

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

Коростовцев Д.С., Чумакова О.В.

Научные редакторы

Антонова Е.В., Буслаева Г.Н.,
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)

Волков А.И. (Нижний Новгород)

Воронцов И.М. (Санкт-Петербург)

Вялкова А.А. (Оренбург)

Гарщенко Т.И. (Москва)

Горелов А.В. (Москва)

Джумагазиев А.А. (Астрахань)

Заплатников А.Л. (Москва)

Ефимова А.А. (Москва)

Иванова В.В. (Санкт-Петербург)

Ильина Н.И. (Москва)

Казначеева Л.Ф. (Новосибирск)

Карпунин Е.В. (Казань)

Кешишян Р.А. (Москва)

Конова С.Р. (Москва)

Конь И.Я. (Москва)

Коровина Н.А. (Москва)

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)

Постников С.С. (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)

Солдатский Ю.Л. (Москва)

Татаринов П.А. (Москва)

Таточенко В.К. (Москва)

Тимофеева А.Г. (Москва)

Уварова Е.В. (Москва)

Учайкин В.Ф. (Москва)

Цой А.Н. (Москва)

Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург)

Шияев Р.Р. (Иваново)

Щербакова М.Ю. (Москва)

Яцык Г.В. (Москва)

Издатель

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

Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве 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.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 4/ № 2/ 2007

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова
	РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
	Всемирная медицинская ассоциация Хельсинкская декларация
6	ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ЛЮДЕЙ В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	Л.К. Катосова, Л.С. Намазова, М.Н. Кузнецова, О.А. Пономаренко, Э.А. Извольская, С.Г. Алексина, А.В. Лазарева, Л.В. Бочарова, Л.П. Клюкина
9	МОНИТОРИНГ НОСИТЕЛЬСТВА УСЛОВНО ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ РОТОГЛОТКИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ
	И.В. Васильевский, Е.Н. Скепьян
15	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
	И.Э. Сулаберидзе, О.К. Ботвиньев
22	ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ (КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ)
	Д.Ю. Белоусов
25	ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
	ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
	М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, Е.И. Алексеева, А.Г. Сурков
38	ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА
	В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, В.В. Ушакова
48	СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ
	Е.Г. Кузнецова, Р.Р. Шияев, О.Ю. Фадеева
53	БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И НАРУШЕНИЯ ИХ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ
	ЛЕКЦИИ
	Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова, И.А. Громов, Е.А. Вишнева, В.А. Баранник, А.А. Алексеева
58	ПРИЁМ ВИТАМИНОВ: РЕАЛЬНАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ ИЛИ ОПАСНОЕ ИЗЛИШЕСТВО?
	М.З. Каркашадзе, Г.В. Кузнецова
62	СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПЕДИАТРИИ: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРАМАГНИТНЫХ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ
	И.И. Балаболкин, Л.Д. Ксензова, Е.В. Беляева
66	ПОЛЛИНОЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
	Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.С. Куликов, Е.В. Деева
71	ПИМЕКРОЛИМУС (1% КРЕМ) В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРОВ
	Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов
76	ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ОСЛОЖНЁННЫМ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
	И.В. Макарова, Р.Н. Аракелян, Н.Б. Бальцеревич, С.Г. Лазарева, Э.В. Мухараева
81	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИРОПА ЦЕТИРИЗИНА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
	А.С. Потапов, Е.В. Комарова, А.В. Петрова, Л.Ф. Подмаренкова, И.В. Дворяковский
84	РОЛЬ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ
	Э.М. Кузьмина, И.И. Лысенкова
88	ПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА ЗУБОВ КАК ВАЖНЕЙШИЙ АСПЕКТ СОХРАНЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ
92	ГАРДАСИЛ ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КВАДРИВАЛЕНТНАЯ РЕКОМБИНАНТНАЯ (ТИПОВ 6, 11, 16, 18)
	ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ
96	ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ КУЛАКОВ

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

Korostovtsev D.S., Chumakova O.V.

Research editors

Antonova Ye.V., Buslaeva G.N.,
Haibullin T.I.

Editorial secretary

Surkov A.G.

Secretaries-general

Vishneva Ye.A., Alekseeva A.A.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

reklama_pf@geotar.ru

Sales department

Kuznetsova Yu.V.

podpiska@geotar.ru

Phone: (495) 101-39-07

Correspondence address

№2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991

Phone: (495) 967-15-66

Fax: (495) 935-64-00

e-mail: pedpharm@nczd.ru

The Journal is in the List

of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which
are to publish the results
of doctorate theses

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)

Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)

Vorontsov I.M. (St.Petersburg)

Vyalkova A.A. (Orenburg)

Garaschenko T.I. (Moscow)

Gorelov A.V. (Moscow)

Dzhumagaziev A.A. (Astrahan')

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)

Mazitova L.P. (Moscow)

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan)

Nisevich L.L. (Moscow)

Ogorodova L.M. (Tomsk)

Pikuza O.I. (Kazan)

