, пищевода, прямой кишки, бронхов и конъюнктивы глаз. Заражение ВПЧ происходит после контакта с больным человеком или животным, а также вирусоносителем, не имеющим клинических проявлений. Вирусы сохраняют жизнеспособность в окружающей среде. Инфицирование может происходить в бассейнах, банях, спортзалах и т.д. Люди, занимающиеся разделкой рыбы, мяса и птицы, часто имеют клинические проявления ВПЧ-инфекции. «Воротами» для вируса служат мелкие дефекты кожи и слизистых [14]. Инфицирование может происходить также путем аутоинокуляции (самозаражения) при бритье, эпиляции, обкусывании ногтей, расчёсах кожи. В случаях выраженного иммунодефицита «обсеменение» может принимать системный характер. Проявлениям папилломавирусной инфекции аногенитальной области нередко в течение нескольких месяцев предшествуют негенитальные формы папиллом [2, 13, 14].

Остроконечные кондиломы передаются половым путем. В 65–70% случаев они выявляются одновременно у обоих половых партнеров [14]. Существенные различия наблюдаются в тех супружеских парах, где у женщины развивается рак шейки матки, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией.

У этих пациенток ДНК ВПЧ выявляется методом ПЦР в 83% случаев, а у их партнера – в 67%; а ДНК ВПЧ 16 типа – в 70 и 30% случаев соответственно [17]. Доказано, что онкогенный фрагмент генома ВПЧ может присутствовать на сперматозоидах. Новорождённые могут быть инфицированы в родах при прохождении через родовые пути матери, инфицированной ВПЧ. У таких детей впоследствии может развиться рецидивирующий респираторный папилломатоз. Папилломы гортани могут вызывать обструкцию дыхательных путей, что требует хирургического лечения. Имеются сообщения о наличии ВПЧ в амниотической жидкости. Описаны случаи рождения детей с папилломатозом гортани при родоразрешении путем операции кесарева сечения, что также является подтверждением возможного внутриутробного инфицирования плода. Наблюдается также перенос ВПЧ-инфекции от родителей к детям, случаи массовых заболеваний среди школьников [2, 14].

Генитальные проявления инфекции могут сочетаться с экстрагенитальными. Дети чаще болеют вульгарными и юношескими бородавками. Вульгарные бородавки составляют до 71% всех кожных бородавок и встречаются у 4–20% детей школьного возраста [2, 14]. Остроконечные кондиломы, как уже отмечалось выше, наблюдаются в основном в возрасте 15–30 лет и старше.

Факторами риска развития ВПЧ-инфекции являются:

- раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров [1];
- контакт с женщиной, больной раком шейки матки, или имеющей генитальный папилломатоз;
- ассоциация ВПЧ с другими ИППП (хламидиоз, уrogenитальный микоплазмоз, гонорея, трихомониаз, бактериальный вагиноз, HSV-инфекция, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция, сифилис и т.д.) [18];
- местные раздражители (выделения из влагалища, уретры, прямой кишки при различных патологических состояниях, мацерация, скопление смегмы и т.д.);
- дисбиотические состояния;
- курение, алкоголь;
- транзиторные иммунодефицитные состояния, возникающие при авитаминозе, избыточной инсоляции, atopическом дерматите, беременности, лечении цитостатиками и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период для ВПЧ-инфекции варьирует от 3 нед до 9–12 мес (в среднем – 3 мес). Трансформация инфекции, вызванной ВПЧ-группой высокого онкогенного риска, в цервикальную, анальную или кожную дисплазию или рак *in situ* обычно происходит в течение 5–30 лет (редко до 1 года) [3, 4, 6].

Различают следующие клинические формы ВПЧ-инфекции:

- ◆ Манифестная – у лиц с транзиторным нарушением клеточного звена иммунитета (например, беременность); с наличием генетического ограничения специфического ВПЧ – иммунитета (системы HLA-DQW3); у ВИЧ-инфицированных.
- ◆ Субклиническая – у иммунокомпетентных лиц.
- ◆ Латентная – подробно описанная ранее в случае интеграции вирусной ДНК в клеточный геном.

Факторами, способствующими переходу латентной инфекции в манифестную, являются сопутствующие ИППП, курение, гормональная контрацепция, транзиторные иммунодефицитные состояния и другие.

В большинстве случаев ВПЧ-инфекция не манифестирует, оставаясь бессимптомной.

Манифестация генитальной ВПЧ-инфекции сопровождается появлением остроконечных кондилом. Субклиническая форма выявляется только при проведении пробы с 3%

уксусной кислотой в виде мелких плоских бородавок или устанавливается на основании гистологической картины. Отсутствие клинических и гистологических признаков инфекции при выявлении ДНК ВПЧ свидетельствует о латентной или бессимптомной инфекции.

Около 90% случаев генитального кондиломатоза вызвано ВПЧ 6 и 11 типов. Остроконечные кондиломы с экзофитным ростом (классическая форма) вначале представляют собой небольшие сосочковые ограниченные узелки цвета нормальной кожи или слизистой оболочки. Постепенно они превращаются в нитевидные разрастания значительной величины, напоминающие по внешнему виду петушиный гребень или цветную капусту. Между сосочковыми разрастаниями скапливается экссудат, поверхность становится влажной, появляется блеск, болезненность, неприятный запах, могут возникать мацерации. Сосочки состоят из рыхлой соединительной ткани. Как правило, наблюдается отёчность и выраженная воспалительная инфильтрация. В каждой активно растущей папилломе просматривается центрально расположенные кровеносные сосуды, что отличает её от регрессирующей сглаженной, покрытой утолщённым эпителием. Сосочки покрыты утолщённым многослойным плоским эпителием, с признаками паракератоза, акантоза и гиперплазией клеток базального слоя. Остроконечные кондиломы локализуются, в основном, в местах трения и травматизации при половом контакте. У женщин поражается уздечка половых губ, большие и малые половые губы, клитор, уретра, лобок, промежность, перианальная область, преддверие и вход во влагалище, девственная плева, влагалище, шейки матки. В уретре кондиломы располагаются кольцеобразно, главным образом в области наружного отверстия уретры. Такая локализация поражения у женщин встречается в 4–8% случаев [4]. Более глубокое поражение мочеиспускательного канала сопровождается симптомами упорно протекающего уретрита. Больные жалуются на неприятные чувства дискомфорта или жжения при мочеиспускании, боль внизу живота и в области наружных половых органов.

Особенно быстрый рост остроконечных кондилом наблюдается у беременных, что обусловлено наличием физиологического иммунодефицита. Во время беременности кондиломы могут быть васкуляризованными и, быстро увеличиваясь, закрывать половые пути. После родов этот процесс может разрешаться самопроизвольно. В аногенитальной области образования большого размера могут служить причиной обструктивных и геморрагических осложнений во время родов. Гигантские остроконечные кондиломы могут полностью разрушать ткани. Такие кондиломы нередко изъязвляются, происходит присоединение вторичной инфекции, возникает перифокальное воспаление, сопровождающееся болями, зудом, патологическим отделяемым и неприятным запахом. Перинатальное заражение ВПЧ-инфекцией может привести к возникновению ларингеального и генитального папилломатоза у детей [2, 19].

Папилломатоз гортани является редким, но тяжёлым проявлением ВПЧ-инфекции, потенциально угрожающим жизни. Им страдают как новорождённые, так и дети старшего возраста и взрослые. Ювенильный папилломатоз гортани – заболевание, чаще всего обусловленное вертикальной передачей ВПЧ из группы низкого онкогенного риска – 6 или 11 типа. Местная гиперплазия эпителия может быть обусловлена 13, 32, 16 типами ВПЧ [2, 20]. Папилломатоз гортани представляет собой самую частую опухоль гортани у детей. Пик его приходится на возраст от 2 до 5 лет, а также на молодой возраст. В 28% случаев он наблюдается у детей первых 6 мес жизни [2]. Папилломы развиваются в верхней части дыхательного тракта, обычно в гортани и на

поверхности голосовых складок и могут приводить к обструкции дыхательных путей. Чаще всего использующийся в этом случае метод лечения – лазерное удаление папиллом под общей анестезией – обычно не предотвращает рецидива, развитие которого сопровождается распространением инфекции в нижние отделы дыхательных путей. Местная гиперплазия эпителия может явиться первым этапом развития плоскоклеточной карциномы [10, 20].

У некоторых больных, особенно с нарушением клеточного звена иммунитета (иммуносупрессивная терапия, болезнь Ходжкина) или беременностью, развиваются очень крупные генитальные кондиломы Бушке-Левенштейна. Эта предраковая инвазивная и деструктурирующая опухоль обусловлена 6 и 11 типами ВПЧ.

ВПЧ-инфекция, вызванная высокоонкогенными типами вируса (16 и 18 типы), является этиологическим агентом предраковых состояний и рака аногенитальной области. Генитальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки встречаются в 70%, а рак полового члена, влагалища, вульвы, ануса – в 30–40% [21]. Связанные с этими типами ВПЧ-поражения, а также их трансформация в рак чаще происходит на фоне иммунодефицита. У 25% женщин наряду с остроконечными кондиломами наружных половых органов возникает папилломатоз шейки матки и влагалища [2]. На шейке матки располагаются эндофитные кондиломы, гистологически подразделяющиеся на плоские (интраэпителиальные) и инвертирующие.

Плоские эндофитные кондиломы располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным глазом. Точно диагностировать их можно только при выраженном ороговении или при сочетании с классическими остроконечными кондиломами. Одним из диагностических признаков можно считать наличие белых участков эпителия после обработки 3% раствором уксусной кислоты, а также неравномерное поглощение раствора люголя. Окончательный диагноз может быть установлен только после цитоморфологического и/или молекулярно-генетических и ПЦР исследований. У женщин репродуктивного возраста плоские кондиломы в 50% случаев сочетаются с дисплазией эпителия шейки матки различной степени тяжести и в 5% случаев – с преинвазивной карциномой. По обобщенным данным литературы, от 30 до 50% сексуально активных женщин в разных странах мира инфицированы папилломавирусами, причём 75% из них генотипами, ассоциированными с высоким риском развития рака [1, 3, 14, 17, 21]. Следует отметить, что дисплазия эпителия шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции может наблюдаться в течение длительного времени, и в 54% случаев наступает спонтанный регресс, в 16% развивается персистирующая инфекция, в 30% случаев в течение 2 – 10 лет развивается рак шейки матки [4, 6].

Инвертирующие эндофитные кондиломы встречаются достаточно редко и локализуются в криптах слизистой оболочки цервикального канала. Клинически они проявляются резко выраженной гипертрофией и уплотнением шейки матки. Диагноз ставится только при гистологическом исследовании. Таким образом, инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но не достаточным для развития рака. Вероятность опухолевой трансформации эпителия повышается при сочетании ВПЧ-инфекции с инфекцией *Chlamydia trachomatis*, HSV 2-го типа, при интеграции вирусной ДНК в клеточную, активной экспрессии генов E6 и E7 и их связи с полипептидами p53 и Rb105, контролирующими клеточную пролиферацию и т.д. [2, 18]. По данным литературы, от 32 до 50% ВПЧ-инфицированных женщин имеют цервикальную интраэпителиальную неоплазию [2, 5, 6]. Кроме того, выделяют «вагинальную интраэпителиальную неоплазию» и «вульварную интра-

эпителиальную неоплазию». Последняя примерно у 1/3 женщин сочетается с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и/или вагинальной интраэпителиальной неоплазией [4, 8, 15]. Чаще эти процессы протекают бессимптомно, но при наличии сопутствующих инфекций мочевого тракта сопровождаются зудом, выделениями, болями внизу живота и другими симптомами.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ВПЧ-инфекции проводится на основании клинического осмотра, расширенной кольпоскопии, цитологического, гистологического исследования биоптатов, обнаружения ДНК ВПЧ и антител к ВПЧ, онкобелков E6 и E7. Обязательным является обследование пациентов на наличие сопутствующих ИППП. Ассоциация ВПЧ с другими урогенитальными инфекциями отмечается почти в 90% случаев [2, 18]. Учитывая высокую частоту субклинических форм ВПЧ-инфекции, следует проводить ПЦР диагностику ВПЧ во всех случаях при выявлении герпесвирусной инфекции и других ИППП, а также при наличии хронического неспецифического уретрита, вульво-вагинита, кольпита, эндоцервицита.

Обнаруженная при осмотре шейки матки в зеркалах и расширенной кольпоскопии эктопия и лейкоплакия являются обязательным показанием для обследования на ВПЧ.

Цитологическое исследование мазков выявляет дискератоз, акантоз, паракератоз в сочетании с гиперплазией базального и парабазального слоев эпителия. Цитологическое исследование позволяет диагностировать только клиническую и субклиническую формы инфекции, давая в ряде случаев ложноотрицательный результат при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени тяжести. Чувствительность метода составляет от 50 до 80%. Гистологическое обследование при ВПЧ-инфекции выявляет умеренное утолщение рогового слоя с папилломатозом, паракератозом и акантозом. Диагностически важным является обнаружение койлоцитов – больших эпителиальных клеток с гиперхромными ядрами и выраженной перинуклеарной вакуолизацией.

Серологическая диагностика не актуальна для клинического применения, но может быть использована для эпидемиологического исследования.

Наибольшее диагностическое значение в настоящее время придаётся методу полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий идентифицировать отдельные типы ВПЧ. Этот метод имеет большую прогностическую значимость, особенно если на фоне папилломавирусной инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки.

Новым способом диагностики ВПЧ-инфекции является определение онкобелка E7 в цервикальном материале методом иммунофлуоресцентного анализа. Метод позволяет дифференцировать носительство ВПЧ и начинающиеся процессы опухолевой трансформации инфицированных клеток. Выделение в цервикальном материале онкобелков E6 и E7 указывает на:

- персистенцию ВПЧ;
- интегративную стадию инфекции;
- мутацию и повреждение клеточных белков;
- агрессивность начинающегося опухолевого процесса;
- неблагоприятный прогноз [5].

Неоспоримым достоинством определения E7 является то, что в норме этот белок в тканях не синтезируется. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом ВПЧ. Наличие онкобелка E7 существенно снижает эффективность таких иммуномодулирующих методов лечения, как терапия интерферонами, введение индукторов эндогенного интерферона и иммуномодуляторов [2, 5, 16].

ЛЕЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного, лечение заболеваний, вызванных ВПЧ должно включать не только уничтожение опухолей, но и коррекцию общего и местного иммунодефицита, устранение факторов, способствующих их развитию. Высокая частота рецидивов является серьёзной проблемой в лечении папилломавирусной инфекции и не зависит от выбора метода деструктивной терапии. Сочетание с другими инфекциями, передающимися половым путем, значительно усугубляет течение аногенитальной папилломавирусной инфекции и способствует рецидивированию остроконечных кондилом. Адекватное лечение сопутствующих ИППП следует проводить перед деструкцией кондилом и обязательно на фоне приёма иммунокорректирующих препаратов. Деструкция видимых проявлений ВПЧ-инфекции должна проводиться параллельно с иммуномодулирующей и противовирусной терапией. Эффективность лечения существенно возрастает при использовании индивидуального подбора иммуномодуляторов методом хемилюминисценции. Эта методика дает возможность осуществить адекватный подбор наиболее эффективных для каждого конкретного пациента иммуномодулирующих и противовирусных препаратов. Метод хемилюминисценции, применяемый нами в комплексном анализе иммунного статуса, надёжно рекомендовал себя на практике и помогает не только снизить агрессивность опухолевого процесса, но и в сочетании с деструктивными методами лечения добиться полной элиминации вируса из организма хозяина. Грамотный подбор лекарственных препаратов во многом определяет исход лечения и прогноз.

В лечении уже существующих проявлений ВПЧ-инфекции наиболее перспективными в настоящее время являются разработка, испытание и внедрение в клиническую практику лечебной рекомбинантной вакцины против ВПЧ высокого онкогенного риска, действие которой направлено на подавление экспрессии онкобелков Е6, Е7 и на увеличение экспрессии р53 и Рb-105.

Деструктивные методы лечения подразделяются на химические (трихлоруксусная кислота 80–90%, солкодерм,

солковагин, колломак, ферезол и др.) и физические (плазменная коагуляция, электрохирургические методы, лазеротерапия, радиоволновая терапия, криотерапия). Методом выбора у подростков, беременных, а также при цервикальной внутриэпителиальной неоплазии является лазеротерапия. Помимо общей иммунокорректирующей терапии после удаления папилломатозных разрастаний необходимо местное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Сочетание деструктивных методов лечения с грамотно индивидуально подобранной иммуномодулирующей и противовирусной терапией позволяет добиться полного выздоровления. Однако, учитывая возможность рецидивирования остроконечных кондилом у иммуносупрессивных лиц, следует рекомендовать динамическое наблюдение в течение 1–2 лет с контролем иммунного статуса пациенток, проведением расширенной кольпоскопии и цитологических исследований, ДНК-типирования вирусов с помощью полимеразной цепной реакции. Таким образом, тактика лечения ВПЧ-инфекции должна быть индивидуальной. При лечении следует учитывать: возраст пациентов, иммунный статус, сопутствующую соматическую патологию, сопутствующие урогенитальные инфекции, локализацию патологического процесса, характер патологических изменений на шейке матки, предшествующую противовирусную терапию. При этом всегда нужно помнить о том, как теперь говорят: «профилактика дешевле, чем лечебные мероприятия». Поэтому самым многообещающим и перспективным направлением является, бесспорно, применение профилактической вакцинации против ВПЧ тех типов, которые являются самыми частыми виновниками рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, интраэпителиальных неоплазий этой локализации и генитального кондиломатоза: ВПЧ 6,11,16 и 18 типов. Первая в мире и единственная лицензированная квадριвалентная рекомбинантная вакцина против этих четырёх типов ВПЧ зарегистрирована в России 24 ноября 2006 г. (**От редакции:** эта тема подробно рассмотрена в №№ 5–6 журнала за 2006 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Burchell A N, Winer R L, de Sanjose S, Franco E L. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection // *Vaccine*. — 2006. — V. 21. — S3: S52–S61.
- Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. — М.; ИД «Русский врач», — 2004.
- Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection // *Clin Infect.Dis.* — 2006. — V. 1; № 5. — P. 624–629.
- Киселёв В.А., Киселёв О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: Генетические и патогенетические механизмы // *Цитокины и воспаление*. — 2003. — Вып. 4. — С. 31–38.
- Stanley M. ВПЧ and Pathogenesis of cervical cancer. — *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2006. — V. 14.
- DiMaio D., Liao J.B. Human papillomaviruses and cervical cancer // *Adv Virus Res.* — 2006. — V. 66. — P. 125–59.
- Irwin K., Montano D., Kaaspirik D., et al. Cervical cancer screening, abnormal cytology management, and counselling practices in the United States // *Obstet Gynecol.* — 2006. — V. 108, № 2. — P. 397–409.
- Colombo N. The wider impact womens health More than cervical cancer // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2006. — V. 14.
- Oriel J. D. Natural history of genital warts // *Br. J. Vener. Dis.* — 1971. — № 47. — P.1.
- Meisels A., Fortin rrR. Condylomatous lesions of cervix and vagina I Cytologic patterns // *Acta Cytol.* — 1976. — № 20. — P. 505.
- Purola E., Savia E. Cytology of gynecologic condiloma acuminatum // *Acta Cytol.* — 1977. — № 21. — P. 26.
- Syrjanen K. J. Morphologic survey of the condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix // *Arch. Gynec.* — 1979. — № 227. — P. 153.
- Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: учебн. пособие. — М., 2001.
- Биткина О.А., Овсяникова Р.Д. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека. — М., 2004.
- Hamada K, Shirakawa T, Gotoh A, Roth J A, Follen M. Adenovirus mediated transfer of human papillomavirus 16 E6/E7 antisense RNA and induction of apoptosis in cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — V. 12.
- Garnett TO, Duerksen-Hughes PJ. Modulation of apoptosis by human papilloma virus (HPV) oncoproteins // *Arch. Virol.* — 2006. — V. 27.
- Gupta A, Arora R, Gupta S, Prusty BK, Kailash U, Batra S, Das BC. Human papillomavirus DNA in urine samples of women with jr without cervical cancer and their male partners compared with simultaneously collected cervical/penile smear or biopsy specimens. — *J Clin Virol.* — 2006. — V. 21.
- .Finan RR, Musharrafieh U, Almawi WY. Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papillomavirus (HPV)-positive and HPV – negative woman // *Clin Microbiol Infect.* — 2006. — V. 12, № 9. — P. 927–930.
- Frega A., Baiocco E., Pace S., Palazzo A., Lacovelli R., Blemontil A., Moscarini M., Stentella P. Regression rate of clinical HPV infection of the lower genital tract during pregnancy after laser CO2 surgery // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2006. — V. 33, № 2. — P. 93–95.
- Castro T P, Bussoloti Filho I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx // *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* — 2006. — V. 72, № 2. — P. 272–282.
- Munoz N, Castellsaque X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in etiology of human cancer // *Vaccine*. — 2006. — V. 21–24. — S3, — S10.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

МОЖЕТ ЛИ ЭТО ОЖИДАТЬ ВАШИХ ПАЦИЕНТОК В БУДУЩЕМ?

ПО ПРИБЛИЗИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ, КАЖДЫЙ ГОД В МИРЕ¹:

► **490,000** женщин **ставится диагноз** "рак шейки матки"

► **240,000** женщин **умирают** от рака шейки матки.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ ВЫЗЫВАЕТСЯ ВИРУСОМ **ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА** ^{a,1,2}

► С высокой степенью вероятности **БОЛЕЕ ПОЛОВИНЫ** сексуально активных женщин будут инфицированы Вирусом Папилломы Человека в течение своей жизни. ^{b,3}

В группе риска находятся, практически, все Ваши юные пациентки: подростки, девушки, молодые женщины.³

Помощь уже в пути.

^a Рак шейки матки вызывают определенные типы вируса папилломы человека.¹

^b Большая часть папилломавирусных инфекций и легких дисплазий самоизлечиваются и не являются предикторами более серьезных заболеваний.^{4,5}

Литература: 1. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index3.html. Accessed January 26, 2006. 2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 3. World Health Organization. Report of the consultation on human papillomavirus vaccines. Geneva, Switzerland, April 2005. Available at: http://www.who.int/entity/vaccine_research/documents/816%20%20HPV%20meeting%20finalfinalfinalFINALEDIT.pdf. Accessed January 18, 2006. 4. Sellors JW, Sankaranarayanan R, eds. An introduction to cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In: *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2005:1–5. Available at: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?wlang=1&chap=2>. 5. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:186–192.



С.М. Харит

НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург

Вакцинопрофилактика и микронутриенты

ИЗВЕСТНО, ЧТО ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ ВЫЗЫВАЕТ ПСИХИЧЕСКИЕ И СОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, СНИЖАЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. РАЗВИТИЮ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СПОСОБСТВУЕТ И ДЕФИЦИТ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ. В ЛЕКЦИИ ОБОБЩЕНЫ ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ, КОТОРЫЕ ПОЗВОЛЯЮТ ПРЕДПОЛАГАТЬ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ. ЗА СЧЁТ АКТИВАЦИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ, ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЁННОГО ТЕЧЕНИЯ ВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА (ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НАСЛОЕНИЯ ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОБОСТРЕНИЯ ФОНОВЫХ СОСТОЯНИЙ, ТАКИХ КАК ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ДРУГИХ), А ВОЗМОЖНО, И АКТИВАЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА, ДЕТИ, ПОЛИВИТАМИНЫ, ИММУНИТЕТ, ПРОФИЛАКТИКА.

Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна
доктор медицинских наук,
руководитель отдела вакцинопрофилактики
НИИ детских инфекций Росздрава
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Проф. Попова, д. 9,
тел. (812) 234-57-59
Статья поступила: 28.09.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

62

Многочисленные исследования, посвященные вакцинопрофилактике, направлены на то, чтобы сделать её максимально безопасной и эффективной. Безопасность вакцинации принято ассоциировать с отсутствием поствакцинальных осложнений, а иммуногенность – с процентом защищённых и интенсивностью антителообразования. Оба эти момента определяются качеством, иммуногенностью вакцины, а также иммуногенетическими особенностями привитого, его способностью отвечать на вводимый антиген, предрасположенностью к возможному развитию иммунопатологических реакций на чужеродные антигены. Дети, с различным исходным состоянием здоровья, имеют различные особенности иммунных реакций, что во многом определяет и изменения в поствакцинальном периоде. Существенное влияние на течение иммунных реакций, безусловно, оказывает сама вакцина, её компоненты. Так, известно, что адъювант – гидроксид алюминия, входящий в неживые вакцины, стимулирует Th1-звено иммунитета, а, например, живая аттенуированная коревая вакцина обладает иммуносупрессивным воздействием [1–3].

Изучение иммунологических механизмов специфического ответа на вакцинацию при использовании живых и инактивированных Т-зависимых вакцин, показало, что иммунный ответ реализуется по комбинированному (Th1-Th2) типу, а отсутствие выработки специфических антител ассоциировано со снижением в поствакцинальном периоде Т(СD4+) и В (СD20+) клеток, снижением продукции ИФН γ , ФНО α , ИЛ 4, 6, при увеличении уровня IgE [4–6]. Причём, сходные иммунологические изменения характерны для детей различных клинических групп (с аллергическими заболеваниями, поражением нервной системы, часто болеющих), оставшихся серонегативными. Анализ клинических проявлений поствакцинального периода выявил, что основной проблемой является развитие различных инфекций или обострение фоновых заболеваний после прививки (так называемое, осложнённое течение вакцинации). Это подтверждает структура окончательных диагнозов детей, поступавших в стационар НИИ детских инфекций Росздрава с подозрением на поствакцинальное осложнение (табл. 1). Осложнённое течение поствакцинального периода развивается достоверно чаще в группе часто болеющих детей (37,8%),

S.M. Kharit

Research Institute of Childrens Infections Diseases
Roszdrav, St.Petersburg

Vaccine prevention and micronutrients

IT IS WELL-KNOWN THAT THE VITAMIN DEFICIENCY MAY CAUSE PSYCHIC AND SOMATIC DISORDERS, AS WELL AS DECREASE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE IMMUNE SYSTEM. FURTHERMORE, THE MICROELEMENT DEFICIENCY MAY CONTRIBUTE TO THE GROWTH OF THE PATHOLOGICAL STATES AMONG INFANTS. THIS LECTURE SUMMARIZES THE INFORMATION FROM THE LITERATURE, WHICH ALLOWS ASSUMING THE POSITIVE EFFECTS OF THE VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES WITHIN THE POSTVACCINAL PERIOD AMONG CHILDREN DUE TO ACTIVATION OF THE IMMUNE REACTIONS, PREVENTION OF THE AGGRAVATED RUN OF THE VACCINAL PERIOD (PREVENTION OF INTER-CURRENT DISEASE DEPOSIT AND EXACERBATION OF THE BACKGROUND STATES, SUCH AS: PERINATAL NERVOUS BREAKDOWNS, CONGENITAL INFECTIONS AND ETC.), AND PROBABLY, ACTIVATION OF THE SPECIFIC IMMUNE RESPONSE.

KEY WORDS: VACCINE PREVENTION, CHILDREN, POLYVITAMINS, IMMUNITY, PREVENTION.

Таблица 1. Структура заболеваний детей, диагностированных в поствакцинальном периоде (по данным НИИДИ за 10 лет), n/%

Вакцина	Число детей	Окончательный диагноз					
		Поствакцинальные осложнения	нормальные реакции	острая респираторная инфекция	острая кишечная инфекция	Нейро-инфекция	другие заболевания
АКДС	782	244 / 31,2	76 / 9,7	278 / 35,5	67 / 8,7	61 / 7,8	56 / 7,1
АДС/АДС-м	183	67 / 36,6	8 / 4,4	68 / 37,2	20/10,9	3 / 1,6	17 / 9,3
Коревая	199	58 / 29,2	7 / 3,5	77 / 38,7	16 / 8,0	23 / 11,6	18 /9,0
Паротитная	113	8 / 7,1	0	29 / 25,7	7 / 6,2	33 / 29,2	36 /31,8
Дивакцина	67	9 / 13,4	3 / 4,5	21 /31,4	6 / 8,9	7 / 10,4	21 /31,4
Оральная полиоувакцина	116	3 / 2,6	0	43 / 37,1	30 /25,9	34 / 29,3	6 / 5,1
Всего	1460	389 / 26,6	94 / 6,4	516 / 35,3	146 / 10,1	161 / 11,1	154 / 10,5

у пациентов с аллергическими заболеваниями в анамнезе (20,9%), с поражением нервной системы (15,9%) по сравнению с 2,1% у здоровых детей (рис. 1). Исследования иммунологического статуса выявило, что у детей, заболевших после прививки имел место дисбаланс Th1 и Th2 звеньев иммунитета: снижение функциональной активности клеточного звена иммунитета, проявляющееся снижением числа натуральных киллеров (CD16+), CD8+ субпопуляции лимфоцитов, уменьшением продукции ИФН γ , ИФН α , при нарастании количества IgE и ЦИК [4–8]. Таким образом, для формирования специфического иммунного ответа и для предупреждения развития интеркуррентных заболеваний важно адекватное взаимодействие клеточного и гуморального звеньев иммунитета, достаточная функциональная активность Th1 звена, предупреждение активации IgE–зависимых реакций. Учитывая выявленные иммунологические механизмы, определяющие недостаточность специфического иммунного ответа и развитие осложнённого периода, для их коррекции неоднократно проводили исследования по применению препаратов с иммуномодулирующим действием. Использовали препараты интерферона, бендазол, аскорбиновую кислоту, спленин, элеутерококк, альфа-глутамил-триптофан, меглумина акридонатацетат, бактериальные лизаты [9, 10], затем появились препараты иммуномодулирующего действия, нормализующие взаимоотношения Th1 и Th2 звеньев им-

мунитета (азоксимер, рибомунил и др.), способные переключать их активность, то есть влиять на ключевые иммунологические механизмы развития осложнённого течения при вакцинации и специфическое антителообразование. Однако, результаты использования многих препаратов неоднозначны. Так, применение спленина предупреждало наложение инфекций после прививки, но не влияло на антителообразование, альфа-глутамил-триптофан стимулировал специфический иммунный ответ, но не предупреждал заболеваний у многих групп привитых, концентрированные интерфероны оказывали выраженный профилактический эффект и предупреждали развитие осложнённого течения, но временно замедляли специфическое антителообразование. Кроме того, не при всех фоновых состояниях у детей можно использовать иммуномодуляторы. В последние годы активизировался интерес к влиянию витаминов и микроэлементов на функции различных систем и органов, в том числе на иммунную систему детей (табл. 2). Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения вынесли суждение, что большинство детей разных стран мира имеет дефицит микронутриентов, чаще всего витамина А, железа, йода. Поэтому на Специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН (UNGASS) была поставлена задача одномоментного осуществления массовой вакцинации и профилактики дефицита микронутриентов к 2010 г. Группами влияния названы беременные женщины, дети в

Рис. 1. Течение поствакцинального периода у детей разных групп (осложнённое = наложение интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде)

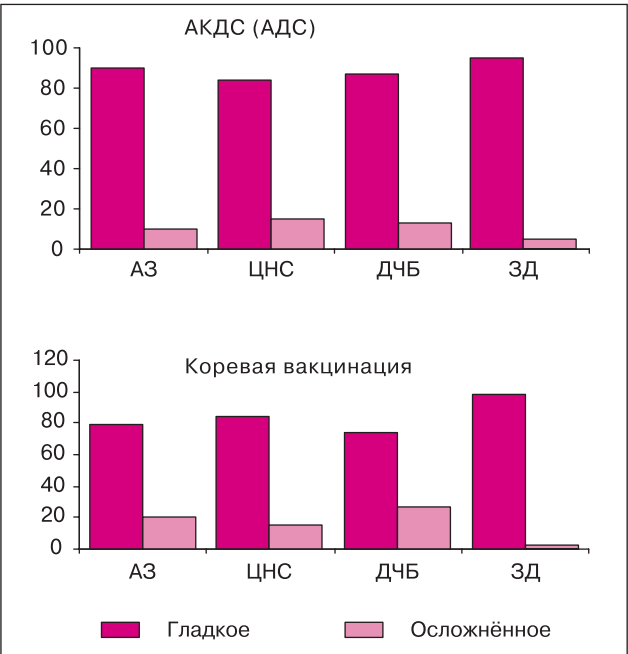


Таблица 2. Рекомендации по дозированию поливитаминных препаратов Пиковит

Форма выпуска	Возраст детей и рекомендации по дозировке (в сут)
Сироп	Дети старше 1 года: 1 чайная ложка 2 раза в день
Пастилки	Дети старше 4 лет: 1 пастилка 4–5 раз в день
Пастилки (Пиковит Д)	Дети старше 4 лет: 1 пастилка 4–5 раз в день
Таблетки жевательные	Дети старше 5 лет: 1 пастилка жевательная 1 раз в день
Пастилки (Пиковит форте)	Дети старше 7 лет: 1 пастилка 1 раз в день

Таблица 3. Сенсибилизирующие свойства витаминных препаратов по данным теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) (n=70)

	Значение ТТЕЭЛ (%)	
	100 мкг/мл*	1000 мкг/мл*
Пиковит (пастилки)	21,67 ± 7,51	28,54 ± 8,43
Пиковит (сироп)	20,33 ± 5,04	25,55 ± 7,71

Примечание: * – Разведение препарата

возрасте 6–59 мес, дети, проживающие в неблагоприятных социально-бытовых условиях, дети из многодетных семей, дети, страдающие частыми и длительно текущими инфекциями. Программы вакцинопрофилактики должны стать базовыми для введения других программ, направленных на улучшение здравоохранения и качества жизни ребёнка. В настоящее время в странах Азии и Африки реализуется программа профилактики гиповитаминоза А одновременно с вакцинацией, её задача – ликвидация к 2010 г. гиповитаминоза А и 90,0% привитость детей первого года жизни [11]. В странах Европы и Америки в программу коррекции гиповитаминоза А включена профилактика дефицита железа и йода. В нашей стране проблемой является не только гиповитаминоз А. Практически во всех регионах России 60–80% детей круглогодично не получают достаточного количества витаминов группы В и фолиевой кислоты, до 100% имеют дефицит аскорбиновой кислоты [12]. Дефицит витаминов влияет на функцию всех без исключения органов и систем организма, вызывает психические и соматические нарушения, снижает функциональную активность иммунной системы. Развитию патологических состояний у детей раннего возраста способствует и дефицит микроэлементов. Снижение уровня селена, цинка, магния, железа, йода приводит к отставанию в физическом и психомоторном развитии, обуславливает появление частых заболеваний, осложнённое течение инфекций. Так, дефицит селена, который отмечается у жителей практически всей территории России, влияет на снижение иммунитета, формирование низкого мышечного тонуса, предрасполагает у женщин к развитию рака грудной железы. Недостаточность цинка способствует развитию повторных респираторных и кишечных заболеваний. Йододефицитные состояния, которые выявляют почти у трети детей уже на первом году жизни, являются фактором риска, способствующем выраженному проявлению постгипоксического поражения ЦНС, рахита, манифестации внутриутробных инфекций [13–15]. Многочисленными исследованиями показано, что существует синергизм действия поливитаминов и микроэлементов, что определяет важность использования их комплексов.

В настоящее время появилось большое количество препаратов: Пиковит сироп, Пиковит пастилки, Пиковит Д, Пиковит Плюс и Пиковит форте, Джунгли-кидс, Джунгли Беби, Витрум беби, Компливит-Актив, Мультабс-беби, Биовиталь Гель, Вибовит и многие другие, которые с успехом применяются в детском возрасте, причём современные рекомендации предусматривают длительное (до 4 мес) использование профилактических (невысоких) доз препаратов. Превышение дозы суточной потребности в витаминах для любого используемого у детей витаминно-минерального комплекса не желательно. Однако, существует риск аллергических реакций на поливитамины, их усиление в поствакцинальном периоде. В 2003 г. Сотникова Н.Ю. и соавт. провели исследование возможной сенсibilизации к витаминным комплексам, в частности, препарата Пиковит (КРКА, Словения), рекомендованного детям Союзом педиатров России. Формы выпуска и режим дозирования поливитаминов представлен в табл. 2. В ходе наблюдения за детьми школьного возраста (12–15 лет) установлено, что препарат в форме сиропа и пастилок в рекомендованных дозах не индуцировали развитие аллергического ответа (табл. 3). Анализ влияния витаминов и микроэлементов на функции нервной, иммунной и многих других систем организма (табл. 4) показывает, что при наличии у детей поражения нервной системы, рахита, частых заболеваний, внутриутробных инфекций, признаках функциональной недостаточности иммунитета и кишечных дисфункциях необходимо с раннего возраста с профилактической и лечебной целью применение витаминов и микроэлементов. Учитывая, что приём витаминно-минеральных комплексов эффективен при длительных профилактических курсах, он у детей первых лет жизни неизбежно совпадает с моментом проведения им профилактической вакцинации. Можно предполагать позитивное влияние витаминно-минеральных комплексов на течение поствакцинального периода за счёт активации иммунных реакций, профилактики осложнённого течения вакцинального периода (предупреждение наложения интеркуррентных заболеваний и обострения фоновых состояний, таких как перинатальные поражения нервной системы, внутриутробные инфекции и других), а возможно и активации

Таблица 4. Функции и показания к применению микронутриентов

Микронутриенты	Функции	Показания к применению
Витамин В 1	проведение нервного возбуждения в синапсах, превращается в кокарбоксилазу	гипо- и авитаминоз, нейропатии, ретинопатии, радикулит, периферические параличи, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атония кишечника, заболевания печени, дистрофия миокарда, спазм периферических сосудов (эндоартериит и др.), дерматозы, нарушения обмена веществ, фурункулёз
Витамин В2	образует с АТФ флавинопотеины, регулирует окислительно-восстановительные процессы, углеводный, белковый и жировой обмены, в том числе, в ткани мозга. Синтез гемоглобина, зрительного пигмента	лечение СММД, конъюнктивит, кератит, язвы роговицы, катаракта, лучевая болезнь, астения, нарушения функции кишечника, спру, инфекции
Витамин В6 (пиридоксин)	синтезируется в ЖКТ. Участвует в обмене липидов, гистамина. Входит в ферменты, осуществляющие переаминирование и декарбоксилирование триптофана, метионина, цистеина, глутамин и др. Кофактор дофа-декарбоксилазы при синтезе катехоламинов	заболевания нервной системы (аутизм, паркинсонизм, малая хорея, болезнь Литтла, радикулиты, невриты, невралгии, болезнь Меньера, депрессии), атеросклероз, сахарный диабет, гепатиты, себоррея, токсикоз беременных, анемия (особенно сидеробластная), лейкопении.
Витамин В12 (цианокобаламин)	содержит атом кобальта и циано-группы, синтезируется в кишечнике, превращается в аденозилкобаламин или кобаламид – факторы роста и созревания эритроцитов, участвует в синтезе нуклеиновых кислот холина, метионина, креатина; нормализует функцию печени и нервной системы, в высоких дозах повышает тромбопластическую активность и активность протромбина, снижает содержание холестерина в крови, повышает лецитинхолестериновый индекс	поражение периферической НС, деменция, болезнь Аддисона, анемии разной этиологии, болезни ЖКТ, спру, лучевая болезнь, дистрофия у недоношенных и новорождённых детей после перенесённых инфекций.

Продолжение Таблицы 4.

Витамин В5 (кальция пантотенат)	входит в состав кофермента А (участвующего в процессах ацетилирования и окисления), участвует в углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, стимулирует образование кортикостероидов.	полинейропатии, парестезии, атопический дерматит и др. проявления аллергии, язвы, ожоги, токсикоз беременных, хронические заболевания печени, ЖКТ неинфекционной природы. В хирургии – устранение атонии кишечника после операции. Усиливает эффект сердечных гликозидов. Уменьшает токсическое действие противотуберкулёзных средств
Витамин В15 (кальция пангамат)	улучшает липидный обмен, усвоение кислорода, увеличивает синтез креатинфосфата и гликогена в мышцах и печени, антигипоксикант, участвует в синтезе холина, метионина	атеросклероз сосудов нижних конечностей, мозговых сосудов, пневмосклероз, эмфизема лёгких, хронические гепатиты, зудящие дерматозы
Фолиевая кислота	стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (метионина, серина и др.), нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, в обмене холина	анемии, в том числе алиментарные, макроцитарные у новорождённых, при лейкопениях, болезни спру, при хронических гастроэнтеритах и туберкулёзе кишечника, нарушения интеллекта
Витамин С	окислительно-восстановительные процессы, углеводный обмен, синтез коллагена и проколлагена, нормализация проницаемости сосудов, антиоксидант, активация коры надпочечников, иммунитет (активация синтеза ИФН, антител, комплемента, фагоцитоза)	гиповитаминоз, геморрагические диатезы, капилляротоксикозы, анемии, инфекции, болезнь Аддисона, язвенные процессы, отравления, как антиоксидант при БА, атеросклерозе, СЗСТ
Витамин К (филлохиноны)	образование факторов II, VII, IX, X, протромбина. Окислительное фосфорилирование, синтез альбумина, ферментов ЖКТ	геморрагический синдром: кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечные, внутрикожные и подкожные кровоизлияния
Убихинон (коэнзим Q10)	биологическое окисление в митохондриях, особенно в миокарде	митохондриальные болезни – мышечная гипотония, ЗПМР, судороги, птоз, кардиомиопатии, нарушение зрения, слуха, кетоацидоз, гипогликемия
Биотин (витамин Н)	образование НЖК, Кофермент кокарбоксилазы ацетил КоА, участвует в переносе CO ₂	митохондриальные болезни
Витамин Р (рутозид) – группа флавоноидов	тормозит действие гиалуронидазы, уменьшают ломкость и проницаемость капилляров, антиоксидант	геморрагические диатезы, капилляротоксикоз, лучевая болезнь, ревматизм, септический эндокардит, гломерулонефрит, гипертоническая болезнь, арахноидит, аллергические заболевания, применение антикоагулянтов

Пиковит®
Витамины
и минералы
для успеха
Вашего
ребенка.

НОВИНКА
Пиковит®
ПЛЮС

1 год + → 4 года + → 5 лет + → 7 лет + →

Пиковит Плюс
Пиковит П
Пиковит Форте

Пиковит даст вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в учебе, спорте, творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение!

Пиковит сироп – для детей старше 1 года
Пастилки Пиковит и **Пиковит D** без сахара – для детей старше 4 лет
Жевательные таблетки Пиковит Плюс – для детей старше 5 лет
Пастилки Пиковит Форте – для детей старше 7 лет

Кальциферолы (витамин D2, D3)	Гомеостаз кальция и фосфора: нормальное созревание костной ткани, торможение созревания костного коллагена, активирование кальцификации	рахит, остеопороз, нефрогенная остеопатия, дисфункция паращитовидных желез, псориаз, дискоидная волчанка, некоторые формы туберкулёза, эпилепсия при лечении фенобарбиталом и дифенином
Витамин А (ретинол)	стимуляция синтеза РНК белка, антиоксидант, синергист токоферола, участвует в поддержании структурно-функциональной целостности мембран клеток, усиливает функцию фагоцитов и антителообразование. Антагонист витамина Д. Образование родопсина (зрительный пигмент)	рецидивирующие инфекции, рахит, болезни кожи, в том числе аллергические, туберкулёз, хронические бронхо-лёгочные процессы, болезни ЖКТ, опухоли, лейкозы, мастопатии, заболевания глаз.
Витамин Е (токоферол)	антиоксидант. Синтез миоина, креатина, фосфокреатина, для сократительной функции мышц, активация РНК, синтез белка, участие в энергетическом обмене клетки. Функция гипофиза и половых желез	дегенеративные процессы связочного аппарата, миопатии, астено-невротические состояния, системные заболевания, атеросклероз, гипертония, трофические язвы. Гипофункции половых желез, угроза выкидыша.
Никотиновая кислота (РР)	клеточное дыхание, антигипоксикант, участвует в обмене липидов (снижает уровень холестерина), улучшает усвоение витамина А, микроциркуляцию, особенно в нервной ткани	пеллагра, нарушения липидного обмена, инсульт, сосудистые энцефалопатии, болезнь Рейно, атеросклероз, гипертония, эндартерииты, периферические невриты, язвы, инфекции, болезни ЖКТ
Кальций	остеогенез, процессы свертываемости	остеомалация, остеопороз, тетания, рахит, нарушение роста
Магний	процессы торможения в ЦНС, обмен веществ в миокарде	судороги, патология сердца
Калий	мембранный потенциал, диуретический эффект	
Натрий	регулятор осмотического давления внеклеточной жидкости, связывание воды	
Фосфор	остеогенез, энергетический обмен, иммунитет	болезни костной системы
Железо	гемоглобин, миоглобин	анемии, нарушение иммунитета
Медь	тканевое дыхание, иммунитет, дифференцировка нервной ткани	
Цинк	поддержание конфигурации РНК, метаболические процессы в тканях, синтез гонадотропинов, кортикотропина, инсулина, соматотропина,	нарушение роста, снижение иммунитета, частые инфекции
Йод	в составе гормонов щитовидной железы	болезни щитовидной железы, нарушение интеллекта, иммунитета
Селен	активация иммунных процессов	В лечении иммунодефицитов, как вспомогательный при лечении ВИЧ-инфекции, профилактика рака молочной железы

специфического иммунного ответа. Основанием для такого утверждения служат результаты применения витамина А одновременно с вакцинацией против кори, которое привело к стимуляции специфического иммунного ответа, даже у ВИЧ-инфицированных детей, которые при коревой вакцинации в 20–30% не вырабатывали защитные титры антител [16].

Таким образом, понимание значения витаминов и микроэлементов на современном биохимическом и иммунологическом уровне, позволяет говорить о целесообразности и необходимости использования длительного курса их применения для проведения в этот период времени профилактической вакцинации детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krugman S. Further attenuated measles vaccine: characteristics and use // *Rev. Infect. Dis.* — 1983. — №. 5. — P. 477–481.
2. Зверев В.В., Юминова Н.М. Иммунная защита против кори // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2002. — № 6.
3. Ляшенко В.А., Лавров В.Ф., Юминова Р.В. Иммуносупрессивный эффект коревого и паротитного вируса in vitro // *Вопросы Вирусологии.* — 1999. — Т. 44, № 1. — С. 39–41;
4. Харит С.М. Клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса у детей с иммунопатологическими заболеваниями и поражением нервной системы: Автореф. дисс. ...докт. мед.наук. — СПб., 2002. — 42 с.
5. Брусов Н.К. Тактика вакцинации против кори детей, прошедших курс терапии злокачественных заболеваний: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. — СПб., 2004. — 22 с.
6. Марцишевская Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика коревого вакцинального процесса у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 22 с.
7. Brain J.W., Griffin D.D. Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggest induction of a Th-2 response // *Clin. Immun. And Immun.* — 1993. — V. 67, № 2. — P. 171–177.
8. Gans H.A., Maldonado Y., Yasukawa L.L., et al. IL 12, IFN-gamma and T-cell proliferation to measles in immunized infants // *J. Immunol.* — 1999. — V. 162, № 9. — P. 5569–5575.
9. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее. — Москва, Гэотар-МЕД. — 2001. — С. 399
10. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. — М., 2002. — 318 с.
11. Дуклос Ф. Системы рутинной иммунизации и цели контроля за заболеваниями: глобальный обзор текущих достижений и основных трудностей. Региональное совещание руководителей программ иммунизации, Словения, 18–20 октября 2004 г.
12. Руководство по лечебному питанию детей / Под ред. Ладодо К.С. — М., Медицина, 2000. — 384 с.
13. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // *Вопросы современной педиатрии.* — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 48–51.
14. Витамины и минералы для здоровья детей: Учебное пособие / Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Маслова О.И. и др. — М., 2003. — 28 с.
15. Вахлова И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребёнка // *Российский педиатрический журнал.* — 2005. — № 4. — С. 55–59.
16. Hanekom WA, Yogev R, Heald LM, et al. // Effect of vitamin A therapy on serologic responses and viral load changes after influenza vaccination in children infected with the human immunodeficiency virus // *J. Pediatr.* — 2000. — V. 136, № 4. — 550–552.

Л.С. Намазова, В.К. Таточенко, С.Г. Алексина, М.Г. Галицкая, З.А. Извольская, М.В. Федосеенко, Н.И. Вознесенская

Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей

НАСТОЯЩЕЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ СОДЕРЖИТ СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ПНЕВМОТРОПНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ИХ УЧАСТИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЁЛЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ, ВОЗМОЖНОСТЯХ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ОСОБЕННО ПОДРОБНО 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, ПНЕВМОКОККОВОЙ, МЕНИНГОКОККОВОЙ И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВАКЦИН, В ТОМ ЧИСЛЕ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ. ПОСОБИЕ УТВЕРЖДЕНО НА ЗАСЕДАНИИ УЧЁНОГО СОВЕТА НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН 22 НОЯБРЯ 2005 Г.

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ГРУППУ)

Часто болеющими детьми (ЧБД) принято называть тех, кто подвержен частым респираторным инфекциям. Иногда для того, чтобы подчеркнуть особенности течения респираторных инфекций (затяжной характер заболевания), в литературе можно встретить такой термин, как «часто и длительно болеющие дети» (ЧДБД). Однако, с нашей точки зрения, этот ряд «уточняющих терминов» можно продолжать до бесконечности (ЧТБД – «часто и тяжело болеющие дети», ЧДТБД – «часто, длительно и тяжело болеющие дети» и т.д.), поэтому абсолютно достаточно общепринятого и понятного всем термина ЧБД. *Часто болеющие дети (ЧБД) – это не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, и не имеющих стойких органических нарушений в них.* Следует подчеркнуть, что постановка ребёнку диагноза «ЧБД» – достаточно широко распространённая ошибка в практике врачей-педиатров. К диспансерной группе ЧБД относят тех, у кого частые респираторные заболевания возникают в силу эпидемиологических причин (высокая частота контактов с источниками инфекции) и/или из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. Следовательно, ребёнка правомочно отнести в группу ЧБД только в тех случаях, когда повышенная заболеваемость респираторными инфекциями не связана со стойкими врождёнными, наследственными или приобретёнными патологическими состояниями.