Poliyakov V.G. (Moscow)

Potapov A.S. (Moscow)

Postnikov S.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)

Soldatsky Yu.L. (Moscow)

Tatarinov P.A. (Moscow)

Tatochenko V.K. (Moscow)

Timofeeva A.G. (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)

Yatsiyk 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

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2007 volume 4 № 2

CONTENT

	EDITOR'S-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	EDITORIAL
	World medical association declaration of Helsinki
6	ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS
	ORIGINAL ARTICLES
	L.K. Katosova, L.S. Namazova, M.N. Kuznetsova, O.A. Ponomarenko, Z.A. Izvol'skaya, S.G. Aleksina, A.V. Lazareva, L.V. Bocharova, L.P. Kliukina
9	MONITORING OF THE OPPORTUNISTIC MICROFLORA OF THE HEALTHY CHILDREN'S FAUCES
	I.V. Vasilevsky, Ye.N. Skep'ian
15	MONTELUKAST IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
	I.E. Sulaberidze, O.K. Botvin'yev
22	PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE PEPTIC ULCER DISEASE
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	D.U. Belousov
25	ECONOMICAL ANALYSIS OF FLU VACCINE PREVENTION FOR CHILDREN AND TEENAGERS
	LITERATURE REVIEWS
	M.D. Bakradze, V.K. Tatochenko, L.S. Nanazova, Ye.I. Alekseyeva, A.G. Surkov
38	NEURAMINIDASE INHIBITORS — NEW OPPORTUNITIES IN THE FLU TREATMENT
	V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, V.V. Ushakova
48	CURRENT STATUS OF PROBLEM: CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS
	Ye.G. Kuznetsova, R.R. Shiliayev, O.Yu. Fadeyeva
53	BIOLOGICAL ROLE OF THE ESSENTIAL MAJOR AND MICROELEMENTS, DISORDERS OF THEIR HOMEOSTASIS DURING PYELONEPHRITIS AMONG CHILDREN
	LECTURES
	R.M. Torshkhoeva, L.S. Namazova, I.A. Gromov, Ye.A. Vishnyova, V.A. Barannik, A.A. Alekseyeva
58	VITAMIN INTAKE: REAL NECESSARY OR DANGEROUS EXCESS?
	M.Z. Karkashadze, G.V. Kuznetsova
62	MODERN ASPECTS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PEDIATRY AND OPPORTUNITY OF PARAMAGNETIC CONTRAST MEDIA APPLICATION
	I.I. Balabolkin, L.D. Ksenzova, E.V. Beliaeva
66	POLLINOSES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
	L.M. Ogorodova, I.A. Deyev, Ye.S. Kulikov, Ye.V. Deyeva
71	PIMECROLIMUS (1% CREAM) IN TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN: EFFICIENCY AND SAFETY
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	N.G. Korotkiy, A.A. Tikhomirov, B.N. Gamayunov
76	APPLICATION OF THE ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL MEDICATIONS IN THE EXTERNAL THERAPY OF THE CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS OF VARIOUS SEVERITY AGGRAVATED BY THE SECONDARY INFECTION
	I.V. Makarova, R.N. Arakelian, N.B. Baltserovich, S.G. Lazareva, E.V. Mukharayeva
81	APPLICATION EXPERIENCE OF CETIRIZINE SYRUP IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN
	A.S. Potapov, Ye.V. Komarova, A.V. Petrova, L.F. Podmarenkova, I.V. Dvoriakovsky
84	THE ROLE OF SPASMOLYTIC THERAPY IN THERAPY OF CHRONIC CONSTIPATIONS AMONG CHILDREN
	E.M. Kuz'mina, I.L. Lysenkova
88	CARIES PREVENTION AS THE MOST IMPORTANT ASPECT OF CHILDREN'S DENTAL HEALTH PRESERVATION
92	GARDASIL QUADRIVALENT RECOMBINANT VACCINE AGAINST HPV (6, 11, 16, 18 TYPES)
	IN MEMORY OF
96	VLADIMIR IVANOVICH KULAKOV



Дорогие друзья!

Как-то незаметно пролетели два месяца, а у нас для вас – новый подарок, новый номер нашего журнала. И, знаете, на первый выпуск был такой отклик вас, наших читателей, что мы решили полностью не отходить от темы прошлого номера «Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии» (уж больно актуальна тема и в весенние месяцы!). И продолжили её – читайте в новом выпуске журнала статьи Л.К. Катосовой с соавторами «Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей», М.Д. Бакрадзе с соавторами «Ингибиторы нейраминидазы – новые возможности в лечении гриппа», В.А. Булгаковой с соавторами «Современное состояние проблемы часто болеющих детей», а также новые данные про первую вакцину против рака шейки матки.