Для того, чтобы доказать это в каждом конкретном случае для уточнения причин высокой респираторной заболеваемости необходимо проводить тщательный анализ анамнеза и клинических особенностей ребёнка, результатов дополнительного углублённого обследования. Диспансерное наблюдение за детьми, у которых повторные респираторные инфекции обусловлены стойки-

L.S. Namazova, V.K. Tatochenko, S.G. Aleksina,
M.G. Galitskaya, Z.A. Izvol'skaya, M.V. Fedoseyenko,
N.I. Voznesenskaya

**Vaccination against flu,
pneumococcal, meningococcal
and Hib-infection of the sickly
children**

THIS MANUAL FOR DOCTORS CONTAINS MODERN INFORMATION ABOUT THE SPREAD OF PNEUMOTROPIC INFECTIONS, THEIR PARTICIPATION IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE DISEASES AMONG CHILDREN, POSSIBILITIES FOR THEIR PREVENTION AND TREATMENT. SPECIAL DETAILED DESCRIPTION IS GIVEN TO THE METHODS OF IMMUNE PREVENTION, INCLUDING SPECIFIC ONE. THE AUTHORS INDICATE ALL THE REGISTERED AND TO BE REGISTERED IN RUSSIA RUSSIAN AND FOREIGN VACCINES, METHODS OF THEIR INJECTION, POSSIBLE UNFAVOURABLE EVENTS. ESPECIALLY INTERESTING ARE THE AUTHORS' INFORMATION ON APPLICATION OF VACCINES AGAINST FLU, PNEUMOCOCCAL, MENINGOCOCCAL AND HEMOPHILIC INFECTIONS, BACTERIAL VACCINES, INCLUDING THOSE AMONG THE SICKLY CHILDREN. ON NOVEMBER 22, 2005, THE MANUAL WAS APPROVED AT THE SESSION OF THE SCIENTIFIC COUNCIL OF SCIENTIFIC CENTER OF CHILDREN'S HEALTH, RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES.

ми изменениями иммунитета (первичный или приобретённый иммунодефицит), анатомическими дефектами (пороки развития бронхолёгочной системы, ЛОР-органов и др.), врождёнными или приобретёнными нарушениями элиминирующих функций слизистых (муковисцидоз, «несостоятельность» реснитчатого эпителия), энзимопатиями (дефицит альфа-1-антитрипсина) и пр., должно проводиться в строгом соответствии с нозологической формой выявленной патологии.

Отечественные педиатры относят детей в группу часто болеющих на основании критериев, предложенных А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким (табл. 1).

Таблица 1. Критерии включения детей в группу часто болеющих (А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, 1986)

Возраст ребёнка	Частота эпизодов ОРИ в год
До 1 года	4 и более
1–3 года	6 и более
4–5 лет	5 и более
Старше 5 лет	4 и более

У детей старше трёхлетнего возраста в качестве критерия для включения в группу часто болеющих детей можно использовать инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы всех случаев ОРИ в течение года к возрасту ребёнка. У редко болеющих детей ИИ составляет 0,2 – 0,3, а у детей из группы ЧБД 1,0 – 3,5.

При включении ребёнка в группу ЧБД необходимо также учитывать:

- тяжесть каждого эпизода острой респираторной инфекции (ОРИ);
- наличие осложнений ОРИ;
- необходимость применения антибактериальных препаратов при лечении ОРИ;
- продолжительность интервала между эпизодами ОРИ.

Острые респираторные инфекции являются наиболее частой патологией раннего и дошкольного возраста. С началом посещения детских дошкольных учреждений (ДДУ) респираторная заболеваемость резко возрастает, так что на первом году «организованной жизни» практически половина детей переносит 6 и более эпизодов ОРИ. В это же время формируется и группа часто болеющих детей. Несмотря на то, что на втором – третьем годах посещения ДДУ заболеваемость снижается, 10–15% детей остаются в группе часто болеющих. В зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий удельный вес ЧБД в педиатрической популяции может составлять от 1/7 до 1/3–1/2 всего численного состава. При этом, в среднем, на долю ЧБД приходится до 67,7–75,0% всех случаев ОРИ у детей. Среди детей раннего возраста, посещающих организованные коллективы, группа ЧБД может составлять более 40%, в то время как среди школьников частые ОРИ отмечаются менее, чем у 15% детей и подростков. С учётом этого оценивать распространённость частой заболеваемости целесообразно в пересчёте на численность возрастных групп, например, 1–2 года, 3–7 лет и 8–9 лет и т.д.

Хотя определение ЧБД достаточно чёткое, цифры распространённости частой заболеваемости могут различаться очень сильно, что связано с изучаемой группой детей и методикой обследования. Сведения, получаемые из диспансерных карт (форма 30) детских поликлиник, обычно дают более низкие цифры распространённости (1–5%), чем получаемые при анкетировании родителей и, тем более, при сплошном осмотре детей, особенно посещающих ДДУ. Это объясняется тем, что родители могут не обра-

щаться к врачу с лёгкими случаями ОРИ, забывать о них, тогда как в ДДУ они фиксируются достаточно полно [1]. Кроме того, в самых тяжёлых случаях родители детей с ОРИ и гриппом вызывают «Скорую помощь».

В исследовании, проведённом в 2005 г. в НЦЗД РАМН, было показано, что по данным официальной статистики (ежегодные отчёты Минздравсоцразвития РФ), заболеваемость ОРИ «по обращаемости» составляет 76 677 на 100 000 детского населения (менее одного случая ОРИ на ребёнка в год!). А по данным службы скорой и неотложной помощи крупных городов, – 47,5–86,7% только тяжёлых ОРИ, требующих приезда «Скорой помощи» [2].

Необходимо упомянуть, что частые и особенно тяжело протекающие ОРИ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, способствуют снижению функциональной активности иммунитета, формированию хронических воспалительных процессов в органах дыхания и, в то же время, активации обострения уже имеющихся хронических болезней.

Установлено, что частые ОРИ у детей, кроме медицинских, являются также и весьма серьёзными социальными и экономическими проблемами. Показано, что частые ОРИ могут приводить к социальной дезадаптации ребёнка из-за ограничения его общения со сверстниками в результате частых пропусков организованного коллектива «по болезни». Частые ОРИ также потенциально опасны для развития педагогических проблем (плохая успеваемость, отставание от учебных программ и др.). Кроме этого, недооценивается влияние частых ОРИ ребёнка на психологический климат в семье. Так, установлено, что рекуррентные респираторные заболевания у детей более чем в 50% семей сопровождаются умеренным или значительным напряжением отношений между родителями, и более чем в 57% – дефицитом внимания к другим членам семьи (в том числе и к другим детям). Всё это приводит к умеренному или значительному снижению качества работы родителей как «по дому», так и на производстве у 42% опрошенных. В целом, показано, что более 70% родителей, дети которых часто болеют ОРИ, констатируют ухудшение качества своей жизни. При этом 33% родителей отмечают умеренное ухудшение качества жизни из-за частых респираторных инфекций у их детей, а более 15% – расценивают его снижение как значительное.

Кроме этого, частые ОРИ поглощают значительные материальные ресурсы, нанося серьёзный экономический ущерб, связанный как непосредственно с затратами на лечение, так и с потерей трудового времени родителей. Установлено, что в 95% случаев частые ОРИ у детей являются причиной дополнительных затрат из семейного бюджета. Прямые и косвенные расходы на лечение и уход за детьми с респираторными инфекциями наносят существенный экономический ущерб не только семье ребёнка, но и бюджету страны в целом. По разным данным, ущерб государству, наносимый только одним случаем респираторной инфекции, составляет от 3000 до 5000 руб. При этом экономические затраты на каждого заболевшего, включающие в себя стоимость базового набора медикаментов, могут колебаться в пределах 450–3000 руб. А в работе Ю.Б. Белоусова с соавт. указывается, что общественные потери из-за недополучения общественного продукта вследствие одного случая ОРИ составляют в среднем 50 долларов США, а суммарные потери достигают 1,32% [3]. Это означает, что в течение почти пяти дней в году по причине ОРИ Россия не производит валовой внутренний продукт.

Таким образом, частые ОРИ у детей являются серьёзной медико-социально-экономической проблемой, что требует комплексного подхода к её решению и определяет актуальность и не-

обходимость объединения усилий медиков, семьи и государства не столько в их лечении, сколько в профилактике.

В последние годы появилось значительное количество лекарств, которые специалисты используют в качестве иммунокорригирующих или иммуномодулирующих препаратов в группе ЧБД для профилактики и лечения ОРИ. При этом становится понятным, что максимальный профилактический эффект может быть достигнут при умелом сочетании препаратов неспецифической иммунопрофилактики и вакцинации против основных возбудителей респираторных вирусных и бактериальных инфекций (рис. 1–2).

В разные годы в педиатрии, терапии и иммунологии применялись в лечебных целях иммуномодуляторы различных групп. Так, 20–30 лет назад использовались нуклеинат натрия и левамизол, 15 лет назад – естественные модуляторы иммунологического гомеостаза: тактивин, вилозен, тималин, тимоген. В последнее десятилетие широкое клиническое применение нашли цитокины (интерфероны (ИФН) α и γ , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ 6, фактор некроза опухоли (ФНО α). Кроме того, в последние годы в различных областях клинической медицины с успехом применяются препараты, обладающие комплексным противовирусным и иммуномодулирующим действиями и синтетические стимуляторы иммунитета. Однако, наиболее перспективным методом иммунотерапии и иммунопрофилактики детей и взрослых, особенно часто болеющих или желающих защититься от ОРИ, гриппа и других пневмотропных инфекций, с нашей точки зрения, следует считать группу **иммуномодуляторов микробного происхождения или бактериальных вакцин**.

СОВРЕМЕННЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ (ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ)

Следует вспомнить, что многообразие этиологических агентов инфекций дыхательных путей (более 300), не позволяет проводить их активную иммунопрофилактику с помощью только противогриппозной, менингококковой, ХИБ или пневмококковой вакцины. Несомненно, актуаль-

Рис. 1. Алгоритм лечения ОРИ и гриппа



ным видится в этой связи применение бактериальных вакцин, представляющих собой:

- либо лиофилизированные экстракты или бактериальные лизаты одного или нескольких возбудителей наиболее часто встречающихся инфекций дыхательных путей (например, ИРС 19, Имудон, Бронхо-мунал),
- либо мембранные фракции (Биостим, Ликопид),
- либо препараты, состоящие из бактериальных рибосом, стимулированных мембранными фракциями (Рибомунил).

Рис. 2. Алгоритм профилактики ОРИ, гриппа и других пневмотропных инфекций



Экспериментальными исследованиями подтверждена стимуляция системы местного иммунитета слизистых оболочек даже при пероральной иммунизации [4].

Бактериальные лизаты

Местные бактериальные лизаты представлены двумя препаратами – ИРС 19 и Имудоном.

ИРС 19 (Регистрационный № – 012103/01) – иммуномодулирующий препарат на основе бактериальных лизатов в виде интраназального спрея, содержащий антигенные детерминанты 18 наиболее частых возбудителей респираторных инфекций, включая: *S. pneumoniae*, типы I, II, III, V, VIII, XII; *S. pyogenes* A, *E. faecalis*; *S. aureus*; *M. catarrhalis*, *N. subflava*, *N. perflava*; *H. influenzae*; *K. pneumoniae* и др.

Имудон (Регистрационный № – 014990/01–2003, 19.05.03) – производится в виде таблеток для рассасывания, содержащих 13 лизатов: *Lactobacilli acidophilus*, *helveticus*, *lactis*, *fermentatum*; *S. pyogenes* A, *sanguis*; *S. aureus*, *K. pneumoniae*; *C. pseudodiphthericum*; *F. nucleatum*; *E. faecium*, *E. faecalis*, *C. albicans*.

Оба препарата для местного применения при отсутствии патогенных и антигенных проявлений обладают выраженными иммуногенными свойствами. Известны местные иммунологические эффекты ИРС 19 и Имудона: увеличение числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке; индукция специфических секреторных антител класса А (sIgA); образование защитной плёнки sIgA на поверхности слизистой оболочки; изменение содержания третьего (C₃) компонента комплемента, влияющего на бактерицидность слюны, повышение активности альвеолярных и перитонеальных макрофагов, индукция синтеза эндогенного интерферона.

Показаниями для применения Имудона являются: лечение и профилактика воспалительных и инфекционных заболеваний ротовой полости и глотки, таких как: фарингит, хронический тонзиллит, дисбактериоз полости рта, парадонтит, гингивит, стоматит и др.

Показаниями для применения ИРС 19 являются: профилактика и лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, тонзиллит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит; восстановление местного иммунитета после перенесённых гриппа и других вирусных инфекций; применение в пред- и послеоперационном периоде.

Преимущества применения местных бактериальных лизатов очевидны: эффективность; широкий спектр действия; безопасность – препараты местного действия хорошо переносятся и практически не имеют ограничений по возрасту (ИРС 19 разрешен с 3 мес, Имудон – с 3-х лет) и сопутствующей патологии; хорошо сочетаются с антибактериальной и противовирусной терапией; могут применяться для профилактики и лечения; имеют удобный режим дозирования.

Препарат системного действия **Бронхо-мунал** (№011632/01–2000, 18.01.2000) выпускается в виде капсул (по 3,5 и 7 мг) и содержит лиофилизированные бактериальные лизаты *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *M. catarrhalis*. Известны многочисленные иммунологические эффекты Бронхо-мунала (стимуляция фагоцитоза и продукции ИФН γ , регуляция активности альвеолярных макрофагов, коррекция дисбаланса системы Т-хелперов / Т-супрессоров лёгких, повышение активности Т-клеток и антивирусной активности интерферонов, регуляция уровней секреторных IgA и сывороточных IgM и IgG. Показаниями к его назначению являются острый и хронический бронхит, тонзиллиты, фарингиты, ларингиты, риниты, синуситы, отиты, резистентные к антибио-

тикотерапии инфекции, бактериальные осложнения вирусных инфекций респираторного тракта, особенно у детей и лиц, старше 60 лет. Противопоказания не известны. Разрешен для применения детям с 6 мес.

Мембранные фракции

Этот класс представлен двумя препаратами: Биостим, комплекс мембранных протеогликанов *K. pneumoniae* (в настоящее время на российском рынке отсутствует), и Ликопид (№95/211/4) – синтетический аналог минимального компонента клеточной стенки всех бактерий и вещества, с которым практически полностью связан иммуностимулирующий эффект ВСГ-вакцины. Этот препарат усиливает поглощение бактерий фагоцитами, киллинг *in vitro* различных возбудителей и опухолевых клеток, стимулирует синтез ИЛ 1 и ФНО, усиливающих антителообразование и реакции клеточного иммунитета.

Бактериальные рибосомы, стимулированные мембранными фракциями.

Рибомунил (№011369/01, 10.06.2005), выпускаемый в таблетках или пакетиках для приготовления растворов, содержит рибосомы *K. pneumoniae*, *D. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и протеогликанов мембранной части *K. pneumoniae*. Клиническая эффективность препарата обусловлена сочетанием свойств пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора. Показаниями для его применения являются профилактика рецидивирующих инфекций ЛОР-органов и респираторного тракта (отиты, синуситы, риниты, фарингиты, тонзиллиты, бронхиты, трахеиты, пневмонии, бронхиальная астма). Препарат, являясь рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространённых возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей, относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета. Эффект вакцины обусловлен тем, что при попадании в организм входящих в состав Рибомунилы рибосомальных антигенов, идентичных поверхностным антигенам возбудителей, вырабатываются специфические антитела к этим возбудителям. А мембранные протеогликановые комплексы стимулируют неспецифический иммунитет (усиление фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лимфоцитов, повышение факторов неспецифической резистентности). Рибомунил стимулирует также функции Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, цитокинов (ИЛ 1 и интерферонов).

Следует подчеркнуть, что при применении местных и системных иммуномодуляторов формируется специфический, но не длительный иммунитет, продолжающийся всего 3–4 мес после окончания их курса. Поэтому и рекомендуются соответствующие схемы их применения: курсы местных иммуномодуляторов длительностью 1 мес по 3–4 раза в год (например, по схеме сентябрь–январь–май), а системных иммуномодуляторов – с основным курсом в сентябре–октябре и поддерживающими курсами в период с октября–ноября по апрель–май.

В научно-практической программе «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» подчёркивается, что изменение тактики ведения часто болеющих ОРВИ детей, а именно – превентивная неспецифическая иммунотерапия, – ведёт к снижению как общей стоимости лечения (за счёт снижения частоты обращений за медицинской помощью, уменьшения необходимости назначения лекарственных средств других фармакологических групп, в т.ч. антибиотиков, уменьшения использования физиопроцедур), так и непрямои экономии (предупреждение производственных потерь, связанных с уходом

родителей за больными детьми) [5]. Об этом же свидетельствуют и данные Лыткиной И.Н. и соавт., оценивших экономическую пользу от профилактического применения местных бактериальных иммуномодуляторов (ИРС 19) в детских домах в 19,2 тысячи рублей, а также исследование Ю.Б. Белоусова и соавт., показавших на примере ИРС 19, что она каждый вложенный в осуществление профилактики ОРИ в популяции детей рубль следует ожидать экономического эффекта 26,2 руб., а с учётом косвенных расходов, возникающих при ОРИ и гриппе – 42 руб.; что затраты на иммунизацию в 6,4 раза меньше, чем возможные выплаты по листкам нетрудоспособности, и что на 1 затраченный на профилактику ОРИ у детей рубль получен эффект в размере 1,5 руб., а у детей с бронхиальной астмой – 5,5 рублей [3, 6]. Grove A.K. et al., проведя большое фармакоэкономическое исследование эффективности системных бактериальных иммуномодуляторов (Бронхо-Ваксом, Бронхо-Мунал) в Швейцарии, сделали заключение о том, что превентивная терапия, особенно у больных хроническим бронхитом, позволяет значительно снизить расходы здравоохранения по ведению таких пациентов [7]. A Banz K. et al. на основании анализа ряда клинических исследований установили, что чистые сбережения на 1 пациента с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов в результате профилактического лечения Рибомунилом составили от 49,5 до 310 \$ [8].

ГРИПП

Грипп – тяжёлая острая вирусная инфекция, протекающая с высокой лихорадкой в течение 3–5 дней, резким ухудшением самочувствия, токсикозом (головная боль, миалгии). Это вирусное заболевание часто обуславливает избыточную летальность (грудные дети, пожилые, больные хроническими заболеваниями).

Пневмотропные РНК-содержащие вирусы гриппа трёх серологических типов (А, В, С) обладают выраженной изменчивостью, что ведёт к развитию эпидемий или пандемий в результате появления новой антигенной разновидности вируса и, как следствие этого, высокой восприимчивости к нему населения. В формировании новых разновидностей большую роль играет циркуляция гриппозных вирусов среди некоторых видов животных (птицы, свиньи, морские млекопитающие). Эпидемии обычно начинаются на территории Юго-Восточной Азии, в т.ч. Китая, и быстро охватывают весь мир. Показатели заболеваемости гриппом населения РФ представлены в таблице 2. Следует только подчеркнуть, что это также данные «заболеваемости по обращаемости», которые отражают собственно картину гриппа, безусловно, не в полной мере.

Как видно из таблицы 2, в последние годы заболеваемость гриппом имела тенденцию к снижению, причём этот эффект невозможно объяснить только успехами противогриппозной вакцинации.

Таблица 2. Заболеваемость гриппом в РФ

	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.
Абсолютное число заболевших гриппом, млн	4,3	1,997	1,719	3,469	0,995
Число заболевших гриппом на 100 000 населения	2517	1375,7	1190,6	2416,9	640,4

Таблица 3. Заболеваемость гриппом у детей в РФ

	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.
Абсолютное число детей с гриппом	1057755	753192	1467850	347252
Число детей с гриппом на 100 000 детского населения	4153,6	3105,4	6345,0	1503,2

Что касается детей, заболевших гриппом за период 2001–2004 гг., то здесь данные официальной статистики выглядят следующим образом (табл. 3).

Эпидемиология. Яркое описание гриппа можно найти уже у Гиппократа, так что грипп, видимо, так же стар, как и человечество. Эпидемии гриппа описаны в средневековой литературе, их периодичность связывали с влиянием луны и планет (отсюда и название болезни «инфлюэнца» – влияние). Ежегодные эпидемии гриппа поражают каждого десятого жителя Земли, среди заболевших преобладают дети, ранее не встречавшиеся с возбудителем. Во время пандемий гриппом заболевает большинство населения. В «гриппозные» сезоны повышается обращаемость не только по поводу болезней органов дыхания. Грипп, как ни одна другая инфекция, вызывает обострения многих хронических процессов.

Эпидемии гриппа характеризуются и ростом показателя смертности населения («избыточная смертность»), особенно в группах лиц старше 65 лет, детей раннего возраста и больных с хроническими заболеваниями. Основная причина избыточной смертности – поражения органов дыхания (пневмонии). Большую роль играет и смертность в связи с обострением хронических заболеваний под влиянием гриппозной инфекции. В развитых странах, по оценке экспертов, ежегодно от гриппа и его осложнений погибает 30–40 тыс. человек.

Велико и социально-экономическое значение гриппа, в первую очередь, это расходы на лечение – как самой инфекции, так и, в большей степени, её осложнений и связанных с ней обострений хронических болезней. Не меньшие потери общество несёт в связи с неработоспособностью, как заболевших взрослых, так и родителей, вынужденно отсутствующих на рабочем месте в связи с заболеванием ребёнка. Ежегодный экономический ущерб в РФ составляет более 10 млрд. руб.

Ежегодные эпидемии возникают за счёт относительно небольших изменений антигенной структуры вируса, так что взрослое население, многократно встречавшееся с вирусами гриппа, лучше защищено от нового заболевания, которое у большинства или не развивается вовсе, или же протекает в лёгкой, стертой или субклинической форме. Высокая восприимчивость к гриппу детей, начиная со второго полугодия жизни, связана с отсутствием специфического иммунологического опыта – общения с вирусами гриппа. При этом в первом полугодии жизни дети защищены материнскими антителами. Особое значение в эпидемиологии гриппа играет школьный возраст: взрывоподобные вспышки (в силу массовости и тесноты контактов) являются источником распространения гриппа среди всего населения.

Высоко восприимчивы к гриппу пожилые люди в силу возрастного ослабления специфического иммунитета; при этом особенно тяжёлые вспышки имеют место в домах

престарелых. Высокой заболеваемостью гриппом отличаются группы взрослых, имеющих широкий круг профессиональных контактов (медицинские работники, работники транспорта, торговли, педагоги); эти категории также играют заметную роль в распространении гриппа.

К болезням, при которых грипп особенно опасен, в первую очередь, относятся:

- хронические болезни органов дыхания: хронический бронхит, эмфизема, хроническая пневмония, бронхоэктазы, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, бронхиальная астма (особенно дети, длительно получающие терапию системными стероидами);
- болезни и пороки развития центральной нервной системы;
- врождённые и приобретённые пороки сердца, сердечные аритмии;
- хронический гломерулонефрит;
- болезни обмена веществ;
- болезни крови и кроветворных органов;
- иммунодефицитные состояния и иммуносупрессивная терапия.

Опасности связаны со способностью гриппозного вируса подавлять иммунные реакции организма и нарушать обменные процессы, тем самым усугубляя тяжесть хронических болезней, вызывая их декомпенсацию. К сожалению, в России именно наличие хронической болезни часто рассматриваются как противопоказание к вакцинации, в т.ч. против гриппа.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА

Наиболее эффективным методом снижения заболеваемости гриппом и смертности от него является вакцинопрофилактика гриппа. Исследования, проведённые в эпидемии 1989–1990 гг. в Англии, показали, что вакцинация снижает смертность от гриппа на 41%; при этом защитный эффект вакцинации, проводимой в течение 2 и более лет, был намного выше, чем однократной вакцинации непосредственно перед эпидемией (75 и 9% соответственно). Вакцинация против гриппа ни в одной стране не входит в Национальный календарь прививок, однако, во многих из них указываются группы, подлежащие вакцинации. В России в новом календаре вакцинации по эпидемическим показаниям прививки против гриппа предусмотрены следующим категориям лиц повышенного риска (2006 г.):

- 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 большинстве стран Европы вакцинация рекомендуется, помимо пожилых лиц, независимо от состояния здоровья, больным с сердечной, лёгочной и почечной патологией, диабетом и больным, находящимся на иммуносупрессивной терапии (по поводу заболевания или после трансплантации). В США к этому списку добавляют больных с гемоглобинопатиями, а также детей, длительно получавших салицилаты (грипп у них может осложниться синдромом Рея).

При заражении штаммами гриппозного вируса, отличающимися от «вакцинных», заболевание у вакцинированных течёт легче. При 50–80% охвате коллективов отмечен эффект коллективного иммунитета.

Гриппозный вирус (искусственно созданный с пандеми-

ческим потенциалом) может быть использован в целях биотерроризма, поэтому создание и производство гриппозных вакцин является предметом национальной безопасности страны.

Специфическая профилактика осуществляется вакцинами, которые готовятся из актуальных штаммов вируса, рекомендуемых в ежегодном послании ВОЗ. В состав вакцин входят 3 штамма подтипов A/H₁N₁/, A/H₃N₂/ и типа В. Вмesto использовавшегося раньше в лечебных целях противогриппозного гаммаглобулина в настоящее время применяют иммуноглобулин человека нормальный (№ 94/161/110, 18.06.97) в удвоенной дозировке.

Эффективность иммунизации

Иммунитет развивается через 14 дней после вакцинации, он типоспецифичен и длится всего 6–12 мес, что требует ежегодного повторения прививок. Профилактическая эффективность – 70–90%, степень защиты у детей и пожилых несколько ниже.

Во многих сообщениях отмечается также и снижение заболеваемости всеми ОРВИ среди вакцинированных против гриппа, как взрослых, так и детей. По данным И.Л. Митюшина, В.К. Таточенко и соавт., в течение гриппозного сезона частота эпизодов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) на 1 привитого ребёнка составила 0,69 по сравнению с 0,89 для непривитых [9]. Это влияние особенно ярко проявляется у детей с аллергией и астмой, как известно, наиболее склонных к частым ОРВИ. Так, при наблюдении за респираторной заболеваемостью в группах привитых больных астмой детей в течение 12 месяцев (в сравнении с таким же периодом до вакцинации) число ОРВИ снизилось с 9,5 до 4,5 эпизодов (при этом частота приступов астмы сократилась в 1,5 раза).

Очевидно, что этот эффект не основывается на способности гриппозных вакцин вызывать специфический иммунный ответ по отношению к другим респираторным вирусам. Гриппозная инфекция способна подавлять иммунный ответ и барьерные функции слизистых, что способствует активации вегетирующих в дыхательном тракте возбудителей. Определённую роль играет и тот факт, что 20% и более случаев респираторных заболеваний вызывается смешанной вирус-вирусной и вирус-бактериальной инфекцией с участием гриппозного вируса. Хотя такие заболевания протекают достаточно ярко, их клиническая картина часто имеет черты, типичные для иного, нежели грипп, вируса. У вакцинированных лиц в отсутствие гриппа такая инфекция может протекать стёрто, неярко, так что больной не обратится к врачу и не будет учтён в статистических отчётах.

Однако, для педиатров важен ещё один механизм влияния гриппозных вакцин, имеющий отношение к снижению заболеваемости ОРВИ. Гриппозная вакцина (за исключением субъединичных) содержит РНК гриппозного вируса и является сильным интерфероногеном, повышение уровня ИФН γ после введения вакцины доказано, и это может предотвратить заболевание, связанное с заражением другим респираторным вирусом. Наряду с ИФН γ под влиянием гриппозной вакцины происходит увеличение концентраций растворимого рецептора к ИЛ 2 (sIL2R), ИЛ 8, при снижении содержания ИЛ 4, 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, ви-

димо, усиливается при введении гриппозной вакцины вместе с местными или системными иммуномодуляторами (ИРС 19 или Рибомунилом).

Гриппозные вакцины

Специфическая профилактика гриппа осуществляется инактивированными и живыми вакцинами, которые готовятся из актуальных штаммов вируса, рекомендуемых ВОЗ для нового эпидемического сезона (раздельно для северного и южного полушарий). В состав вакцин входят 3 штамма: подтипов A/H₁N₁/, A/H₃N₂/ и типа В. 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 1997/98 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
- ♦ инактивированные 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 слабо реактогенны, однако, и эффективность их сомнительна.

Наиболее широко используют **инактивированные вакцины**, эффективность при парентеральном применении которых достигает 80% и более. К их числу относятся выпускаемые в России цельновирионные вакцины:

- инактивированная элюатно-центрифужная жидкая,
- инактивированная жидкая центрифужная А (H₁N₁), А (H₃N₂) и В,
- хроматографическая инактивированная жидкая.

Эти препараты, представляют собой очищенный и концентрированный вирус гриппа, выращенный на 10–11-дневных куриных эмбрионах, инактивированный формалином или ультрафиолетовым облучением (УФО), они содержат в 1 мл по 20 мкг гемагглютинина подтипов А (H₁N₁) и А (H₃N₂) и 26 мкг типа В, а также, в качестве консерванта, мертиолят. Инактивированные цельновирионные вакцины ввиду значительной реактогенности предназначены для взрослых; детям старше 7 лет и подросткам их вводят только интраназально. Взрослым прививки проводят или интраназально по той же схеме, или однократно подкожно. Прививки проводят ежегодно в осенне-зимний период.

Ввиду значительно меньшей реактогенности в настоящее время у детей рекомендуется применять вакцины нового поколения – расщеплённые (сплит-) и субъединичные вакцины, тогда как цельновирионные используются, в основном, у взрослых.

Расщеплённые вакцины (сплит-вакцины) очищены от малоиммунотенных белков вириона, с которыми связаны основные побочные реакции. Эти вакцины обычно не дают выраженных побочных реакций (по статистике, местные реакции наблюдаются у 1% детей и у 2% взрослых, в основном при введении первой дозы). Повышение температуры, в основном, однократное до 38°C, имеют менее 1% детей.

Субъединичные вакцины состоят только из поверхностных антигенов вирусов гриппа, они полностью лишены других компонентов вириона. Субъединичные вакцины вызыва-

ют минимум реакций, имеющиеся данные об их применении у детей первых лет жизни говорят об их достаточной иммуногенности для получения защитного эффекта.

Данные наблюдения английскими коллегами 34 000 привитых разными вакцинами (из них 75% с хронической патологией) показали низкую частоту, как всех, так и аллергических реакций (суммарно в пределах 1–3‰ для разных вакцин).

Характеристика живых гриппозных вакцин

- ♦ **Вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная для взрослых**, Россия (№ 94/161/322);
- ♦ **Вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная для детей 3–14 лет**, Россия (№ 003224/01, 20.09.04).

Живые гриппозные вакцины изготавливаются из аттенуированных штаммов вируса гриппа, культивируемых в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Они способны стимулировать местный ответ при интраназальном введении.

Прививки проводят осенью. Вакцину для взрослых вводят однократно по 0,25 мл в каждый носовой ход с помощью распылителя-дозатора типа РДЖ-М4. Вакцину для детей (с 3 до 14 лет) вводят двукратно с интервалом в 2–4 недели по 0,25 мл в каждый носовой ход. Хранение препаратов при 2–8°C.

Характеристика инактивированных гриппозных вакцин

Цельновирионные гриппозные вакцины:

- ♦ **вакцина гриппозная инактивированная элюатно-центрифужная жидкая**, суспензия для подкожного и внутримышечного введения, Россия (№ ЛС-000484, 15.07.05);
- ♦ **Грипповак** (№98/366/4, 17.12.98) – вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная А(H₁N₁), А(H₃N₂) и В, для подкожного и интраназального введения, Россия;
- ♦ **Грифор** – вакцина гриппозная инактивированная элюатно-центрифужная, суспензия для интраназального введения, Россия.

Форма выпуска: ампулы по 1 мл (2 дозы), 10 ампул в упаковке; флаконы по 20 мл (40 доз) или по 50 мл (100 доз). Хранение при 2–8°C. Срок годности – 1 год. Цельноклеточные вакцины детям и подросткам интраназально вводят распылителем типа РДЖ-М4 по 0,25 мл в каждый носовой ход двукратно с интервалом 3–4 нед, взрослым – интраназально по той же схеме или однократно подкожно 0,5 мл (в верхне-наружную поверхность плеча).

Сплит-вакцины:

- ♦ **Ваксигрип** фирмы Санофи Пастер, Франция;
- ♦ **Флюарикс** фирмы СмитКляйнБичем Фарм. ГмбХ и Ко., КГ, Германия;
- ♦ **Бегривак** фирмы Кайрон Беринг ГмбХ, Германия;
- ♦ **Инфлексал V** фирмы Берна, Швейцария (в фазе регистрации).

Бегривак (№015910/01, 23.08.2004) – сплит-вакцина, содержит в 1 дозе по 15 мкг гемагглютинина актуальных штаммов вируса. Консервантов не содержит. Форма выпуска: 1 шприц или 1 ампула (0,5 мл).

Ваксигрип (П № 014493/01–2002, 29.10.02) – сплит-вакцина, содержит в 1 дозе по 15 мкг гемагглютининов, актуальных штаммов вируса, а также нейраминидазы и внутренние белки. Монодозные формы выпуска не содержат консерванта. Форма выпуска: шприц с 1 взрослой (0,5 мл) или 1 детской (0,25 мл) дозой в упаковке 10 или 20 шприцов; флакон с 10, 25 и 50 дозами.

Флюарикс (П № 015679/01, 20.05.04) – очищенная сплит-вакцина, содержит в 0,5 мл по 15 мкг гемагглютинина подтипа А/H₁N₁/, А/H₃N₂/ и В, и следы мертиолята и формальдегида. Форма выпуска: шприц с 1 дозой (0,5 мл); в упаковке 1 или 10 доз.

Субъединичные вакцины:

- ◆ **Гриппол** – вакцина гриппозная полимер-субъединичная, Россия;
- ◆ **Агриппал S1** фирмы Кайрон СпА, Италия;
- ◆ **Инфлювак** фирмы Солвей Фарма, Нидерланды;
- ◆ **Инфлювак ТС** фирмы Солвей Фарма, Нидерланды (готовится к регистрации);

Гриппол (ФСП 42–0504–5500–04) – субъединичная вакцина, содержащая поверхностные антигены вирусов гриппа (по 5 мкг гемагглютининов субтипов А и 10 мкг – типа В) и иммуностимулятор полиоксидоний (500 мкг), повышающий стабильность и активность антигенов. Содержит мертиолят. Форма выпуска: ампулы по 0,5 мл (1 доза), 1, 5 или 10 ампул в упаковке.

Агриппал S1 (№012054/01–2000, 28.06.2000) – субъединичная вакцина, содержащая по 15 мкг очищенных гемагглютинина и нейраминидазы вируса. Без консерванта. Форма выпуска: шприц по 1 дозе (0,5 мл).

Инфлювак (П № 015694/01, 26.05.04) – субъединичная вакцина, состоящая только из поверхностных антигенов вирусов гриппа А и В, полностью лишена других его компонентов. В одной прививочной дозе (0,5 мл) содержится по 15 мкг гемагглютинина и нейраминидазы каждого из актуальных штаммов. Вакцина не содержит консервантов, антибиотиков и формальдегида. Форма выпуска: по 0,5 мл в саморазрушающемся запатентованном шприце.

Инфлювак ТС (Инвивак) – аналогична предыдущей, но вирусные антигены выращены на культуре клеток без использования куриных эмбрионов, поэтому вакцина не содержит белок куриного яйца. Важно, что её производство может быть быстро увеличено в случае острой потребности, например, при развитии пандемии. Вакцина зарегистрирована в Европе, её промышленное производство начато в 2007 г.

Инфлексал V – относится к новейшему 4 поколению вакцин и представляет собой инактивированный трёхвалентный виросомальный комплекс с поверхностными антигенами вируса гриппа, имитирующий по структуре цельный вирион, продуцирующий очень высокий уровень антител. Виросомальная оболочка – это одновременно адъювант и транспортёр поверхностных антигенов А и В. Вакцина не содержит консервантов, антибиотиков и формальдегида. Одна доза (0,5 мл) содержит по 15 мкг очищенных гемагглютинина и нейраминидазы трёх подтипов вируса гриппа. Вводится внутримышечно или глубоко подкожно у детей с 6 мес до 3 лет по 0,25 мл, старше 3 лет и взрослых – 0,5 мл. Форма выпуска: шприц с 0,5 мл суспензии; в упаковке по 1 или 10 штук.

Вакцинацию против гриппа начинают осенью, в сентябре – октябре с тем, чтобы к началу гриппозного сезона (с декабря по февраль в разные годы) привитой мог выработать иммунитет. Взрослым рекомендуется введение одной дозы вакцины, что создаёт защитный уровень специфических антител. Антитела появляются уже через 1 нед, а иногда и раньше, это связано с наличием у взрослых иммунологической памяти в отношении антигенов вирусов гриппа (вторичный иммунный ответ у лиц, ранее болевших гриппом и вакцинированных), так что одной инъекции достаточно для её «освежения».

Детям (в возрасте до 2–9 лет для разных вакцин), ранее не вакцинированным и не болевшим гриппом, а также больным с иммунодефицитом в первый год вакцинации рекомендуется введение двух детских (1/2 взрослой) доз с интервалом в 2–4 нед; в последующие годы им вводят по 1 детской дозе вакцины, как взрослым. Препарат вводят внутримышечно или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча.

Прививочные реакции и осложнения

Живые вакцины слабо реактогенны, температура выше 37,5 °С в первые 3 сут допускается не более, чем у 2% привитых. При подкожном введении цельноклеточных вакцин допускается развитие кратковременной температуры выше 37,5 °С или инфильтратов до 50 мм не более чем у 3% привитых. При их интраназальном введении субфебрилитет в течение 1–3 сут допускается не более чем у 2% привитых. Субъединичные и сплит-вакцины дают слабые кратковременные (48–72 ч.) реакции не более чем в 3%. Описаны отдельные случаи синдрома Гийена-Барре и васкулита.

Противопоказания

Противопоказаниями для проведения вакцинации всеми гриппозными вакцинами являются очень выраженная анафилаксия к белкам куриного яйца, к аминокликозидам (для вакцин, их содержащих), аллергические реакции на введение любой гриппозной вакцины, острые заболевания и обострения хронических болезней (вакцинация может быть проведена через 1–4 нед после выздоровления или наступления ремиссии). Для живых вакцин к этому прибавляется большой список патологии. Сплит- и субъединичные вакцины возможно использовать для вакцинации лиц с хронической патологией, в т.ч. с иммунными дефектами, беременных и кормящих женщин, их можно вводить на фоне иммуносупрессивной терапии, а также сочетать с другими вакцинами (в разных шприцах).

Постэкспозиционная профилактика

Вакцинация должна заканчиваться до начала гриппозного эпидемического сезона, хотя может проводиться и после его начала. Для профилактики гриппа во время эпидемии используются рекомбинантные интерфероны (Гриппферон, №000089/01–2000, 09.11.2000 и др.), интерферонотропы (Арбидол, №000053/01–2000, 16.10.2000 и др.), а также ингибиторы нейраминидазы (Тамифлю, №012090/01, 15.07.2005) и другие иммуномодулирующие средства (Анаферон, №003362/01, 28.04.2004, ИРС 19, Имудон – см. рис. 1–2).

Вакцинация лиц с хроническими болезнями

Показана эффективность и безопасность введения новых вакцин больным с самой серьёзной патологией (лейкоз, реципиенты трансплантата печени, диабет, рассеянный склероз и др.). Вакцинация больных астмой детей безопасна и эффективна, причём не только в ремиссии, но и при её проведении на фоне выраженных острых симптомов астмы и приёма преднизолона для снятия приступа. Наш опыт вакцинации более 5000 детей, из них 30% с различной патологией, показал её безопасность и эффективность.

Опыт применения гриппозных вакцин в Центре вакцинопрофилактики НЦЗД РАМН

За прошедшие 5 лет работы Центра вакцинопрофилактики от гриппа было привито 1430 детей. Дети раннего возраста (до 3 лет) составили 29,4%; дети 3–6 лет – 24%; школьники – 26,6%; подростки 15–18 лет – 20%. В нашем Центре использовались только инактивированные гриппозные вакцины, а именно: сплит-вакцины (Флюарикс, Ваксигрип, Бегривак) и субъединичные вакцины (Инфлювак, Гриппол, Агриппал). Применяемые вакцины показали хорошую переносимость. **Не было зарегистрировано ни одного серьёзного нежелательного явления.** Основными побочными реакциями после вакцинации были лёгкое недомогание, субфебрилитет, местная болезненность в месте инъекции, купирующиеся самостоятельно в первые 1–2 сут.

Важное значение в профилактике гриппа имеет семейная вакцинация, поэтому в нашем Центре проводилась совместная вакцинация детей с родителями. 705 взрослых было иммунизировано различными гриппозными вакцинами.

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) представляет собой диплококк, покрытый полисахаридной капсулой. Известны более 90 капсульных серотипов. Инвазивные формы инфекции включают пневмонию, менингит, бактериемию. Пневмококк – наиболее частый возбудитель отита, а также синусита. От пневмококковой инфекции (в первую очередь, от пневмонии и гнойного менингита) в мире погибает более 1 200 000 человек в год. Распространение устойчивых штаммов пневмококка резко удорожает и усложняет лечение. По оценкам ВОЗ, пневмококковая инфекция уносит ежегодно более 1 млн детских жизней в развивающихся странах; тогда как в развитых странах основной груз этой инфекции несут пожилые (лица старше 65 лет). Особый риск она представляет для страдающих аспления, лимфогранулематозом, больных с иммунной и органной недостаточностью.

В последние годы во многих странах наблюдается рост числа инвазивных форм пневмококковых заболеваний (в Дании в 3 раза за последние 10 лет), что связано с возрастанием удельного веса пожилых лиц в общей структуре населения и увеличением продолжительности жизни больных с серьёзными иммунными и органическими болезнями. Летальность пожилых больных от пневмококковой пневмонии составляет 5–10%. Потребность в вакцинации против пневмококковой инфекции возрастает и в связи с наблюдаемым во многих странах мира ростом резистентности возбудителя к пенициллину и другим антибиотикам. Возможности вакцинации против пневмококковой инфекции связаны с тем, что из общего числа серотипов лишь немногие (9–11) широко циркулируют среди населения и могут обусловить основную массу заболеваний. Поэтому используемая 23-валентная полисахаридная вакцина защищает практически от всех циркулирующих (в том числе в России) серотипов пневмококка, её эффективность после однократного введения оценивается в 70%. Вакцина зарекомендовала себя как достаточно эффективная мера предупреждения пневмонии у пожилых и больных группы риска в возрасте старше 2 лет.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

ВОЗ рекомендует использовать лицензированные полисахаридные пневмококковые вакцины в соответствии с национальными возможностями и приоритетами для защиты групп риска, особенно восприимчивых к пневмококковой инфекции. Эти группы включают здоровых лиц пожилого возраста, особенно находящихся в интернатах, больных с определёнными иммунодефицитами (в т.ч. ВИЧ-инфицированных), больных, страдающих серповидно-клеточной анемией, лиц с хронической органной недостаточностью и реконвалесцентов пневмонии.

Из-за низкой иммуногенности у детей до 2 лет существующие полисахаридные вакцины не рекомендуются для их иммунизации; к сожалению, это исключает наиболее важную целевую группу для пневмококковой вакцинации в развивающихся странах – детей раннего возраста.

Ввиду первостепенной важности для общественного здравоохранения эффективных пневмококковых вакцин, ВОЗ считает разработку безопасных, эффективных и сравнительно недорогих вакцин делом первостепенной

важности. Детальное планирование их применения станет возможным только по получению данных об испытании их эффективности. Пока срочно необходимо собрать больше информации об эпидемиологии пневмококковой инфекции, особенно в развивающихся странах.

Надежды на получение такой эффективной вакцины в скором будущем связаны с разработкой конъюгированных препаратов. На этом пути стоят большие сложности, поскольку конъюгированная поливалентная вакцина представляет собой смесь нескольких вакцин, что требует резкого увеличения аналитических тестов. С другой стороны, было показано, что для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций достаточно иметь 9–11 валентные вакцины, которые смогут защитить от 65–75% всех инвазивных форм болезни.

В настоящее время в мире проходят клинические испытания II-III фазы две 11-валентные, семь 9-валентных, шесть 7-валентных и семь 5-валентных пневмококковых вакцин. Основная проблема их применения – ожидаемая стоимость: если доза одновалентной вакцины пока стоит 3–5 долларов, то для поливалентных пневмококковых вакцин цена будет намного выше. Однако и при цене 5 долларов за дозу в наиболее бедных странах её экономическая эффективность оценивается высоко – 86 долларов США за 1 спасённый год здоровой жизни (DALY).

Характеристика пневмококковых вакцин

В настоящее время в России зарегистрирована 1 пневмококковая полисахаридная вакцина:

- ♦ **Пневмо 23** фирмы Санофи Пастер, Франция;
- ♦ **Пневмовакс 23** фирмы Мерк Шарп и Доум (готовится к регистрации).

Пневмо 23 (П–8–242 № 011092, 18.05.99) представляет собой смесь очищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее часто встречающихся серотипов пневмококка (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F), к которым относится 90% штаммов, выделяемых из крови у больных пневмококковой инфекцией. Она соответствует и большинству штаммов пневмококка, обнаруживаемых в России. Выпускается во флаконах по 1 дозе (0,5 мл – по 25 мкг полисахарида каждого типа и 1,25 мг фенола в качестве консерванта). Хранят при 2–8 °С. Срок годности – 2 года.

Пневмовакс 23 – жидкая вакцина – смесь высокоочищенных капсульных полисахаридов 23 типов пневмококков (по крайней мере, 90% всех бактериемических и 85% штаммов из других стерильных сред). Может применяться у детей в возрасте старше 2 лет.

Прививка проводится однократно, прививочная доза составляет 0,5 мл для всех возрастов. Вакцина вводится подкожно или внутримышечно. Плановой ревакцинации не требуется.

Пневмококковые полисахаридные вакцины применяются в группах риска:

- всех лиц старше 65 лет;
- лиц с хроническими заболеваниями:
 - сердца и сосудов (в т.ч. с сердечной недостаточностью, кардиомиопатией);
 - лёгких (в т.ч. обструктивными и эмфиземой);
 - печени (включая цирроз);
- больных сахарным диабетом;
- лиц старше 2 лет с функциональной или анатомической аспления, ликворреей, кохлеарной имплантацией;
- иммунокомпрометированных больных (в т.ч. с онкогематологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, гемоглобинопатиями, нейтропенией);

- лиц с хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, в т.ч. получающих иммуносупрессивную терапию (включая кортикостероиды);
- лиц после пересадки органов или костного мозга.

Высокая эпидемиологическая эффективность Пневмо 23 для профилактики пневмоний, достигающая 80%, была показана при вакцинации взрослых в возрасте от 18 до 21 года в организованных коллективах, в т.ч. воинских. В течение 2–5 месяцев после прививки заболеваемость среди вакцинированных была достоверно меньше, чем у непривитых: ОРИ в 2,2 раза, острыми бронхитами – в 13 раз, пневмониями – в 6,1 раза. Эффективность вакцины в отношении бактериемических форм пневмококковой инфекции (пневмонии, менингита и пр.) составляет от 56 до 81%. Риск инвазивной пневмококковой инфекции возрастает после 40-летнего возраста с максимумом в возрасте старше 60–65 лет, когда риск осложнений и летального исхода становится выше в 2–4 раза. Эффективность вакцины среди привитых в возрасте до 55 лет составила 93%, в возрасте 55–64 года – 88%, в возрасте 65–74 года – 80%, в возрасте старше 75 лет – 67%.

Уровни защитной эффективности против инвазивных инфекций вакцины Пневмовакс 23 у лиц с диабетом составил 84%, с ИБС – 73%, с сердечной недостаточностью – 69%, болезнями лёгких, включая ХОБЛ и астму – 65%. У лиц старше 65 лет защитная эффективность составила 75%.

Вакцина Пневмо 23 эффективно сочетается с гриппозными вакцинами. Так, её введение вместе с вакциной Ваксигрип детям, инфицированным микобактериями туберкулёза, снизило частоту ОРИ, включая бронхиты и пневмонию, на 92,8% (в 13,9 раза). При применении только Пневмо 23 заболеваемость снизилась более чем в 7 раз. Сочетанное введение вакцин Пневмо 23 и Ваксигриппа этим контингентам рекомендовано НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова.

Иммунитет

У лиц в возрасте старше 2 лет вакцина Пневмо 23 вызывает формирование иммунитета к 23 серотипам пневмококка. Уровни антител достигают максимума к 8-й неделе, сохраняясь 5–8 лет. Ревакцинацию однократно 0,5 мл вакцины рекомендуют проводить с интервалом 5 лет и более. Иммуногенность пневмококковой вакцины у пациентов с бронхолегочными заболеваниями сходна с таковой в контрольной группе здоровых людей. Это же относится и к пациентам с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, защитная эффективность вакцины у которых составила около 69%. Этот показатель у лиц с асплинией составляет 77%.

У ВИЧ-инфицированных иммуногенность пневмококковой вакцины сходна с таковой в контрольной группе, но иммунный ответ снижается с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Поскольку у них концентрация антител снижается быстрее, им показана ревакцинация каждые 5 лет.

У пациентов, перенёвших трансплантацию, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, ответ на вакцинацию может быть несколько ниже; ревакцинация приводит к увеличению концентрации антител, не вызывая при этом серьёзных побочных реакций. У детей с нефротическим синдромом и другими хроническими заболеваниями почек иммунный ответ на первичную вакцинацию обычно адекватный, однако, более быстрое снижение уровня антител у них требует повторного введения вакцины через 20–22 мес после первой вакцинации.

Ревакцинация также показана лицам с функциональной или анатомической асплинией, иммунокомпрометированным больным, а также лицам старше 65 лет, не иммунизированным до этого возраста.

Перенесённая пневмококковая инфекция (независимо от достоверности диагноза) не является противопоказанием к вакцинации.

Прививочные реакции

Возможна местная реакция (покраснение, болезненность) в период до 48 часов после вакцинации. В регистрационных испытаниях (ГИСК им. Л.А. Тарасевича) была показана хорошая переносимость: лишь у 5% привитых регистрировались слабые местные реакции. Вакцинация против пневмококковой инфекции может проводиться круглогодично и может сочетаться с иммунопрофилактикой любыми другими вакцинами.

Осложнения редки: сыпь, артралгии. У больных с ремиссией тромбоцитопенической пурпуры в редких случаях описаны рецидивы через 2–14 дней после вакцинации продолжительностью до 2 нед. Описаны очень редкие анафилактические реакции.

Противопоказания

Специальных противопоказаний нет. Вакцинируют не менее чем за 10 дней до начала иммуносупрессивной терапии из-за возможности снижения уровня антител. Вакцинация беременных возможна только в 3-м триместре и без крайней необходимости не рекомендуется.

Конъюгированные с белком вакцины

Конъюгированные с белком вакцины применимы с возраста 2 мес. Вакцина **Prevnar** применяется в США и Англии (в России не зарегистрирована), входящие в неё 7 серотипов (14, 6В, 19F, 18С, 23F, 4, и 9V) охватывают 87% изолятов от больных детей в этих странах, тогда как для стран Азии важно включение серотипов 1 и 5, а для России – серотипов 1 и 3. Вакцина вводится в возрасте 2, 3, 4 и 18 мес вместе с другими вакцинами. Созданы конъюгированные вакцины с 9 и 11 компонентами.

Вакцина **Prevnar** предотвратила 83% менингитов и 57% отитов, вызванных вакцинными серотипами. В отношении всех рентгенологически подтверждённых пневмоний снижение заболеваемости составило 20,5%, в отношении всех отитов – 7% (отит вызывают не только пневмококки). Вакцина защищает от 80% штаммов пневмококка с промежуточной и 100% с высокой устойчивостью к пенициллину. По данным 4-летних наблюдений вакцина **Prevnar** снизила частоту бактериемических форм пневмококковой инфекции у детей 0–4 лет на 69%, 5–17 лет – на 27%. Тот факт, что эти формы стали наблюдаться реже у взрослых (на 42% в возрасте 18–49 лет и на 37% у лиц старше 65 лет) указывает на создание коллективного иммунитета. Среди вакцинированных была меньшая «гриппоподобная» заболеваемость в сезон гриппа.

У вакцинированных детей частота носительства вакцинных штаммов пневмококков и общая его частота снижались, но несколько повышался процент носительства «не вакцинных» штаммов, так что полное «замещение» одних штаммов пневмококков другими не происходит. Предполагается, что снижение носительства вакцинированными может уменьшить частоту инфицирования от них пожилых лиц.

Опыт применения вакцины Пневмо 23 в Центре вакцинопрофилактики НЦЗД РАМН

Сравнительно небольшой опыт применения вакцины Пневмо 23 (9 человек) в нашем Центре, возможно, обусловлен достаточно и её высокой стоимостью, и недостаточной просвещённостью медицинских работников и населения. Все привитые дети были с различной патологией: 1 привитая пациентка была с асплинией и тяжёлой глист-

ной инвазией; 2 ребёнка готовились к операции спленэктомии; 1 – к лечебной бронхоскопии по поводу извлечения инородного тела; 1 ребёнок из семьи, в которой старший брат умер от пневмонии; остальные 4 детей из группы часто болеющих. Ни у кого из привитых мы не отметили серьёзных побочных реакций.

Результаты работы Рыжова А.А., Костинова М.П. и Магаршак О.О. (2004) показали статистически достоверное снижение заболеваемости ОРИ (включая бронхиты и пневмонии) в 7,0 и 13,9 раза в группах детей, вакцинированных Пневмо 23 как отдельно, так и в комбинации с вакциной Ваксигрип, по сравнению с контрольной группой.

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Возбудитель – *Neisseria meningitidis* серогрупп: **A, B, C, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z** или 29E(Z), из которых чаще встречаются группы **A, B, C, W-135, Y**. Заболевания вызываются, в основном, менингококками типов A, B и C, вызывающими менингит и менингококцемию. Летальность при менингите может достигать 5–15%, в развивающихся странах она выше. Большие эпидемии в России, Азии, Африке вызываются обычно менингококком группы A, в Западной Европе и Северной Америке – группы C. Менингококки группы B вызывают эндемичные заболевания (более 50%) и локальные вспышки; в Новой Зеландии они вызвали эпидемию, длящуюся с 1991 г. с заболеваемостью, достигшей 400–500 случаев в год (на 4 млн населения). Снижение заболеваемости, вызванной возбудителями серогрупп A и C, нередко сменяется ростом заболеваемости, вызванной менингококком серогруппы B. По расчётам ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 500 000 случаев менингита с 50 000 летальных исходов; во время эпидемий эти цифры значительно возрастают. В связи со случаями завоза паломниками из Мекки менингококков серогруппы W 135, в настоящее время для хаджа требуется прививка, включающая в состав менингококки ACWY (Менцевакс ACWY, ГлаксоСмитКляйн).

В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 4000 случаев генерализованной менингококковой инфекции (18 на 100 000 детского населения), показатель летальности при этом заболевании составляет 12%. В 2003 г. менингококковая инфекция зарегистрирована у 4323 жителей России (2717 из них – дети), в пересчёте на 100 000 этот показатель составил 3,0 (у детей – 11,7). В 2004 г. генерализованная менингококковая инфекция была диагностирована у 2887 человек (в т.ч. у 2022 детей). В результате нескольких публикаций о внезапно погибшей от менингококковой инфекции московской школьнице, ряд регионов захлестнул панический страх перед этой инфекцией. Многие родители активно настаивали на вакцинации своих детей, а некоторые прививались и сами. Такая паника никоим образом не объясняется динамикой заболеваемости, которая за истёкший год не только не выросла, а даже снизилась. Однако тот факт, что погибшая школьница не была вакцинирована против менингококковой инфекции, хотя и была с удалённой селезёнкой, указывает на важность селективной вакцинации лиц с особыми к этому показаниями.

Больные менингитом заразны в prodrome, они прекращают выделять возбудителя через 24 часа от начала лечения. Носительство менингококков наблюдается часто и служит основным источником распространения инфекции воздушно-капельным путем. В межэпидемическом периоде частота носительства составляет менее 5%, повышаясь во время эпидемий в очагах до 50% и более. Оно обычно кратковременно – менее 1 нед, так что лечение носителей нецелесообразно. Заболевают чаще всего дети в возрасте до 5 лет, пик заболеваемости приходится на детей 3–6 мес.

Цели программ вакцинации

Массовая иммунизация населения вакциной A + C проводится для борьбы с эпидемиями менингита, особенно частыми в так называемом «менингитном» поясе Африки южнее Сахары. Было показано, в частности, что заболеваемость менингитом 15 на 100 000 населения за 2 нед является выраженным предиктором грядущей эпидемии. В 1998 г. новая эпидемия в этом регионе (более 100 000 случаев и 12 000 смертей к середине мая) вновь остро поставила вопрос о создании более совершенных вакцин. В Испании в 1996 г. возникла эпидемия менингита C с заболеваемостью до 3,5 на 100 000. В это время в ряде провинций проводилась активная иммунопрофилактика соответствующей вакциной.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Созданные в 1960-х годах полисахаридные менингококковые вакцины групп A и C иммуногенны у лиц старше 2 лет и дают защиту минимум на 3 года; их эпидемиологическая эффективность достигает 85–95%. Но у детей до 2 лет, на которых приходится около половины всех случаев менингококкового менингита, эти вакцины вызывают недостаточный иммунный ответ. Менингококковая вакцина типа B малоиммуногенна; к тому же, она не лишена риска неврологических осложнений, поскольку имеет общие антигенные детерминанты с мозговой тканью человека. Вакцина группы A может применяться по эпидемическим показаниям у детей старше 12 мес, но для рутинной иммунизации в этом возрасте она не пригодна. Вакцины группы C ещё менее иммуногенны в этом возрасте.

Использование полисахаридных вакцин A и C для лиц старше 2 лет из групп риска, а также для массовой вакцинации во время эпидемии, вызванной менингококками этих серогрупп, рекомендуется ВОЗ. Помимо индивидуальной защиты данная вакцинация имеет целью создание коллективного иммунитета и сокращение носительства. Вакцинация против менингококковой инфекции включена в национальные календари Великобритании, Канады, Нидерландов и Испании. Как показали наблюдения в Канаде, поголовная вакцинация (в возрасте от 6 мес до 20 лет) полисахаридной вакциной 1,6 млн человек в 1992 г. привела к снижению заболеваемости менингитом C с 1,4 до 0,3 случаев на 100 000 (в 1993–1998 гг.), предотвратив 48 случаев менингита у вакцинированных и 26 случаев за счёт коллективного иммунитета. Её эффективность оценивалась в 41% в возрасте 2–9 лет, 75% – в 10–14 лет и 83% – в 15–20 лет, однако этот показатель у детей в возрасте 0–2 лет был нулевым.

Прививки против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям проводятся в группах риска. Массовая иммунизация всего населения вакциной A + C (с охватом не менее 85%) проводится при резком подъёме заболеваемости выше 20,0 на 100 000 населения. Вакцинацию проводят также в очагах инфекции. Особому риску заболевания подвержены дети с асплинией или удалённой селезёнкой, с ликворреей, после операции кохлеарной имплантации, а также при ряде форм первичного иммунодефицита (дефицит компонентов комплемента C₅₋₉).

Идет работа и по совершенствованию вакцины типа B – здесь используются как конъюгация видоизменённого полисахарида (в частности, дающего перекрёстные реакции с полисахаридом кишечной палочки K92), так и создание белковых вакцин с использованием белка наружной мембраны или липополисахарида (Куба, США, Норвегия). Созданы вакцины группы B на основе белков наружной мембраны менингококков или её пузырьков; эти вакцины иммуногенны, но только в отношении клонов возбудителя, исполь-

зованного в её производстве. Такую вакцину из местного штамма с 2004 г. начали применять в Новой Зеландии.

ВОЗ считает имеющиеся в настоящее время менингококковые вакцины **A + C** эффективными и безопасными для лиц старше 2 лет и рекомендует вакцинацию ими в группах специфического риска, а также массовую вакцинацию в условиях эпидемической вспышки, вызванной менингококками этих серотипов.

Из-за низкой иммуногенности, непродолжительности защиты и необходимости повторных введений у детей до 2 лет вакцина группы **A** не рекомендуется для рутинной иммунизации грудных детей. Вакцины группы **C** не иммуногенны в этом возрасте.

Вакцины групп **A** и **C** не защищают от менингококков группы **B**, которые в ряде стран являются основными возбудителями эндемичной менингококковой инфекции.

Характеристика менингококковых вакцин

В России зарегистрированы следующие вакцины:

- ◆ **Вакцины менингококковые полисахаридные A и A+C**, Россия;
- ◆ **Менинго A+C полисахаридная** фирмы Санофи Пастер, Франция;
- ◆ **Менцевакс ACWY полисахаридная** фирмы ГлаксоСмит Кляйн, Англия
- ◆ **Менюгейт – конъюгированная C** – фирмы Кайрон Беринг, Германия (готова к регистрации).

Вакцины менингококковые полисахаридные A и A+C представляют собой капсульные полисахариды менингококков. Консерванта и антибиотиков не содержат. Выпускаются в сухом виде в ампулах по 250 мкг полисахарида каждой серогруппы, в комплекте с растворителем (10 доз по 25 мкг для детей 1–8 лет или 5 доз по 50 мкг для лиц 9 лет и старше). Хранят при температуре 2–8 °С. Срок годности – 2 года. **Менинго A+C полисахаридная** (П–8–242 № 010110 от 12.03.04) содержит в 1 дозе по 50 мкг очищенных лиофилизированных полисахаридов менингококков соответствующих серогрупп. Выпускается во флаконах (по 1, 10, 20 и 50 доз) с растворителем. Хранят при температуре 2–8 °С в течение 3 лет.

Менцевакс ACWY полисахаридная (№015356/01, 18.11.2003) содержит в 1 дозе (0,5 мл) по 50 мкг очищенных лиофилизированных полисахаридов менингококков серогрупп **A**, **C**, **W-135** и **Y**. Выпускается во флаконах. Хранят при температуре 2–8 °С 2 года (хотя вакцина при температуре 22 °С сохраняет свои свойства 6 мес, при 40 °С – 3 мес, при 62 °С – 1 нед). Растворенная вакцина стабильна при 4 °С 1 мес, при 25 °С – 1 нед, при 37 °С – 4 сут.

Менюгейт конъюгированная в одной дозе (0,5 мл растворенной вакцины) содержит 10 мкг очищенных олигосахаридов менингококков серогруппы **C**, конъюгированных с белком CRM-197 *Corynebacterium diphtheriae*. Не содержит консервантов и соединений ртути. Выпускается во флаконах (лиофилизат) в комплекте с растворителем. Хранят при температуре 2–8 °С 18 мес.

Сроки проведения и дозы

Вакцины A и A+C применяют детям старше 1 года, подросткам и взрослым. Курс вакцинации состоит из одной инъекции. Содержимое ампулы растворяют в 2,5 мл растворителя. Прививочная доза составляет для детей 1–8 лет 25 мкг соответствующих полисахаридов (0,25 мл растворённого препарата), для старших возрастов – 50 мкг (0,5 мл). Вводят подкожно под лопатку или в верхнюю треть плеча.

Менинго A+C вводят с 18 мес детям, выезжающим в эндемичную зону не позже, чем за 2 нед до выезда, детям до 2 лет повторную дозу вводят через 3 мес. Детей старше 6 лет и

взрослых можно привить непосредственно перед выездом.

Менцевакс ACWY применяется у детей старше 2 лет, вакцину вводят подкожно.

Менюгейт для детей старше 2 мес, подростков и взрослых. Вакцину вводят внутримышечно. В отличие от неконъюгированных вакцин Менюгейт создает существенно более напряжённый иммунный ответ у детей и подростков и, кроме того, индуцирует развитие иммунологической памяти.

Иммунитет

Иммунизация полисахаридной вакциной приводит к быстрому (с 5 по 14-й день) нарастанию антител, обеспечивающих невосприимчивость, сохраняющуюся у детей в течение не менее 2 лет; у взрослых антитела после вакцинации сохраняются до 10 лет. Повторная вакцинация проводится не ранее, чем через 3 года.

Прививочные реакции и противопоказания

Вакцина A+C мало реактогенна. Местная реакция – болезненность и гиперемия кожи – отмечается у 25% привитых, реже появляется субфебрильная температура с нормализацией через 24–36 часов.

Менинго A+C также мало реактогенна. **Менцевакс ACWY** редко вызывает температуру в течение 1 дня, местные реакции – покраснение, болезненность в месте укола. Противопоказания общие для инактивированных вакцин. Риск для беременных не установлен, их прививают лишь при наличии высокого риска заболевания.

Постэкспозиционная профилактика

Приложением 4 к Приказу МЗ РФ №375 рекомендуется введение **иммуноглобулина человека нормального** однократно детям из очага менингита в возрасте до 7 лет не позднее 7 дней после контакта в дозах 1,5 (детям до 2 лет) и 3,0 мл (старше 2 лет). Носителям в очаге проводят химиопрофилактику амоксициллином (№014454/02, 17.02.2004) в течение 4 дней, а в закрытых коллективах взрослых – рифампицином (№77/861/4) по 0,3 г 2 раза в сут. За рубежом принята профилактика рифампицином в течение 2 дней всем близко контактировавшим детям (5–10 мг/кг в сут детям до 1 года, 10 мг/кг в сут детям 1–12 лет) или однократно внутримышечно цефтриаксоном (№010767, 14.01.1999 (АНН.2004) в дозе 200 мг.

Поскольку вторичные случаи менингита возникают в течение нескольких недель, химиопрофилактику дополняют вакцинацией в первые 5 дней после контакта.

Опыт применения вакцины Менинго A+C в Центре вакцинопрофилактики НЦЗД РАМН

За прошедшие 5 лет работы вакцинального Центра было привито вакциной Менинго A+C 508 детей. Подавляющее большинство обратившихся детей посещали детские дошкольные учреждения или начальную школу. Необходимо отметить резко возросшую обращаемость населения в 2003 году по сравнению с предыдущими 2001, 2002 гг.: 384 ребёнка против 4 и 5 соответственно. В результате наблюдения за привитыми в первые 7 дней после вакцинации нами отмечена хорошая переносимость Менинго A+C. Среди побочных реакций следует отметить лишь незначительную болезненность в месте укола (15 детей – 2,9%), проходящую в течение 1 сут.

ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ ТИПА b (ХИБ-ИНФЕКЦИЯ)

Haemophilus influenzae типа *b* (ХИБ) – основная причина серьёзных инвазивных заболеваний, таких как бактериальный менингит и пневмония у детей первых 5 лет жизни (инвазив-

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

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

ными считаются заболевания, при которых удаётся выявить возбудителя в обычно стерильных средах, например, в крови, спинномозговой или плевральной жидкости). К другим важным, но менее часто встречаемым проявлениям ХИБ-инфекции относятся эпиглоттит, остеомиелит, септический артрит, септицемия. Ежегодно ХИБ вызывает, по меньшей мере, 3 миллиона случаев серьёзных заболеваний и 400–700 000 летальных исходов. По осторожным оценкам, ХИБ инфекция является причиной от одной трети до половины всех случаев бактериальных менингитов у детей младше 5 лет. При этом самыми уязвимыми для этой инфекции являются дети от 4 до 18 месяцев жизни. Дети до 3 месяцев и после 6 лет болеют достаточно редко. Также ХИБ не является типичным возбудителем серьёзных заболеваний у взрослых. Бактериальный менингит может завершиться летальным исходом, если своевременно не будет назначена эффективная антибактериальная терапия. Однако даже на фоне антибиотикотерапии летальность от ХИБ составляет от 3 до 25%. Кроме того, ХИБ-менингиты часто вызывают тяжёлые неврологические осложнения, такие как глухота и когнитивные нарушения (у 35% пациентов развиваются после перенесённого менингита стойкие дефекты ЦНС). Кроме того, во всем мире среди штаммов ХИБ растёт резистентность к антибиотикам. При этом единственным эффективным методом профилактики ХИБ-инфекции является вакцинация. До внедрения ХИБ-вакцин в программы массовой иммунизации стран Европы и США заболеваемость ХИБ-инфекциями составляла от 22 до 109 на 100 000 детского населения до 5 лет.

Сбор данных о частоте менингита, вызванного *H. influenzae* типа *b*, проведённый ВОЗ, показал, что это заболевание (до введения вакцинации) встречалось в Северной Америке, Центральной и Южной Африке, Австралии, Новой Зеландии и на Новой Гвинее с частотой 30–60 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, а в отдельных зонах – и выше. В Центральной и Южной Америке, Западной Европе, Средиземноморском регионе, на Ближнем Востоке и Индостанском полуострове частота менингита этой этиологии лежит в пределах 15–29 на 100 000 детей. В остальной части Азии и Восточной Европе проведены лишь единичные исследования, давшие очень низкие цифры, так что там во многих странах господствует чувство благополучия по этой инфекции (в обзор ВОЗ не вошли данные, полученные в России в единственном исследовании, проведённом в 1999–2001 гг. в Москве профессором В.Е. Платоновым).

Проведённые тщательные исследования заболеваемости гемофильной инфекцией в ряде развивающихся стран (Гамбия, Чили) показали, что среди вакцинированной группы детского населения не только прекращаются заболевания менингитом, но и сокращается на 20–30% заболеваемость пневмонией. По этим данным можно считать, что на каждый случай гемофильного менингита в развивающихся странах приходится 3–5 случаев пневмонии этой этиологии, так что общий груз инфекции для стран Африки оценивается в 200 и более на 100 000 детей до 5 лет, а в Центральной и Южной Америке, в Средиземноморье, на Среднем Востоке и Индостанском полуострове – в 100–200 на 100 000. В настоящее время аналогичные исследования проводятся в ряде стран Восточной Европы, Азии и Дальнего Востока. ВОЗ был разработан специальный протокол по эпидемическому надзору за гемофильной инфекцией.

В России ХИБ-инфекция не является регистрируемой и мало знакома педиатрам, прежде всего, в связи с особыми требованиями к микробиологическим методам диагностики. Среди осложнённых пневмоний её удельный вес в Москве составил менее 10%, в Ташкенте – 25% (Таточенко В.К.). Такие различия можно связать с тесным кон-



**SOLVAY
PHARMA**

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

Регистрационный номер: П №012103/01-2000

тактом большинства детей, посещавших ясли и детские сады в России, что способствовало естественной иммунизации. Это было подтверждено серологическими исследованиями, показавшими более высокие уровни антител у детей Москвы по сравнению с Узбекистаном.

Полисахаридная вакцина, приготовленная из этого возбудителя, оказалась малоиммунотенной у детей первых двух лет жизни, однако создание конъюгированной вакцины открыло перспективы борьбы с этой инфекцией, начиная с самого раннего возраста, в котором она наносит максимальный урон. Несмотря на успехи массовой вакцинации в некоторых развитых странах, ещё в 1995 г. ВОЗ воздерживалась от рекомендаций по повсеместному внедрению данной вакцины ввиду недостаточности сведений о частоте гемофильной инфекции и экономической эффективности внедрения вакцины. В настоящее время рекомендации о необходимости широкого внедрения вакцинации более категоричны.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Проведение вакцинации от гемофильной инфекции снижает заболеваемость менингитом на 95%, помимо этого на 60% сокращается носительство возбудителя вакцинированными детьми, что даёт основания рассчитывать и на эффект создания коллективного иммунитета. К середине 1998 г. вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* была включена в календарь прививок 34 стран (19 экономически развитых и 15 развивающихся), а к настоящему времени – 90 стран и является рутинной в большинстве стран Европы и Латинской Америки. ХИБ-вакцинация уже позволила практически ликвидировать менингиты, вызванные этим возбудителем, и снизить заболеваемость ХИБ-инфекцией с 20–40 случаев на 100 000 населения до 1/100 000 в Европе, а также со 150–450/100 000 до 1/100 000 среди коренного населения Аляски. Это касается не только менингита, но и тяжёлой пневмонии, частота которой после введения вакцинации уменьшилась на 20% (в Чили с 5,0 до 3,9 на 1000).

ВОЗ рекомендует ввиду продемонстрированной безопасности и эффективности гемофильных конъюгированных ХИБ-вакцин включение их в календарь прививок грудных детей в соответствии с национальными возможностями и приоритетами. В тех регионах, где эпидемиология инфекции ещё не изучена, следует приложить усилия для оценки важности данной проблемы.

Европейский Региональный Комитет ВОЗ в 1998 г. поставил в качестве одной из целей:

- ◆ **Снижение к 2010 г. или раньше частоты инфекции, вызванной гемофильной палочкой типа *b*, в регионе до <1 на 100 000 населения.**

Основным препятствием к более широкому внедрению этой вакцины является её относительно высокая стоимость, составляющая около 25 долларов США для первичной серии из 3 вакцинаций + 1 бустерная доза. Известно, однако, что для массовых кампаний фирмы-производители цены снижают (для госсектора США вакцина обходится 4–5 долларов за дозу). Ожидается, что повышение спроса на вакцину в мире (в перспективе – 400–500 млн доз в год) приведёт к снижению её цены до 2–3 долларов за дозу. Несмотря на относительно высокую стоимость вакцины, её экономическая эффективность оценивается очень высоко – 50 долларов США за 1 спасенный год здоровой жизни (DALY).

Характеристика ХИБ-вакцин

- ◆ **Акт-ХИБ** фирмы Санофи Пастер, Франция;
- ◆ **ХИБЕРИКС** фирмы ГлаксоСмитКляйн, Англия;

- ◆ **ХИБ-вакцина**, Ростов-на-Дону, Россия (готовится к регистрации);
- ◆ **КОМВАКС** (Хиб+гепатит В) фирмы Мерк Шарп и Доум (готовится к регистрации);
- ◆ **Пентаксим** фирмы Санофи Пастер, Франция (готовится к регистрации).

Акт-ХИБ (П № 013850/01–02, 25.03.02) – представляет собой очищенный капсульный полисахарид *H. influenzae* типа *b*, конъюгированный с белком столбнячного анатоксина. Консерванта и антибиотиков не содержит. Форма выпуска: 1 доза во флаконе и шприц с 0,5 мл растворителя, 10 флаконов по 10 доз и 10 флаконов с растворителем. Хранение при температуре 2–8°C – 3 года. Вакцина сочетается с **АКДС (ФС 42–3362–97)**, (вводить отдельно) с вакциной **Тетракок** (П № 014854/01–03, 26.03.03).

Прививки проводятся, начиная с 3-месячного возраста вместе с **АКДС** и **ОПВ (ФСП 42–0070–0158–00)** или **ИПВ (ИмоваксПолио, № 015627/01, 26.04.04)** с интервалом в 1 месяц, ревакцинация проводится через 12 мес после третьей прививки. При начале вакцинации в возрасте 6–12 мес достаточно 2 инъекций с интервалом 1–2 мес, ревакцинация в 18 мес. Для вакцинации детей в возрасте от 1 года до 5 лет достаточно 1 инъекции вакцины.

ХИБЕРИКС (№015829/01, 12.07.2004) – очищенный полисахарид *H. influenzae* типа *b* (10 мкг), конъюгированный со столбнячным анатоксином (30 мкг). Консерванта и антибиотиков не содержит. Форма выпуска: 1 доза и ампула с 0,5 мл растворителя. Хранение при температуре 2–8°C. Вакцина сочетается с АКДС, ОПВ, вакциной против гепатита В (**Энджерикс В, № 000202/01–2001, 12.01.01**) и др. вакцинами. Столбнячный анатоксин, содержащийся в качестве белкового конъюгата в некоторых ХИБ-вакцинах иммунитета к столбняку не создает.

КОМВАКС – содержит в 1 дозе 5 мкг НВsAg и 7,5 мкг полирибозилрибитолфосфата – антигенного компонента Hib, конъюгированного с белком наружной мембраны менингококка. Может вводиться с возраста 6 нед, в возрасте до 10 мес вводят 3 дозы, 11–14 мес – 2 дозы, 15–71 мес – 1 дозу. Ревакцинация не требуется. Поставляется в виде раствора, готового к употреблению.

Иммунитет

Основной частью всех вакцин против ХИБ-инфекции является ХИБ-полисахарид, который конъюгирован с белком-носителем (дифтерийным анатоксином, дифтерийным анатоксин-подобным белком, столбнячным анатоксином или белком наружной мембраны менингококка). Конъюгация полисахарида с белком индуцирует Т-зависимый иммунный ответ к ХИБ-полисахариду. В результате даже у детей первых месяцев жизни формируется длительный иммунитет.

Профилактическая эффективность всех ХИБ-вакцин составляет 95–100% и позволяет ликвидировать инфекцию. Защитный титр антител сохраняется не менее 4 лет.

Прививочные реакции и противопоказания

Не было зарегистрировано серьёзных нежелательных явлений, связанных с ХИБ-вакцинацией. Описанные реакции выражены слабо: гиперемия и уплотнение (<10% при введении), температура >38,0°C (1%). Осложнения крайне редки. Описаны 4 случая синдрома Гийена-Барре, из них 1 ребёнок получил также одновременную иммунизацию **АКДС**. Все ХИБ-вакцины не имеют специфических противопоказаний. Вследствие своей безопасности ХИБ-вакцины могут назначаться одновременно с любыми другими вакцинами, в т.ч. пневмококковой и менингококковой.

Опыт применения вакцины АКТ-Хиб в Центре вакцинопрофилактики НЦЗД РАМН

За прошедшие 5 лет работы Центра вакцинопрофилактики было привито 132 ребёнка. Из них дети грудного возраста составили 19,7%. Данные анамнеза этих младенцев – наличие в семье носителей (родители, старшие дети) хронических инфекций верхних дыхательных путей, планируемое раннее посещение детских яслей – являлись рекомендацией к проведению вакцинации. Преимуществом данной вакцины следует отметить возможность её введения одновременно с вакциной **Тетракок**.

Среди привитых детей старше 1 года подавляющее большинство (94%) относились к группе часто болеющих детей. Клиническими наблюдениями за привитыми детьми в течение 7 дней нами была подтверждена низкая реактогенность вакцины **АКТ-Хиб**. Лишь у 2 (1,5%) детей отмечалось повышение температуры до субфебрильных цифр; местные реакции (незначительная болезненность в месте введения) продолжительностью в одни сутки зарегистрированы у 6 (4,5%) детей.

От редакции. Алгоритм подготовки к вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями представлен в пособии для врачей, опубликованном в №№ 5–6 журнала «Педиатрическая фармакология» за 2006 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика-2004. — М. — 2004. — 174 с.
2. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В. Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика ОРВИ // Педиатрическая фармакология. — 2005. — Спец. выпуск. — С. 2–9.
3. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Леонова М.В., Ефременкова О.В. Клинико-экономическая оценка средств, применяющихся для профилактики и лечения ОРВИ // Качественная клиническая практика. Спец.выпуск. — 2002. — С.2–24.
4. Bergman K.C., Waldman R.H. Stimulation of secretory antibody following oral administration of antigen // Rev. Infect. Dis. — 1988. — V.10. — P. 939–950.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа. М. — 2002. — 73 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая обзор современной литературы, зарубежные и отечественные исследования, собственный опыт работы Центра вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей РАМН, важно отметить, что внедрение в педиатрическую практику пневмотропных вакцин (гемофильная, менингококковая, пневмококковая и гриппозная) наряду с использованием иммуномодуляторов бактериального происхождения, может значительно расширить комплекс мероприятий, направленных на профилактику инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей из группы часто болеющих. Следует отметить, что предварительная подготовка ЧБД должна выполняться строго по протоколу их ведения (описанному в программе Союза педиатров России «Часто болеющие дети»), включающему установление диагноза (например, аллергического заболевания, на фоне которого реализуются частые ОРВИ), достижение ремиссии, на фоне которой и осуществляется иммунопрофилактика гриппа, пневмококковой, менингококковой и ХИБ-инфекции.

6. Лыткина И.Н., Ежлова Е.Б., Писарева В.А. и др. Оценка эффективности применения препарата ИРС 19 для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // Детский доктор. — 2001. — № 4. — С. 62–64.
7. Grove A.K., Bergemann R., Keller R. Preventive treatment of chronic bronchitis: a cost-effectiveness analysis for an immunoactive bacterial extract in Switzerland // Brit J Med Econom. — 1996. — V.10. — P.1–14.
8. Banz K., Schwicker D., Tomas A.M. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections // Pharmaco Economics. — 1994. — V. 6, № 5. — P. 464–477.
9. Митюшин И.Л., Таточенко В.К., Булцева Е.Н. и др.
10. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии (практическое руководство для врачей) // Москва. — 2001. — 237 с.

Информация для педиатров

ПРЕСС-РЕЛИЗ ЦЕНТРА ПО КОНТРОЛЮ И ПРОФИЛИКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ (США) «НОВЫЕ ГРАФИКИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ»

Согласно новому Календарю Вакцинации детей и подростков 2007, опубликованному Центром контроля и профилактики болезней Американской Академии Педиатрии (AAP) дети и подростки теперь могут быть защищены против большего количества болезней, чем когда-либо прежде. График 2007 включает новые рекомендации по вакцинации против ротавирусной, папилломавирусной (HPV) инфекций, ветряной оспы и гриппа у детей.

Впервые рекомендации по вакцинации детей и подростков будут разделены на два списка: один для детей в возрасте от рождения до 6 лет и второй — от 7 до 18 лет. Это изменение отражает растущее значение необходимости обеспечения своевременной вакцинацией подростков.

«Новая версия календаря отражает большие успехи, которые мы делаем, чтобы защитить детей и подростков против серьезных болезней, включая рак», сказала доктор Anne Schuchat, директор Центра Контроля и Профилактики Болезней и Национального Центра Иммунизации и Респираторных Болезней. «Мы подготовили отдельный график иммунизации для детей в возрасте от 7 до 18 лет из-за увеличивающегося количества разрабатываемых вакцин для подростков.»

Календарь вакцинации 2007 для детей от 0 до 6 лет включает новые рекомендации для пероральной ротавирусной вакцины, вакцины против ветряной оспы и противогриппозной вакцины.

Теперь младенцам рекомендуют получить три дозы пероральной ротавирусной вакцины в возрасте 2, 4 и 6 мес. Ротавирус — вирус, вызывающий тяжёлую диарею у младенцев и маленьких детей, он ответствен за госпитализацию более чем 200 000 пациентов в отделения неотложной помощи, за 55 000 — 70 000 госпитализаций в общесоматические отделения, и 20–60 ежегодных смертельных исходов в Соединенных Штатах.

Детям в возрасте от 4 до 6 лет теперь рекомендуют получить вторую дозу вакцины против ветряной оспы, чтобы в дальнейшем быть защищёнными от болезни. Приблизительно 15–20 % детей, которые полу-

чили только одну дозу вакцины против ветряной оспы, полностью не защищены от заболевания. Первая доза вакцины рекомендуется для введения в возрасте 12–15 мес. Старшие дети, подростки и взрослые должны также получить вторую дозу, если они предварительно получили только одну. До лицензирования вакцины против ветряной оспы, от осложнений ветряной оспы в Соединенных Штатах наблюдалось в среднем приблизительно 13 500 госпитализаций и 150 смертельных случаев ежегодно.

Рекомендации по вакцинации детей против гриппа были расширены в отношении включения детей в возрасте от 24 месяца до пяти лет, а также для членов их семей и нянь. Предшествующие рекомендации были для детей от 6 до 24 мес. Теперь детям от 6 до 59 мес рекомендуют проводить ежегодную вакцинацию против гриппа.

Рекомендации по противогриппозной вакцинации были расширены с учётом того факта, что грипп часто вызывает тяжёлое течение заболевания у детей 2–5 лет. Количество амбулаторных визитов и госпитализаций по неотложным показаниям, обусловленных гриппом, более высоко для детей 2–5 лет, чем для здоровых старших детей. Дети в возрасте от шести до 24 мес, почти с той же вероятностью могут быть госпитализированы при осложнениях гриппа как и люди старше 65 лет.

Рекомендованный календарь вакцинации 2007 г. для детей и подростков учитывает также бесплатную иммунизацию девочек 11–12 лет тремя дозами вакцины против человеческой папилломавирусной инфекции (HPV) — вторая доза спустя не менее 2 мес после первой, третья доза через 4 мес после второй дозы. Новый календарь учитывает вакцинацию девочек начиная с 9 лет, так же, как и девушек, и женщин 13–26 лет. HPV — ведущая причина цервикального рака у женщин. Более 20 миллионов мужчин и женщин в Соединенных Штатах в настоящее время инфицированы HPV и каждый год регистрируется 6.2 миллионов новых случаев заражения.

Источник: <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/2007/r070104.htm>

А.А. Степанов, Г.В. Яцык, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Метод профилактики боли у детей раннего возраста при вакцинации

ОСНОВНОЙ ТЕМОЙ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОПИСАННОГО В ДАННОЙ СТАТЬЕ, ЯВЛЯЕТСЯ МЕТОД, ДАЮЩИЙ ВОЗМОЖНОСТЬ ГУМАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ПРОЦЕДУР ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ ВЛИЯНИЙ БОЛЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ ДАННЫЕ ОЦЕНКИ БОЛЕВОЙ РЕАКЦИИ МЛАДЕНЦЕВ ПРИ ПЛАНОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В. ОПИСАН ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ДАННОЙ МАНИПУЛЯЦИИ С ПОМОЩЬЮ НАКОЖНОЙ АППЛИКАЦИИ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА ЭМЛА (АСТРА ЗЕНЕКА).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, БОЛЬ, ОЦЕНКА БОЛИ, ВАКЦИНАЦИЯ, ДЕТИ

Контактная информация:

Степанов Андрей Алексеевич
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отделения
для недоношенных детей Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 199991 Москва,
Ломоносовский пр-т, 2/62
тел. (495) 134-15-19
Статья поступила: 14.09.2006 г.,
принята к печати: 12.01.2007 г.

82

На протяжении всей истории человечества основной задачей медицинской науки является борьба с болью во всех её проявлениях. Во многих языках слова «боль» и «болезнь» являются однокоренными, возможно потому, что многие патологические состояния организма сопряжены с ощущением боли. Но боль сама по себе является одновременно и предупреждающим сигналом о неблагополучии в организме и, в то же время, механизмом, помогающим выработать способность приспособиться к окружающему миру и оградить организм от агрессивных факторов внешней среды. Так, отдёргивая руку от пламени, ребёнок получает бесценный жизненный опыт, дающий ему в дальнейшем возможность избежать этой опасности.

Для описания проявлений боли у взрослого существует большое количество субъективных описательных терминов: режущая, давящая, пульсирующая, стреляющая и т.п. Но и ребёнок 3–4 лет уже может описать интенсивность, локализацию, длительность собственных болевых ощущений. Для улучшения объективизации болевых ощущений были созданы авторские шкалы с использованием цветовой гаммы, лингвальных образов и даже акустических эффектов.

Так, J.D. Loeser et al. была разработана схема «яйцо», где 4 круга отражают переменный эффект при переживании боли. «Яйцо» Loeser (рис. 1) состоит из 4 кругов, которые отражают обменные взаимодействия между ноцицепцией (органический компонент боли), ощущением (регистрация центральной нервной системой), переживанием (страдание от боли) и болевым поведением. По мере увеличения продолжительности боли компоненты переживания и поведения всё в большей степени влияют на то, как человек ощущает боль.

На основе этой теории Melzack разработал первую многопространственную систему оценки боли. Melzack ввёл «теорию контроля ворот» («gate control theory») (рис. 2), расширив концепцию боли от чисто сенсорного до многопространственного феномена. На физиологическом уровне эта теория показывает, в частности, как эмоции могут влиять на переживание боли. В соответствии с этой теорией ноцицептивная информация может ингибироваться при передаче с периферических нервных волокон на нервные волокна спинного мозга. Автор описывает этот механизм как ворота. Когда ворота открыты, ноцицептивная информация достигает мозга. При частично или полностью закрытых

A.A. Stepanov, G.V. Yatsyk, L.S. Namazova

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

Approach to pain prevention among infants during vaccination

THE MAIN FOCUS OF THE RESEARCH IN THIS ARTICLE IS THE APPROACH, WHICH GIVES AN OPPORTUNITY TO HUMANIZE THE MEDICAL PROCEDURES FOR PREVENTION OF THE NEGATIVE EFFECTS OF THE PAIN ON THE INFANTS. THE ARTICLE PRESENTS INFORMATION ON THE ESTIMATE OF THE PAIN REACTION AMONG INFANTS DURING THE SCHEDULED VACCINATION AGAINST HEPATITIS TYPE B. THE AUTHORS DESCRIBED THE APPLICATION EXPERIENCE OF THIS MANIPULATION PAIN RELIEF WITH THE SKIN APPLICATION OF THE LOCAL ANESTHETIC EMLA (ASTRAZENECA AB, SWEDEN).

KEY WORDS: PAIN RELIEF, PAIN, PAIN ESTIMATE, VACCINATION, CHILDREN.

Рис. 1. «Яйцо» Loeser

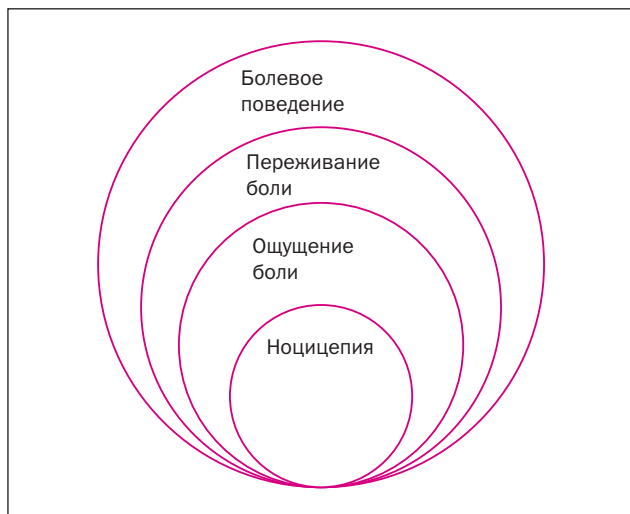
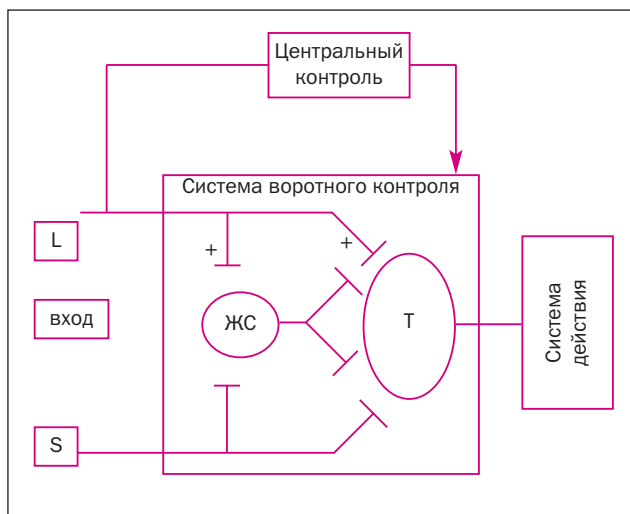


Рис. 2. Схема воротного механизма контроля боли (R.Melzack, 1999)



Примечание: Т – трансмиссивные нейроны
ЖС – желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга
L – волокна большого диаметра
S – волокна малого диаметра

воротах в мозг приходит меньше информации или она не поступает совсем [1–3].

Основные положения теории «воротного контроля» заключались в следующем:

- ♦ Передача нервных импульсов в центральную нервную систему модулируется специальными «воротными» механизмами, расположенными в задних рогах спинного мозга.
- ♦ Спинальные воротные механизмы представляют собой взаимосвязь активности афферентных волокон большого диаметра (L) и волокон малого диаметра (S): активность L-волокон тормозит передачу импульсов («закрывает ворота»), в то время как активность S-волокон облегчает их передачу («открывает ворота»).
- ♦ Спинальные «воротные» механизмы, в свою очередь, также регулируются нисходящими импульсами от головного мозга, активируемыми системой быстропроводящих волокон большого диаметра (L).
- ♦ При достижении критического уровня поток импульсов от нейронов спинного мозга (релейные, трансмиссивные нейроны, передаточные Т клетки) активирует систему действия, то есть, те нейрональные зоны центральной

нервной системы, которые формируют сложные поведенческие реакции на боль.

Несомненно, что в возникновении боли и в степени её интенсивности играет большую роль эмоциональный настрой. Данные исследований показывают, что на руках у матери, ободряемый ею, ребёнок указывает на меньшую степень выраженности болевых проявлений, чем лишенный её поддержки.

К сожалению, ещё совсем недавно, в начале 80-х годов прошлого века считалось, что новорождённые малочувствительны к боли, а недоношенные дети её не чувствуют вообще. Соответствующие медицинские манипуляции осуществлялись подчас, «малогуманным» образом, с позиций боли и обезболивания, известных на сегодняшний день. Это ошибочное утверждение, по-видимому, базировалось на том, что дети данных категорий традиционным образом не демонстрировали, как они ощущают боль.

Трудности при оценке боли у новорождённых и грудных детей объясняются:

- тем, что ответ на боль меняется с возрастом;
- лабильностью состояния;
- повтором болезненных процедур;
- сопутствующим лечением;
- выработкой рефлекторного ответа на боль;
- ограниченным репертуаром ответов ребёнка;
- факторами окружающей среды.

Доступные невербальные способы оценки степени боли при отсутствии «золотого стандарта» исследуются путем сопоставления результатов с другими возможными мерами (например, измерением физиологических параметров) и с ожидаемыми изменениями в переживании боли в условиях анестезии и по истечении времени после вмешательства [4–8]

Ребёнок в период от рождения до 3 лет находится в фазе сенсорно-моторного развития; он «думает», если можно так сказать, телом [4, 9]. Поэтому в качестве метода оценки степени боли рекомендуется наблюдение за поведением. При этом регистрируют движение, положение тела, выражение лица и характер плача ребёнка [2, 8]. Наблюдение за поведением может осуществляться непосредственно или позже с помощью видеопленки [2, 3, 10].

В клиниках Научного центра здоровья детей РАМН для уменьшения травмирующего воздействия боли на организм ребёнка уже на протяжении восьми лет используются методики, гуманизирующие необходимые болезненные медицинские манипуляции. К числу таких методик относится применение при инъекциях местных обезболивающих средств в форме крема, мази и др. Одним из аспектов применения анестезирующего крема является его использование при проведении плановой вакцинации, то есть именно уколы при проведении вакцинации, а её график максимально интенсивен именно на первом году жизни, являются наиболее распространённым болевым фактором у новорождённых детей и детей грудного возраста.

С целью предупреждения неблагоприятного влияния болевого воздействия нами был выбран местный анестетик Эмла (АстраЗенека, Швеция) в форме крема, содержащий 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина [6, 7, 11, 12]. Крем наносился на верхне-наружную поверхность бедра новорождённого на место предполагаемой инъекции в дозе 0,5–0,8 г, отмеряемой при помощи шкалы однократового шприца. Согласно методике применения, сверху крема накладывалась окклюзионная ареактогенная плёнка [11–14]. Время аппликации крема составляло в среднем 50–60 мин [3, 13, 15]. Реакций и побочных эффектов при применении крема не отмечено [3, 10, 16, 17]. Перед инъек-

Таблица. Способы оценки степени боли у детей раннего возраста при вакцинации

Поведенческие ре		Физиологические реакции
Крик	• Интенсивность • Продолжительность • Громкость • Вокализация • Характер	Частота сердцебиений
Выражение лица, цвет:	• Изгиб бровей • Движения глаз • Наморщивание носа • Вытягивание губ • Движения языка	Интенсивность дыхания
Положение головы, рук, ног, туловища, па		Изменения местного кровотока
Выраженность двигательной активности		
Потливость		
Мышечный тонус		

цией остатки препарата удалялись ватным тампоном, после чего производилась антисептическая обработка. Изучение анальгезирующего эффекта крема показало, что начало и продолжительность действия препарата связано с [2, 5–7, 17]:

- толщиной кожного покрова в месте приложения;
- характеристиками эпидермиса и дермы;
- степенью васкуляризации кожи;
- скоростью местного кровотока;
- длительности накожной аппликации препарата.

Данные параметры определяют степень поглощения препарата тканями. Длительность анальгезирующего эффекта зависит от скорости перераспределения препарата в большой круг кровообращения [11–13, 18].

В данной статье мы приводим результаты исследования, проведённого на базе центра семейной вакцинопрофилактики Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей РАМН в группе здоровых детей (N=52), получивших вакцинацию против гепатита В (V₂) (вторая вакцинация согласно календарю вакцинопрофилактики РФ). Первая вакцинация у всех детей была проведена в роддоме. Возраст детей составил 45±15 суток. Вакцинация проводилась препаратом Энджерикс В (ГлаксаСмитКляйн, Бельгия). После стандартного медицинского осмотра и при отсутствии противопоказаний к

вакцинации, дети были разделены случайным образом на две подгруппы. В подгруппе А (n=30) была проведена премедикация кремом Эмла, согласно вышеописанной методике. В подгруппе В (n=12) вакцинация проводилась без предварительной подготовки. Всем детям вакцинация проводилась в состоянии эмоционального комфорта: на руках у матери, по возможности во время кормления грудью или из бутылочки. Согласно методике вакцинации, препарат вводился в верхне-наружную поверхность бедра в дозе 0,5 мл шприцами Луер с иглой 0,4×12 мм. В исследовании оценивались физиологические реакции младенца, производились измерения частоты сердечных сокращений и частоты дыхания при помощи монитора.

Измерения физиологических реакций проводились с использованием адаптированной к данному исследованию «Неонатальной шкалы боли» (НШБ) для регистрации острой боли (от иглы) и индуцированного болью «дистресса», а также техники наблюдения за лицом. Эта оценка составляет основу «Неонатальной лицевой кодирующей системы» (НЛКС), разработанной Grunau и Craig для измерения острой боли у новорождённых [5, 17, 18]. Помимо этого, в данной возрастной группе о степени боли можно было судить на основании изменений физиологических параметров, таких как ускоренное сердцебиение и повышенное

Рис. 3. Динамика пульса у детей раннего возраста в ответ на болевое воздействие

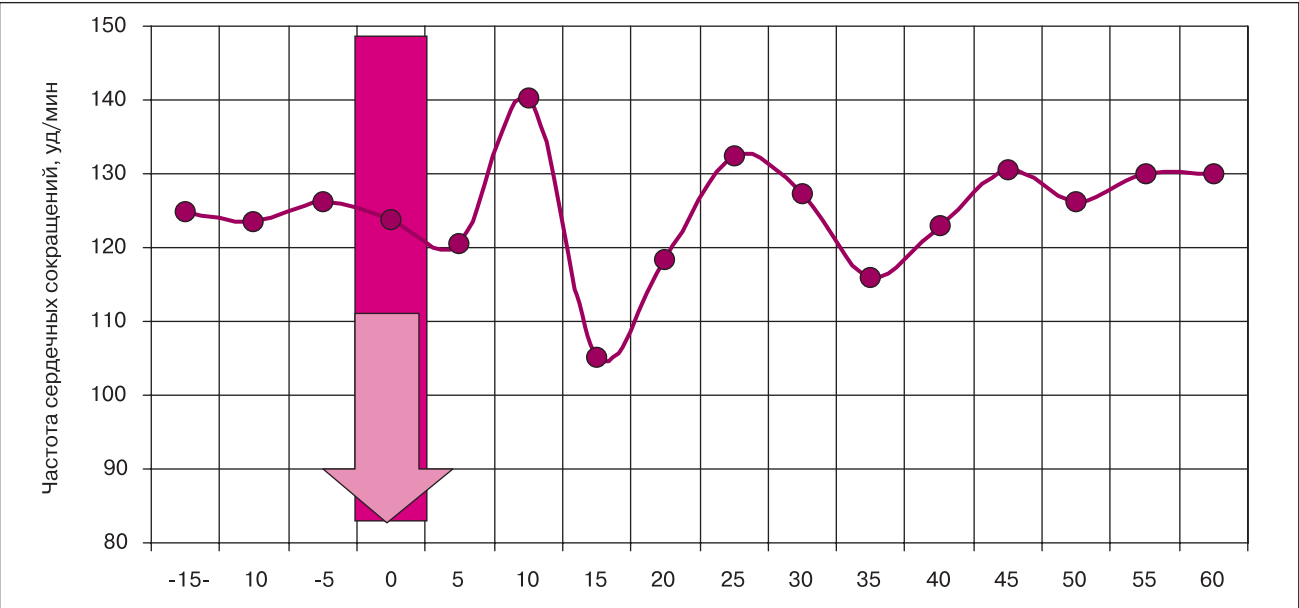
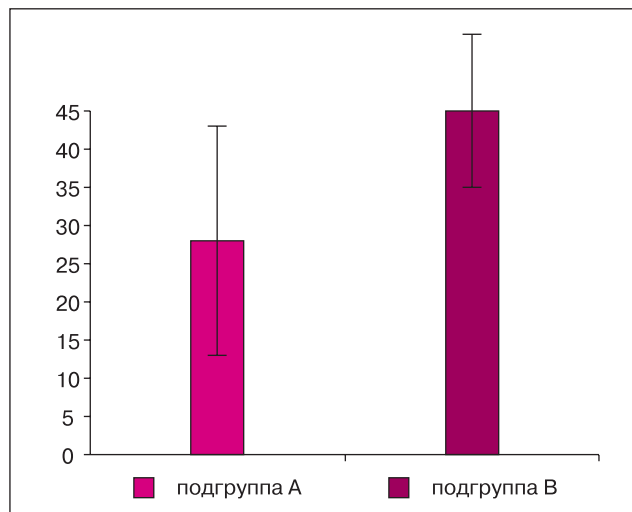


Рис. 4. Сравнение болевых проявлений в подгруппах



артериальное давление, замедленное дыхание, потливость ладоней и повышение уровня катехоламинов [2, 4, 6, 7, 10, 19].

Следует отметить, что для выполнения физиологических измерений, используется сложная аппаратура, к которой прибегают обычно в тех случаях, когда ребёнок уже подключён к ней (при нахождении младенца в отделении интенсивной терапии). Однако, оптимальное измерение боли в этой возрастной группе возможно и при использовании комбинации поведенческих и физиологических измерений [2, 6, 9].

Примером подобного комбинированного метода является «Шкала комфорта», с помощью которой регистрируют интенсивность 8 реакций, таких, как состояние готовности, спокойствие/возбуждение, движения тела, напряжение мышц (лица), артериальное давление, дыхание и сердцебиение [6, 8, 9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаятин В.М. Механизмы ноцицепции и антиноцицептивная система ромбовидного мозга // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 9. — С. 26–33.
2. Craig K.D, Whitfield LF, Grunau RVE, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological medices. // Pain. — 1993. — V. 52. — P. 287–299
3. Crunau R.V.E, Craig K.D. Pain expression in neonates: facial action and cry // Pain. — 1987. — V. 23. — P. 395–410
4. Башкатова В.Г., Вицкова Г.Ю., Наркевич В.Б. и др. // Нейрохимия. — 1996. — Т. 13, № 2. — С. 110–115.
5. Крыжановский Г.Н. Детерминальные структуры в патологии нервной системы. — М., 1980. — С. 360.
6. Степанов А.А. Боль и другие симптомы стрессовых состояний у новорождённых с перинатальной патологией ЦНС: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 216 с.
7. Цибуляк В.Н., Цибуляк Г.Н. Травма, боль, анестезия. — М.: 1994. — С. 7–11
8. Яцык Г.В. Руководство по неонатологии. — М., 1998. — С.400
9. Калужный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности с М., 1984. — С. 215.
10. Crunau R.V.E, Johnston C.C. Craig K.D. Neonatal facial and cry responses to invasive and noninvasive procedures //Pain. — 1990. — V. 42. — P. 295–305.
11. Andreasson S., Ljung B., Bnsman M. Evaluation of the Safety of EMLA Cream 5% on Intact Skin aft Full-term Neonates. Helsinki,

В данной работе мы учитывали следующие параметры, получившие для статистической обработки балльное выражение (табл.)

У всех наблюдаемых нами детей отмечалось учащение пульса в момент укола, причём в подгруппе сравнения учащение было более выражено, отмечен также эффект «рикошета» — урежение пульса после его первоначального учащения, что связано с ответной сосудистой реакцией и влиянием вегетативной НС (рис. 3). Это явление может быть связано с эффектом последствия веществ, выделяющихся при боли: тканевых (серотонин, гистамин, ацетилхолин) и плазменных (брадикинин, каллидин), субстанции Р, выделяющейся из нервных окончаний, кроме того возможен запуск каскада сложных физико-химических реакций, приводящих к воздействию на эндотелиальные клетки сосудов ацетилхолина, брадикинина и т.п. в виде сокращения сосудов, что объясняет изменение гемодинамических параметров ребёнка в ответ на боль (Oehme P. et al., 1984; Yaksh T., Hammond D., 1982; Cervero F., 1985). Изменяется ответная концентрация гормонов напряжения — катехоламина, глюкагона, инсулина, β эндорфина (Meyer A. et al., 1989).

При данном способе оценки болевой реакции ребёнка, вне всяких сомнений не лишённой субъективизма, максимальная сумма баллов по всем контролируемым параметрам соответствовала выраженной боли при инъекции (max 55). В подгруппе В средняя балльная оценка находилась в диапазоне 45 ± 10 , в то время как в подгруппе А — 28 ± 15 (рис. 4).

Таким образом, можно заключить о несомненном обезболивающем эффекте крема Эмла при проведении вакцинации. Использование местного анестетика перед инъекцией позволяет уменьшить неблагоприятное воздействие боли на организм ребёнка и уменьшить психотравмирующий эффект при болезненных манипуляциях как ребёнка так и его родителей. Однако начатое исследование, несомненно, требует продолжения.

Finland: Fourth International Symposium on Pediatrics // Pain. — 1997. — Abstract 60.

12. Coumer E, Hanache A., Karoubi P. et al. Problems cutanes application d'EMLA chez des prematures //Arch. Pediatric. — 1997. — V. 3. — P. 239–290.

13. Arendt-Nielsen L., Bjerring P. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA-cream // Med. — 1989. — V. 64. — P. 173–177

14. Coumer E, Karoubi P, Hanache A., et al. Utilisation de la creme EMLA chez le nouveau-ne de terme et premature. Etude d'efficacite et de tolerance //Arch. Pediatr. — 1995. — V. 2. — P. 1041–1046

15. Coumer E., Karoubi P., Hanache A., Merbouche S., Mouchnino G., Lerailliez J. Use of EMLA creams in a department or neonatology // Pain. — 1996. — V. 68. — 431–434.

16. . De Waard-Van Der Spek, Bernsen J.C. et al. EMLA cream as a local anaesthetic in MMR vaccination // IJCP. — 1998. — V. 52. — P. 136.

17. Enad D, Salvador A, Safety mixture of local anesthesie (EMLA) for lumbar puncture (LP). //Pediatr. Res. — 1995. — V. 37: Suppl: 205A. — abstr.

18. Coumer E., Hanache A, Karoubi P. et al. Using: of EMLA cream in 500 Neonates. Glasgow, Scotland: XV th European Congress of Perinatal Medicine. — 1996. — Abstract.

19. Бадалян Л.О. Детская неврология. — М.: Медицина, 1984. — С. 306–329.

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Медикаментозная терапия и профилактика гриппа

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА. ПРИВЕДЕНА СОВРЕМЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОСНОВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ (ИНТЕРФЕРОНОВ, ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, РИМАНТАДИНА И ДР.) И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ. ПОДРОБНО ОПИСАНА ТАКТИКА КУПИРОВАНИЯ ЛИХОРАДКИ ПРИ ГРИППЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРИПП, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА, ДЕТИ.

Грипп так же стар, как и человечество, о его проявлениях было известно ещё Гиппократу, о нём знают все грамотные люди. Тем не менее, распространение этой тяжёлой инфекции во многом связано с поведенческими факторами. Грипп – инфекция, которую можно контролировать средствами иммунопрофилактики, однако, несмотря на большой выбор гриппозных вакцин и их в целом невысокую стоимость, охват прививками представляется явно недостаточным. Более того, возникновение в подавляющем большинстве лёгких реакций на прививку, как это наблюдали в конце 2006 г. при массовой вакцинации школьников в ряде регионов, нередко служит поводом к снижению охвата прививками.

Другой поведенческий фактор – несоблюдение изоляции больного, появление которого в местах скопления людей (в квартире, школе, общественном транспорте, цехе или магазине) практически гарантирует заболевание большинства восприимчивых контактных лиц. Ношение масок, широко практикуемое в странах Востока, крайне непопулярно в России.

При ежегодных эпидемиях гриппа заболевание переносят приблизительно 10% населения; пандемии, вызываемые новым штаммом вируса, охватывают почти всех. От эпидемий взрослое население страдает в меньшей степени, поскольку уже неоднократно встречалось с вирусами; наиболее восприимчивы к гриппу дети, начиная со второго полугодия жизни; в первом полугодии дети защищены материнскими антителами. Восприимчивость повышается и в возрасте после 60 лет: пожилые люди утрачивают накопленные за свою жизнь антитела к вирусам гриппа разной антигенной структуры. Часто болеют гриппом лица с широким кругом профессиональных контактов – медицинские работники, работники транспорта, торговли, педагоги.

Грипп обостряет многие хронические болезни, поэтому во время эпидемий увеличивается показатель смертности населения («избыточная смертность»), особенно среди детей раннего возраста, лиц старше 65 лет и с хроническими заболеваниями. В развитых странах ежегодно от гриппа и его осложнений погибает 30 000–40 000 человек, во время пандемий (1918, 1957 и 1968 гг.) смертность возрастала многократно. Исследования в Англии (эпидемия 1989–1990 гг.) показали, что вакцинация снижает смертность от гриппа на 41% [1].

Среди групп населения, играющих ведущую роль в распространении инфекции, первое место занимают дети школьного возраста. Крупные вспышки гриппа в школах обусловлены как большой долей восприимчивых лиц, так и массовостью контактов. Именно школьники являются источником распространения гриппа среди населения, именно поэтому Национальная программа на 2006–2007 гг. предусматривает их первоочередную вакцинацию. На втором месте стоят работники обслуживающих население профессий.

Грипп особенно опасен и обуславливает необходимость вакцинальной и/или медикаментозной защиты при следующих состояниях:

- хронические болезни органов дыхания: хронический бронхит, эмфизема, хроническая пневмония, бронхоэктазы, бронхолёгочная дисплазия, муковисцидоз, бронхиальная астма (особенно у лиц, получающих длительную терапию системными глюкокортикоидами);
- болезни и пороки развития центральной нервной системы;
- сердечные аритмии, врождённые и приобретённые пороки сердца;
- хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность;
- болезни обмена веществ, особенно сахарный диабет;
- болезни крови и кроветворных органов, гемоглобинупатии;
- иммунодефицитные состояния, лекарственная иммуносупрессия, реципиенты трансплантатов.

Существует множество лекарственных средств, используемых для профилактики и лечения гриппа, однако доказанной эффективностью обладают лишь немногие из них. К сожалению, такие приятные методы, как употребление фруктов, чеснока и лука, посещение русской или финской бани, заболевание гриппом не предотвращает, хотя баня, как и другие методы закаливания, способна смягчить заболевание благодаря снижению эффективной дозы инфекта, проникающего за пределы барьеров слизистой оболочки верхних дыхательных путей. **Эффективность большинства рекламируемых лекарственных средств для профилактики гриппа неоправданно оптимистична: часть рекламируемых препаратов тщательно не исследовали, а в отношении некоторых, например, препаратов эхинацеи, высоких доз аскорбиновой кислоты, положительных результатов получено не было.** Тем не менее, многие из этих средств широко используются населением либо в силу привлекательных названий [например, «Антигриппин» (парацетамол + хлорфенамин + аскорбиновая кислота)], либо из-за благоприятного индивидуального действия на того или иного человека.

Ранее при простудных заболеваниях широко использовали горчичники, банки, жгучие пластыри и растирания. Их действие основывается на расширении кожных сосудов, что усиливает контакт крови с расположенными в коже клетками Лангерганса, играющими важную роль в связывании вирусных антигенов. У детей эти методы применять не следует из-за их болезненности, опасности ожогов и способности вызывать аллергию. Их с успехом заменяют ванны с температурой 39 °С, а у больного гриппом с высокой лихорадкой в дополнительном расширении кожных сосудов необходимости нет.

Ниже представлены только те лекарственные средства, применение которых было тщательно апробировано.

ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Жаропонижающие средства, не влияя на причину лихорадки и не сокращая общей её продолжительности [2,3], существенно облегчают состояние больного гриппом и снижают, особенно у маленьких детей, потребление кислорода, потерю жидкости, дополнительную нагрузку на сердце и лёгкие, а также риск развития отёка мозга. Действие многих патентованных противогриппозных средств связано именно с входящими в их состав жаропонижающими препаратами. Следует, однако, учитывать, что жаропонижающие средства угнетают противоинфекционную защиту, в частности, синтез интерферонов и фактора некроза опухолей [4], снижают бактерицидность полинуклеарных лейкоцитов, синтез белков острой фазы воспаления. Поэтому не следует стремиться к нормализации температуры тела – её снижения на 1–1,5 °C обычно вполне достаточно для улучшения состояния больного.

Выбор жаропонижающих препаратов [5] основывается не на силе их эффекта (он зависит от дозы), а на безопасности, тем более что «сильные» средства нередко вызывают стойкую гипотермию (34,5–35,5 °C).

♦ Парацетамол – препарат первого выбора, его разовая доза составляет 15 мг/кг, суточная – 60 мг/кг. Действие при приёме в растворе начинается через 30 мин и длится 3–5 ч, в ректальных свечах – через 2–3 ч, но длится дольше. Парацетамол, в отличие от нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), не вызывает раздражения слизистой оболочки желудка.

♦ Ибупрофен – препарат из группы НПВС, относится к жаропонижающим средствам второго выбора. Разовая доза составляет 5–7 мг/кг, суточная – 20–40 мг/кг. Препарат рекомендуют применять при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и болевыми реакциями, поэтому его назначение при гриппе вполне оправдано. Жаропонижающим эффектом обладает обтирание водой комнатной температуры [6], оно особенно показано чрезмерно укутанным детям.

Ряд препаратов в качестве жаропонижающих у детей применять не следует. Из списка жаропонижающих, применяемых у детей, исключены амидопирин, антипирин, фенацетин.

Ацетилсалициловая кислота, а также препараты, содержащие салициламид (например, Цефекон Н и Цефекон М) при гриппе могут привести к развитию синдрома Рея – тяжёлого поражения печени и ЦНС.

Метамизол натрия (Анальгин) в качестве безрецептурного жаропонижающего не используют из-за риска агранулоцитоза (1:1700) и коллаптоидного состояния; его используют только в неотложных ситуациях (50% раствор по 0,1 мл/год жизни внутримышечно).

В педиатрической практике не следует применять нимесулид (Найз, Нимулид и др.). Применение данного ингибитора ЦОГ2 как жаропонижающего средства у детей запрещено практически во всех странах мира из-за гепатотоксичности и возможных летальных исходов [7].

Тактика ведения больного гриппом с лихорадкой. Ребёнка следует обильно поить, раскрыть, обтереть водой комнатной температуры; жаропонижающие средства дают при температуре тела выше 39–39,5 °C или при ознобе. Следует избегать курсового приёма жаропонижающих средств, повторную дозу следует вводить только после нового подъёма температуры тела. Это особенно важно, если больному гриппом в связи с подозрением на бактериальную инфекцию назначен антибиотик; злоупотребление жаропонижающими может затруднить оценку эффекта антибиотика. При злокачественной лихорадке, сопровождающейся нарушением микроциркуляции, следует сочетать жаропонижающие средства с энергичным растиранием кожи, в тя-

жёлых случаях – с внутривенным введением улучшающих реологию крови растворов.

ХИМИОТЕРАПИЯ ГРИППА

Для лечения гриппа используют несколько групп препаратов. У детей, прежде всего, рекомендуют применять менее токсичные средства – интерфероны. Применявшийся ранее интерферон лейкоцитарный человеческий (1000 ед/мл) в настоящее время уступает место рекомбинантным интерферону альфа-2 (Гриппферон) и интерферону альфа-2b (Альфарон) в виде капель в нос (10 000 ед/мл) и в аэрозолях. Новорождённым и детям до 1 года данные препараты назначают по 1 капле 5 раз в день, 1–3 лет – по 2 капли 3–4 раза, 3–14 лет – по 2 капли 4–5 раз в день 5 дней.

Интерферон гамма (Ингарон) применяют у детей старше 7 лет по 2 капли 3–5 раз в день 5–7 дней (100 000 МЕ во флаконе растворить в 5 мл воды, вводят за 30 мин до еды после туалета полости носа).

Доказана эффективность использования интерферон альфа-2 в форме ректальных свечей (Виферон) 2 раза в день в течение 5 дней [8]. Сходным эффектом обладает Арбидол, который назначают перорально: детям 2–6 лет – по 0,05 г, 6–12 лет – по 0,1 г, старше 12 лет – по 0,2 г 4 раза день 3–5 дней.

Эффективность Анаферона, о которой сообщалось в ряде исследований, при более тщательной проверке не подтвердилась: препарат не снижал температуру тела и не оказывал существенного влияния на другие проявления респираторной инфекции [8].

У детей старше 7 лет можно применять тилорон (Амиксин) перорально по 60 мг сут на 1-, 2-, 4- и 6-й дни лечения.

Для лечения гриппа у взрослых и детей старше 1 года также применяют римантадин (таблетки по 50 мг, 2% сироп для детей Альгирем). Вирусы гриппа быстро приобретают устойчивость к этому препарату, поэтому важно учитывать данные о чувствительности вируса, вызвавшего текущую эпидемию. Дозы римантадина при пероральном приёме (лучше в сочетании с дротаверином): детям 3–7 лет – по 1,5 мг/кг в сут, 7–10 лет – по 50 мг 2 раза в день, старше 10 лет – по 50 мг 3 раза в день; в форме Альгирема: детям 1–3 лет – 10 мл, 3–7 лет – 15 мл в 1-й день 3 раза, во 2–3-й дни – 2 раза, в 4-й день – 1 раз в день (римантадина не более 5 мг/кг в сут).

Последним поколением противовирусных препаратов лечения гриппа являются ингибиторы нейраминидазы. В России зарегистрирован препарат этой группы Тамифлю (осельтамивир).

Ингибитор нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю) принимают перорально не позже 48 ч от начала болезни; препарат уменьшает продолжительность лихорадочного периода на 1–2 сут. Осельтамивир эффективен (в плане быстроты снижения температуры тела и элиминации вируса) при гриппе А и В [9]. Препарат назначают перорально в дозе 4 мг/кг в сут в 2 приёма, у детей старше 12 лет и взрослых – по 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней; в России он разрешён для лечения гриппа А и В у всех детей старше 1 года [10].

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Упомянутые выше препараты для лечения гриппа также применяют для его профилактики у лиц, не успевших своевременно получить прививку (особенно из групп риска); их назначают в период эпидемии, а также в течение 5–7 дней после контакта с больным гриппом.

Рекомбинантные интерфероны альфа-2 и альфа-2b вводят интраназально по 1–3 капли (см. выше) 2 раза в день

в течение 5–7 дней после контакта с больным гриппом, или в той же возрастной дозе утром каждые 1–2 дня при сезонном повышении заболеваемости. По аналогичной схеме назначают и интерферон альфа-2 в форме ректальных свечей.

Интерферон гамма детям старше 7 лет и взрослым назначают по 2 капли интраназально при контакте с больным гриппом (однократно). При сезонном повышении заболеваемости препарат вводят по 2–3 капли за 30 мин до еды после туалета полости носа 1 раз через день 10 дней (повторный курс при необходимости через 2 нед).

Римантадин (Альгирем) с профилактической целью назна-

чают детям старше 1 года в возрастной дозе 1 раз в день в течение 10–15 дней. По аналогичной схеме применяют Арбидол.

Профилактический эффект осельтамивира хорошо выражен при его назначении в течение не более 48 ч после контакта с больным гриппом; препарат также активен против вируса H5N1 (птичий грипп). Профилактическая доза для детей составляет 1–2 мг/кг в сут, для взрослых – 75–150 мг/сут в течение 7 дней после контакта или до 6 нед во время эпидемии гриппа. В Великобритании осельтамивир рекомендован в качестве профилактического средства только для подростков старше 13 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahmed A.E., Nicholson K.G., Nguyen-Van-Tam J.S. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989–90 epidemic // *Lancet*. — 1995. — V. 346 (8975). — P. 591–595.
2. Doran T.F., DeAngelis C., Baumgardner R.A. et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? // *J. Pediatr*. — 1989. — V. 114. — P. 1045.
3. Романенко А.И. Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей. — Автореф. дисс.... к.м.н., 1988.
4. Lorin M.I. The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia. — Wiley, New York, 1982.
5. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребёнка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — М., 2002.
6. Steele R.W., Tanaka P.T., Lara R.P., Bass J.W. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever // *J. Pediatr*. — 1970. — V. 77. — P. 824.
7. Kunal Saha Use of nimesulide in Indian children must be stopped // *BMJ* — 2003. — V. 326. — P. 713.
8. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // *Дет. инфекции*. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 56–60.
9. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons // *Clin. Infect. Dis*. — 2006. — V. 43, № 4. — P. 439–444.
10. Oseltamivir: cutaneous and neurological adverse effects in children // *Prescrire Int*. — 2006. — V. 15, № 85. — P. 182–183.

О ПРИМЕНЕНИИ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Известно, что лечение осельтамивиром (Тамифлю) гриппа у взрослых имеет высокую эффективность. В то же время для выяснения эффективности и безопасности этого вида лечения у детей так же были выполнены серьёзные исследования, в основном они касаются подростков старше 12 лет жизни. Однако, наши американские и канадские коллеги провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование и у детей от года до 12 лет. У всех пациентов были симптомы гриппа, тяжёлое состояние, температура более 38 °С, кашель или ринит. Всем им терапия осельтамивиром в дозе 2 мг/кг (максимально 100 мг) или плацебо дважды в день была начата в первые 48 ч болезни и продолжена в течение 5 дней. Эффективной терапия считалась в том случае, если болезнь быстро шла на спад – кашель исчезал, или становился лёгким, одышка тоже, температура тела становилась нормальной, восстанавливалась повседневная активность.

Результаты

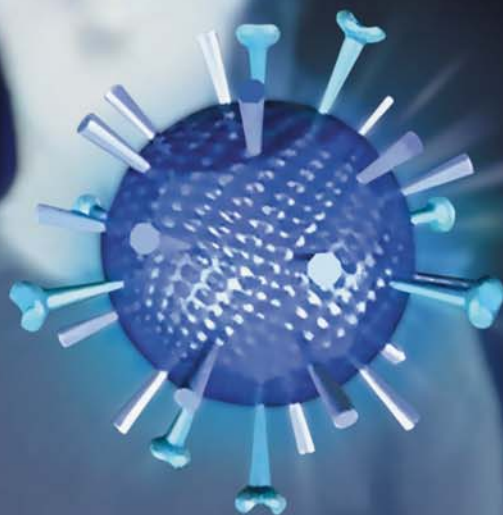
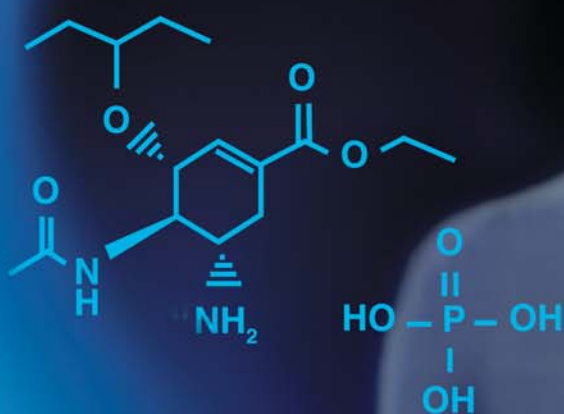
Из 695 отобранных в исследование детей 452 (65 %) имели подтверждённый диагноз гриппа, из них 217 па-

циентов получали осельтамивир, 235 – плацебо. Среди больных гриппом детей средняя продолжительность болезни была 36 ч в группе получающей ингибитор нейраминидазы, и 101 ч в группе плацебо (95%, $p < 0,0001$). Препарат также уменьшал кашель, симптомы ринита и длительность лихорадки. Вновь диагностированный острый средний отит достоверно чаще встречался в группе, получающей плацебо, чем у тех, кто лечился Тамифлю (21 и 12 % соответственно). Частота выписки врачами антибиотиков по поводу присоединившейся бактериальной инфекции была достоверно меньше в группе тех, кто получал Тамифлю (68 по сравнению с 97 пациентами из группы плацебо, $p = 0,03$). Терапия осельтамивиром хорошо переносилась. Досрочно окончание терапии было отмечено в 1,8 % при применении осельтамивира, 1,1% – при лечении плацебо. При этом осельтамивир не вызывал специфического гуморального ответа.

Выводы

Пероральное применение осельтамивира является высоко эффективным и хорошо переносимым детьми лечением, если начинать в период до 48 ч от начала болезни.

*Единственный в мире ингибитор
нейраминидазы для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Высокоэффективное лечение гриппа при приеме в первые двое суток
- Рекомендован Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - сокращает длительность заболевания
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
- Надежный препарат для профилактики гриппа у детей и взрослых

Тамифлю
осельтамивир



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Представительство в России
Россия, 125455 Москва
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс.: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

А.К. Геворкян, М.Г. Галицкая, В.В. Ботвиньева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики коклюшной инфекции

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО РАСПРОСТРАНЁННОСТИ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ И НОВЫМ ПОДХОДАМ К ЕЁ ПРОФИЛАКТИКЕ. ПРИВЕДЕНЫ ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ И ПРАВИЛ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОКЛЮША.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОКЛЮШ, ДЕТИ, РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ВАКЦИНАЦИЯ, ПРОФИЛАКТИКА.

Введение массовых прививок против коклюша в СССР в 60-х годах XX века позволило снизить заболеваемость данной инфекцией в 25 раз за первое десятилетие реализации программы (16,9 на 100 000 населения в 1970 г. по сравнению с 428 на 100 000 населения в 1959 г.) [1]. И, прежде всего, снижение заболеваемости коклюшем произошло среди детей младшего возраста. В период с 1973 по 1983 гг. регистрировалось до 20 000 случаев коклюша ежегодно.

Главным итогом первых двух десятилетий массовой вакцинопрофилактики коклюша явилось драматическое снижение (в тысячи раз) летальности от данной инфекции.

Отказ от прививок АКДС, инициированный средствами массовой информации в середине 1990-х годов, привёл к росту заболеваемости коклюшем.

Десятилетие 1995–2004 гг. характеризовалось тенденцией к снижению заболеваемости, менее выраженной периодичностью инфекции [1]. Доступная информация о январе – сентябре 2006 г. говорит о том, что заболеваемость составила всего 3,42 на 100 000 населения, хотя среди детей до 14 лет она была достоверно выше – 20,52 на 100 000. Вместе с тем, данные показатели возросли в 1,7–1,8 раза по сравнению с аналогичным периодом 2005 г. При этом, данные официальной статистики не отражают всей картины. Гиподиагностика коклюша в настоящее время обусловлена следующими факторами [1, 2]:

- наличием стёртых и атипичных форм инфекции;
- широким использованием антибактериальных средств на догоспитальном этапе;
- низкой чувствительностью основного лабораторного метода верификации диагноза (бактериологического исследования);
- низкой настроженностью врачей первичного звена в отношении данного инфекционного заболевания;
- ограниченным периодом времени защиты против коклюша после завершённой первичной серии прививок на первом году жизни и однократной ревакцинации в 18 мес жизни.

В последние годы наиболее активно в эпидемический процесс вовлекались дети 7–14 лет. Например, в 2003 г. из 12 523 случаев коклюша 57% случаев зарегистрировано в данной возрастной группе. По-прежнему продолжают регистрироваться очаги с вторичными случаями заболевания. При этом около 75% очагов выявлено в общеобразовательных школах. Аналогичная тенденция регистрировалась и за рубежом. Например, в США увеличение числа случаев коклюша происходило преимущественно за счёт подростков 10–19 лет: в этой группе рост числа случаев коклюша превысил 100%. В Канаде в 2000 г. доля лиц старше 10 лет среди заболевших коклюшем составило более 72%.

Суммарные данные по 9 европейским странам показали, что наибольший рост заболеваемости коклюшем регистрировался в возрастной группе старше 14 лет.

Анализ клинической диагностики в соматических стационарах показал, что в отдельных городах Российской Федерации удельный вес больных коклюшем достигал 19–45% и более.

По данным зарубежных исследований, заболевания, которые сопровождаются затяжным кашлем, на 12–30% обусловлены коклюшем, а ежегодный показатель свежей коклюшной инфекции у подростков и молодых взрослых, по данным массового обследования, составляет 4–16%.

Специальное исследование было проведено в России для уточнения роли коклюша в возникновении длительного кашля у детей [2]. В этой группе частота выявления данной инфекции в различных городах России составила от 20 до 85%. Результат 85% следует рассматривать как вспышку инфекции, тогда как цифры 20–25% можно считать вполне коррелирующими с международными данными.

Безусловно, длительный кашель у ребёнка, подростка или взрослого не позволяет установить диагноз «коклюш», но данную категорию пациентов необходимо тщательно обследовать эпидемиологически и лабораторно. Врач должен быть насторожен в отношении данной патологии.

Определённый рост заболеваемости коклюшем по сравнению с предыдущим десятилетием зарегистрирован также и в других странах. Таким образом, положение в Российской Федерации не является уникальным и находится в русле общемировой тенденции.

Для объяснения роста заболеваемости коклюшем в последнее десятилетие рассматривалась возможная роль антигенного дрейфа *Bordetella pertussis*, что является адаптационным механизмом микроорганизма в эпоху массовой вакцинопрофилактики. В настоящее время не представляется возможным полностью исключить гипотезу о том, что изменения протективных антигенов у новых штаммов столь существенны, что вакцины, построенные на основе старых штаммов, оказываются недостаточно эффективными. Необходим постоянный мониторинг циркулирующих штаммов и периодическое обновление производственных штаммов возбудителя с актуальным набором антигенов.

Несколько слов о прививках против коклюшной инфекции. При анализе своевременности охвата прививками АКДС детей в Российской Федерации средний показатель составил 96,7%. Ревакцинацией к 2 годам жизни охвачено 96,1% детей. Вместе с тем, если проанализировать охват вакцинацией более старших детей, то становится понятным, что существуют определённые различия между возрастными группами. Так, с возрастом сокращается доля полностью привитых в соответствии с календарем профилактических прививок, а

также возрастает доля привитых не полностью или с нарушением календарных интервалов. Часто дети старших возрастных групп не получили ревакцинирующей дозы АКДС-вакцины на втором году жизни. При выяснении причин становится понятным, что среди причин отказа от вакцинации у детей в возрасте 10–17 лет (тех, кто прививался в 1990–1995 гг.) наиболее часто указываются неврологические заболевания. Впоследствии, когда список противопоказаний был существенно сокращён, и стабильные неврологические заболевания перестали рассматриваться в качестве противопоказания против введения АКДС, на первое место вышли отказы из-за негативного отношения к прививкам родителей. Так, данная причина наиболее часто регистрировалась среди детей в возрасте 2–4 и 5–9 лет. Около 25% детей получили прививки АДС-анатоксином, то есть препаратом, не содержащим коклюшный компонент. Возможное совершенствование современных схем и правил вакцинации против коклюша сводится к следующим направлениям:

- введение дополнительной ревакцинирующей дозы (с целью защиты школьников от заболевания коклюшем, снижения уровня циркуляции *B. pertussis* в популяции и защиты детей первого полугодия жизни, для которых источником заражения нередко являются дети школьного возраста целесообразно назначение второй ревакцинирующей дозы в 4–6 лет);
- ревакцинация старших возрастных групп. Несколько стран ввели третью ревакцинирующую дозу вакцины против коклюша в возрастной группе 9–18 лет.

Очевидно, что введение дополнительных ревакцинирующих доз вакцины против коклюша возможно при использовании нового класса АКДС-вакцин – бесклеточных (ацеллюлярных) АКДС-препаратов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована единственная ацеллюлярная АКДС-вакцина – Инфанрикс (ГлаксоСмит Кляйн, Бельгия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Костинов М.П., Намазова Л.С., Федоров А.М. Эпидемиологические аспекты коклюша в Российской Федерации. Особенности вакцинопрофилактики в современных условиях. — М. 2005. — 38 с.

2. Намазова Л.С., Геворкян А.К., Галеева Е.А. Является ли коклюш проблемой для российской педиатрии и можем ли мы его победить? // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3, № 4. — С. 6–9.

Если бы ребенок мог выбирать – он выбрал бы Инфанрикс

- Для массовой вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок²
- Отличный профиль безопасности: доказано в мире, подтверждено в России^{1,2,3}
- Внутримышечно, 0,5 мл, в шприц-дозе в 3, 4, 5, 6, 18 месяцев жизни⁴

ИНСТРУКЦИЯ

по применению вакцины ИНФАНРИКС® (вакцина дифтерийно-столбнячная трехкомпонентная бесклеточная коклюшная адсорбированная жидкая) (в сокращении)

Регистрационный номер: П № 016083/01

Инфанрикс® соответствует требованиям ВОЗ в отношении происхождения субстанции биологического происхождения и вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша.

Назначение

• Первичная вакцинация против дифтерии, столбняка и коклюша детей с 3 мес.

• Ревакцинация детей, которые ранее были иммунизированы тремя дозами бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной или целлюлозно-дифтерийно-столбнячной вакцины.

Противопоказания

• Известная гиперчувствительность к любому компоненту настоящей вакцины, а также в случае, если у пациента возникли симптомы гиперчувствительности после предыдущего введения Инфанрикса®.

• Сильная реакция (температура выше 40 °С, гиперемия или отек более 8 см в диаметре) или осложнение (коллапс или шокоподобное состояние, развившиеся в течение 48 ч после введения вакцины; непрерывный плач, длившийся 3 ч и более, возникший в течение 48 ч после введения вакцины; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием, возникшие в течение 3 суток после вакцинации) на предыдущее введение вакцины Инфанрикс®.

• Энцефалопатия, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент. В этом случае курс вакцинации следует продолжать дифтерийно-столбнячной вакциной.

Способ применения и дозы

Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Курс первичной вакцинации состоит из 3 доз вакцины, вводимых согласно Национальному календарю профилактических прививок России в 3, 4, 5 и 6 мес. жизни; ревакцинацию проводят в 18 мес.

Побочные реакции

Приведенные данные свидетельствуют, что вакцина Инфанрикс® обладает более низкой реактогенностью по сравнению с целлюлозными коклюшно-дифтерийно-столбнячными вакцинами.

При назначении Инфанрикса® очень редко регистрировались аллергические реакции, включая анафилактические.

Особые указания

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к вакцинации.

Форма выпуска

По 0,5 мл (1 доза) в шприце нейтрального стекла типа I (ЕФ) вместимостью 1 мл с 2 иглами. Носик шприца закупорен пробкой из бутадилен-каучука. По 1 шприцу с 2 иглами в блистере вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Срок годности, условия хранения и транспортировки

Срок годности – 3 года.

Препарат с истекшим сроком годности применению не подлежит.

Хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Производитель

Вакцина производится компанией «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.», Бельгия.

1. Bernstein et al. Pediatr Inf Dis 1993; 12, 131. 2. Greco D. et al. NEJM 1996; 3. Таточенко В.К., Намазова Л.С., Харит С.М. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии, столбняка: результаты многоцентрового исследования. журнал «Вопросы современной педиатрии», в печати. 4. Инструкция по применению вакцины Инфанрикс. Б. Препар от 21.08.2001 г., № 229
²О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям.



ГлаксоСмитКляйн

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3. Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

www.vakcinacia.ru www.gsk.com.ru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

11 января 2007 г.

№ 14

**О внесении изменений в приказ Минздрава России
от 27 июля 2001 г. № 229 «О Национальном календаре
профилактических прививок и календаре профилактических
прививок по эпидемическим показаниям» и утверждении
отчётной формы № 68 «Сведения о контингентах детей
и взрослых, дополнительно иммунизированных против
гепатита В, полиомиелита, гриппа, краснухи, и о движении
вакцин для иммунизации»**

В целях реализации статьи 9 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, № 38, ст. 4736; 2006, № 27, ст. 2879), а также совершенствования организации работы по иммунизации населения Российской Федерации в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, приказываю:

1. Внести изменения в приказ Минздрава России от 27 июля 2001 г. № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» согласно приложению № 1.
2. Утвердить:
 - 2.1. отчётную форму № 68 «Сведения о контингентах детей и взрослых, дополнительно иммунизированных против гепатита В, полиомиелита, гриппа, краснухи, и о движении вакцин для иммунизации» согласно приложению № 2*;
 - 2.2. инструкцию по заполнению отчётной формы № 68 «Сведения о контингентах детей и взрослых, дополнительно иммунизированных против гепатита В, полиомиелита, гриппа, краснухи, и о движении вакцин для иммунизации» согласно приложению № 3*.
3. Рекомендовать руководителям органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в области здравоохранения, руководителям управлений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по субъектам Российской Федерации и Федерального медико-биологического агентства обеспечить:
 - 3.1. организацию профилактических прививок среди населения в соответствии с Национальным календарём профилактических прививок, утверждённым приказом Минздрава России от 27 июля 2001 г. № 229, с изменениями, внесёнными пунктом 1 настоящего приказа;
 - 3.2. в срок до 30 января 2007 г.:
 - 3.2.1. подготовку медицинских работников по вопросам организации вакцинопрофилактики населения;
 - 3.2.2. оснащение лечебно-профилактических учреждений для проведения иммунизации населения, создать при необходимости прививочные бригады;
 - 3.2.3. надлежащих условий транспортирования и хранения вакцин в лечебно-профилактических учреждениях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.3.2.1248-03 «Условия транспортирования и хранения медицинских иммунологических препаратов»;
 - 3.3. ежемесячное представление информации о ходе проведения иммунизации и расходе вакцин в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в соответствии с формой федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» № 5, утверждённой постановлением Росстата от 18 ноября 2005 г. № 84 и отчётной формой № 68 «Сведения о контингентах детей и взрослых, дополнительно иммунизированных против гепатита В, полиомиелита, гриппа, краснухи, и о движении вакцин для иммунизации», утверждённой пунктом 2.1. настоящего приказа.
 - 3.4. ведение информационной базы данных о профилактических прививках населению.
4. Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

**Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации
М.Ю. ЗУРАБОВ**

* В настоящей публикации Приложения 2 и 3 не приводятся.

**ИЗМЕНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ВНОСЯТСЯ В ПРИКАЗ МИНЗДРАВА РОССИИ ОТ 27 ИЮЛЯ 2001 Г. № 229
«О НАЦИОНАЛЬНОМ КАЛЕНДАРЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК И КАЛЕНДАРЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ПРИВИВОК ПО ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ»**

Внести изменения в раздел «Национальный календарь профилактических прививок» приложения № 1 к приказу Минздрава России от 27 июля 2001 г. № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям», изложив его в следующей редакции:

Возраст	Наименование прививки
Дополнительная иммунизация населения против гепатита В, краснухи, полиомиелита инактивированной вакциной и гриппа	
Дети от 1 до 17 лет, взрослые от 18 до 35 лет, не болевшие и не привитые ранее	Вакцинация против вирусного гепатита В
Дети от 1 до 17 лет, девушки и женщины от 18 до 25 лет, не болевшие, не привитые ранее и привитые однократно против краснухи	Вакцинация против краснухи
Дети с первичным иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфицированные, рождённые ВИЧ-инфицированными матерями, дети, в семьях которых находятся ВИЧ-инфицированные	Вакцинация против полиомиелита инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ)
Дети с установленным диагнозом онкогематологических заболеваний и / или длительно получающие иммуносупрессивную терапию Воспитанники домов ребёнка (вне зависимости от состояния здоровья) Недоношенные дети, а также дети, нуждающиеся в госпитализации в первые три месяца жизни	
Дети, посещающие дошкольные учреждения, учащиеся 1–9 классов, взрослые, занятые на должностях отдельных профессий (медицинские работники, работники образовательных учреждений), а также старше 60 лет	Вакцинация против гриппа

ТВЕРЬ 15-17 февраля

14-я специализированная выставка МЕДИЦИНА ДЛЯ ВАС

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВОК:

- Новые технологии и разработки в области медицины;
- Современное медицинское оборудование, техника, материалы, инструменты;
- Фармакология; · Оптика; · Стоматология; · Средства гигиены и санитарии, лечебная косметика;
- Товары для здоровья, спорта и отдыха;

2-я специализированная выставка ИНДУСТРИЯ КРАСОТЫ

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВОК:

Парфюмерия и косметика; средства по уходу за кожей и волосами; ногтевая косметика и аксессуары;
оборудование для салонов красоты, SPA-центров и клиник эстетической медицины;
услуги парикмахерских, салонов красоты, центров пластической хирургии; биологически-активные добавки;
бижутерия; украшения; модные аксессуары.

**Презентации и “мастер-классы”
фирм-участниц**

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ОАО “ЭКСПО ТВЕРЬ”
Т/ф: (4822) 32-38-05, 32-15-13
E-mail: expotv@elnet.msk.ru
[Http://www.expotver.ru](http://www.expotver.ru)

**СОВЕТ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО СОБРАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КОМИТЕТ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ ПО НАУКЕ, КУЛЬТУРЕ, ОБРАЗОВАНИЮ, ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И ЭКОЛОГИИ**

**ПРОЕКТ
РЕКОМЕНДАЦИИ
парламентских слушаний
11 декабря 2006 года**

О проблемах государственного регулирования качества лекарственных средств и фармацевтических субстанций

Заслушав и обсудив вопросы государственного регулирования качества лекарственных средств и фармацевтических субстанций, а также меры, предпринимаемые Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в части обеспечения надлежащего контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации, участники парламентских слушаний отмечают, что проблемы поступления в обращение некачественной и фальсифицированной фармацевтической продукции и сертификации фармацевтических субстанций не решены.

Так, по данным Росздравнадзора в текущем году изъято из обращения на территории Российской Федерации 916 серий недоброкачественных лекарственных средств (в 2005 году – 969) и 130 серий фальсифицированных медикаментов (в 2005 году – 168).

Отсутствие иного действенного механизма контроля качества лекарственных средств как обязательная их сертификация ставит под сомнение переход фармацевтической отрасли на добровольное декларирование. Использование обязательной сертификации лекарственных средств без применения знаков соответствия, организации и осуществления их идентификации в розничной торговле не решает проблемы защиты потребителей от фальсифицированной фармацевтической продукции и безотлагательно требует создание федеральной информационной системы государственного учёта и контроля.

Правительством Российской Федерации не урегулирован вопрос обязательной сертификации фармацевтических субстанций и организации их ввоза на территорию страны надлежащего качества.

Действующее законодательство в сфере обращения лекарственных средств не претерпело существенных изменений в части ответственности аптечных учреждений за обнаружение и реализацию фальсифицированных и недоброкачественных лекарств, а также по вопросу об уголовной ответственности за их производство, продажу, хранение, перевозку и ввоз на территорию Российской Федерации.

По-прежнему отсутствует практика публичного обсуждения в средствах массовой информации, в том числе и на страницах специализированных изданий мер, принимаемых правоохранительными органами к физическим и юридическим лицам, чья деятельность была пресечена в отношении поступления в обращение недоброкачественной и фальсифицированной фармацевтической продукции.

Росздравнадзором недостаточно используется потенциал общественных организаций с целью более полного обеспечения контроля качества лекарственных средств на фармацевтическом рынке страны.

Учитывая изложенное, участники парламентских слушаний **рекомендуют:**

КОМИТЕТУ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ ПО НАУКЕ, КУЛЬТУРЕ, ОБРАЗОВАНИЮ, ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И ЭКОЛОГИИ

В рамках работы Экспертного совета по вопросам законодательного обеспечения охраны здоровья населения в период весенней сессии 2007 года рассмотреть вопрос о принятых мерах по выполнению настоящих рекомендаций.

ПРАВИТЕЛЬСТВУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

1. Разработать национальную политику государства в сфере обращения лекарств.
2. Ускорить направление в Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации ответа на парламентский запрос от 14 июля 2006 года № 283-СФ по вопросу обязательной сертификации фармацевтических субстанций.

3. Поддержать проект федерального закона № 140386-4 «О внесении изменений в Уголовный кодекс Российской Федерации и в статью 151 Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации» (по вопросу об уголовной ответственности за производство, продажу, хранение, перевозку и ввоз на территорию Российской Федерации фальсифицированных лекарственных средств), внесённый депутатами Государственной Думы А.С. Ивановым и П.Б. Шелищем.
4. Поручить Министерству финансов Российской Федерации обеспечить полноту финансирования деятельности Федеральной службы по надзору в части проведения государственного надзора и контроля в сфере здравоохранения и социального развития.
5. Решить вопрос продления срока действия системы обязательной сертификации лекарственных средств с 1 января 2007 года.

**МИНИСТЕРСТВУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ:**

1. При участии заинтересованных федеральных исполнительных органов государственной власти и общественных организаций разработать комплексную систему борьбы с поступлением в обращение фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств и в постоянном режиме осуществлять мониторинг эффективности принимаемых мер в этой сфере.
2. Ужесточить контроль за соблюдением лицензионных условий фармацевтическими организациями в сфере обращения лекарственных средств.
3. Внести коррективы в действующую систему контроля за изъятием из аптечной сети фальсифицированных и недоброкачественных лекарств, порядок и сроки их уничтожения, возложив на руководителей региональных подразделений персональную ответственность по данному вопросу.
4. Выработать позицию по Концепции введения индивидуальной защитной маркировки специальными идентификационными знаками лекарственных средств, закупаемых за счёт средств федерального бюджета, предложенной ФГУП «НТЦ «Атлас» ФСБ Российской Федерации».
5. Незамедлительно проинформировать Федеральную таможенную службу о выявленных случаях поступления в обращение фальсифицированных лекарственных средств.
6. Совместно с Министерством промышленности и энергетики Российской Федерации провести анализ причин выпуска предприятиями фармацевтической промышленности недоброкачественной продукции, разработать комплекс мер, направленный на обеспечение надлежащего её качества.

**МИНИСТЕРСТВУ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ГЕНЕРАЛЬНОЙ ПРОКУРАТУРЕ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ФЕДЕРАЛЬНОЙ ТАМОЖЕННОЙ СЛУЖБЕ, ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

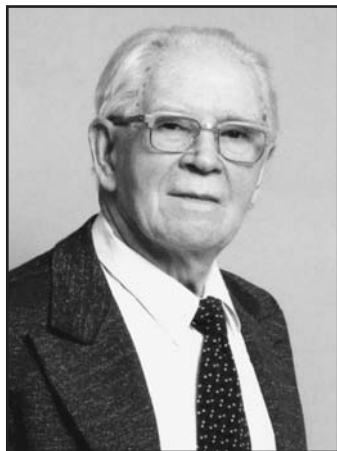
1. Повысить эффективность правоприменительной практики за изготовление и распространение недоброкачественных и фальсифицированных лекарств.
2. Шире использовать средства массовой информации по освещению мер, предпринятых с целью пресечения фактов поступления в обращение недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств, в том числе к лицам, виновным в их производстве, хранении и распространении.

**ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫМ (ПРЕДСТАВИТЕЛЬНЫМ) И ИСПОЛНИТЕЛЬНЫМ ОРГАНАМ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
ВЛАСТИ ОРГАНАМ МЕСТНОГО САМОУПРАВЛЕНИЯ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Потребовать от руководителей аптечных и лечебно-профилактических учреждений персональной ответственности за недопущение поступления в обращение недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств.

Таболин Вячеслав Александрович

(13 июня 1926 г. – 10 января 2007 г.).



10 января 2007 г. в Москве на 81-ом году жизни скоропостижно скончался выдающийся учёный, врач-педиатр, заведующий кафедрой детских болезней № 2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук Вячеслав Александрович Таболин.

Вячеслав Александрович Таболин родился 13 июня 1926 г. в г. Владимире.

В 1944 г. с отличием окончил среднюю школу и поступил в МВТУ им. Баумана, где проучился 3 года. Однако работа санитаром в эвакогоспитале №1078 во время Великой Отечественной войны изменила выбор профессии и в 1947 г. он перешел во 2-ой Московский государственный медицинский институт, который закончил с отличием в 1953 г. Свою профессиональную жизнь Вячеслав Александрович решил посвятить помощи детям. После окончания клинической ординатуры и аспирантуры по педиатрии в 1957 г. Вячеслав Александрович Таболин работал ассистентом кафедры педиатрии Центрального института усовершенствования врачей, которую в то время возглавлял академик Георгий Нестерович Сперанский. Вячеслав Александрович Таболин продолжил дело своего учителя по развитию научно обоснованной системы специализированной медицинской помощи детскому населению, созданию неонатологической службы в нашей стране. Успешно защищенные диссертации (кандидатская в 1957 г. и докторская в 1964 г.) были посвящены актуальным проблемам патологии детей раннего возраста.

Более 43 лет (1963-2007 гг.) Вячеслав Александрович Таболин заведовал кафедрой детских болезней № 2 2-го Московского Ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, а ныне Российского государственного медицинского университета. В 1965 г. Вячеслав Александрович получил звание профессора, в 1975 г. был избран членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1988 г. – действительным членом АМН СССР.

Вячеслав Александрович Таболин прошел трудный и славный путь, полностью посвященный служению людям. Вячеслав Александрович являлся ведущим педиатром России, основателем отечественной школы неонатологов. Его труды способствовали снижению ранней детской смертности в нашей стране. Он разработал теоретические и практические основы учения о новорожденном ребенке. При активном участии Вячеслава Александровича было открыто первое специализированное отделение патологии новорожденных детей в нашей стране.

Вячеслав Александрович Таболин является первопроходцем изучения гемолитической болезни новорожденных. Он разработал показания к заменному переливанию крови и тактику лечения таких больных, что резко снизило смертность и поражения мозга. Вячеслав Александрович Таболин первым в нашей стране предложил принцип посиндромной неотложной помощи новорожденным детям с выделением 11 основных синдромов, по которым в настоящее время проводится реанимационная помощь во всех родильных домах России. С 1966 г. начато активное изучение обмена веществ у новорожденных. С 1970 г. исследования по перинатальной патологии бы-

ли расширены: созданы такие научные направления как перинатальная нефрология, пульмонология, гастроэнтерология, гепатология, кардиология.

Исследования Вячеслава Александровича Таболина в области наследственных болезней способствовали улучшению ранней диагностики и совершенствованию методов лечения больных. Монография «Наследственные болезни у детей» (1971 г.), написанная совместно с Л.О. Бадаляном и Ю.Е. Вельтищевым, была отмечена премией им. Н.Ф. Филатова Академии медицинских наук СССР. Вячеслав Александрович Таболин и сотрудники его кафедры заложили основу существующей в нашей стране системы скрининговой диагностики ряда патологических состояний у детей, таких как фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз и др.

Вячеслав Александрович Таболин обладал блестящим талантом врача, учёного, педагога и организатора, воспитал несколько поколений педиатров и неонатологов, которые в настоящее время работают во всех уголках России и за рубежом. За годы заведования кафедрой Вячеслава Александровича Таболина прошли подготовку по педиатрии более 10000 студентов, клинических ординаторов, аспирантов. Вячеслав Александрович является автором 6 монографий и более 500 статей по различным вопросам педиатрии. Под его руководством выполнено и защищено 43 докторских и более 140 кандидатских диссертаций.

Вячеслав Александрович Таболин являлся председателем Учёного совета по присуждению степени доктора медицинских наук по педиатрии и детской хирургии, членом общего Учёного совета РГМУ, почётным членом Исполкома Союза педиатров России, членом правления Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, почётным членом Чешского общества им. Яна Пуркине, Боливийского общества педиатров и ряда других зарубежных обществ детских врачей, редактором раздела педиатрии 3-го издания Большой медицинской энциклопедии, председателем секции педиатров родильных домов и отделений патологии новорожденных города Москвы.

Научные исследования и практическая работа Вячеслава Александровича Таболина отмечены премиями и наградами ряда государств и общественных организаций. Вячеслав Александрович Таболин был награжден золотой медалью им. Л.Н. Толстого Международной ассоциации детских фондов, Орденом Святого Благоверного Царевича Димитрия, пожалованным Патриархом Московским и всея Руси Алексием II, Орденом Трудового Красного Знамени, Орденом «Знак Почёта», Орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени; отмечен Почётным знаком «За заслуги», являлся Отличником Здравоохранения России и Монголии.

Вячеслав Александрович Таболин являлся членом Союза журналистов, выступал с конкретными предложениями по улучшению демографической ситуации в России, реформированию системы выхаживания новорожденных детей, укреплению института семьи и брака и духовного здоровья нации.

Светлая память о Вячеславе Александровиче Таболине – замечательном талантливом Человеке, выдающемся Педиатре, Учителе, – навсегда останется в наших сердцах.

*Исполком Союза педиатров России,
коллектив кафедры детских болезней № 2
педиатрического факультета с курсом
гастроэнтерологии и диетологии ФУВ РГМУ,
коллектив НЦЗД РАМН*