Ну а новой темой номера мы решили сделать аллергию и дисмикрoэлементозы. И это совершенно оправданно: весна в понимании и врачей, и пациентов ассоциируется с двумя вещами – аллергией и недостатком витаминов. Поэтому черпайте очень интересные и полезные сведения в материалах «Поллинозы у детей» (Балаболкин И.И. и соавторы), «Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей» (Василевский И.В. и соавторы), «Пимекролимус 1%-ный крем в лечении атопического дерматита у детей: эффективность и безопасность» (Огородова Л.М. и соавторы), «Применение антибактериальных и противогрибковых средств в наружной терапии детей с атопическим дерматитом различной степени тяжести, осложнённой вторичной инфекцией» (Короткий Н.Г. и соавторы), «Опыт применения сиропа цетиризина в лечении атопического дерматита у детей» (Макарова И.В. и соавторы), а также «Приём витаминов: реальная необходимость или опасное излишество?» (Торшхоева Р.М. и соавторы) и «Биологическая роль эссенциальных макро- и микроэлементов и нарушения их гомеостаза при пиелонефрите у детей (Кузнецова Е.Г. и соавторы), «Профилактика кариеса зубов как важнейший аспект сохранения стоматологического здоровья детей» (Кузьмина Э.М. с соавторами).

Этот номер открывает также парад работ молодых учёных. Как вы, конечно, помните, в 2007 г. мы проводим конкурс работ молодых учёных (об условиях конкурса читайте в № 6 «Педиатрической фармакологии» за 2006 г. и, кстати, объявлены очень приличные суммы денежных призов!). Так вот, в этом номере читайте очень познавательную статью Д.Ю. Белоусова «Экономический анализ вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков» (обратите внимание на тему!).

Ну и для того, чтобы расширить круг проблем, интересующих педиатров, в данный номер мы также включили два материала на другие темы: «Современные аспекты магнитно-резонансной томографии в педиатрии: возможность применения парамагнитных контрастных препаратов» (Каркашадзе М.З. с соавторами) и «Роль спазмолитической терапии в лечении хронических запоров у детей» (Потапов А.С. с соавторами). И, как нам представляется, проблемы пищеварительного тракта могут стать темой летнего выпуска нашего журнала... Надеемся, вам будет, что почитать и весной и летом!

**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**

Всемирная медицинская ассоциация
Хельсинкская декларация

Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования

ПРИНЯТА НА 18-Й ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕЕ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ, ХЕЛЬСИНКИ, ФИНЛЯНДИЯ, ИЮНЬ 1964. ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ: НА 29-Й ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕЕ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ, ТОКИО, ЯПОНИЯ, ОКТЯБРЬ 1975; 35-Й ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕЕ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ, ВЕНЕЦИЯ, ИТАЛИЯ, ОКТЯБРЬ 1983; 41-Й ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕЕ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ, ГОНГОНГ, СЕНТЯБРЬ 1989; 48-Й ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕЕ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ, SOMERSET WEST, ЮАР, ОКТЯБРЬ 1996 И НА 52-Й ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕЕ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ, ЭДИНБУРГ, ШОТЛАНДИЯ, ОКТЯБРЬ 2000.

6

ВВЕДЕНИЕ

1. Всемирная Медицинская Ассоциация разработала Хельсинкскую Декларацию в качестве основы этических принципов деятельности врачей и других участников медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования. Медицинскими исследованиями с участием человека в качестве субъекта считаются исследования, в которых используются полученные от человека биологические материалы или персональные данные, принадлежность которых какому-либо лицу может быть идентифицирована.
2. Долг врача состоит в улучшении и охране здоровья людей. Его знания и совесть должны быть направлены на служение этому долгу.
3. Женевская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации определяет долг врача следующими словами: «здоровье моего пациента будет моим главным приоритетом». В то же время Международный Кодекс Медицинской Этики гласит: «при оказании медицинской помощи, которая может повлечь за собой ухудшение физического либо психического состояния, врач должен действовать только в интересах пациента».
4. Основу медицинского прогресса составляют исследования, которые на конечном этапе должны включать исследования с участием людей в качестве субъектов.
5. В медицинских исследованиях с участием человека в качестве субъекта здоровье участника превалирует над интересами науки и общества.
6. Основной целью медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта является совершенствование профилактических, диагностических и терапевтических

ких процедур и углубление знаний по этиологии и патогенезу заболеваний. Эффективность, доступность и качество даже тех методов профилактики, диагностики и лечения, которые подтверждены и признаны лучшими, должны постоянно изучаться.

7. Большинство профилактических, диагностических и терапевтических процедур в обычной медицинской практике и в медицинских исследованиях связано с определённым риском.

8. Медицинские исследования основываются на этических стандартах, которые провозглашают уважение ко всем людям и защиту их здоровья и прав. Среди участников исследования могут быть уязвимые группы, нуждающиеся в особой защите. Необходимо учитывать особенности возможного экономического либо медицинского неравенства. Особое внимание необходимо также уделять тем субъектам исследований, которые не могут самостоятельно дать свое согласие, либо отказаться от участия в исследовании; кто при получении согласия на участие может дать согласие под принуждением; кто явно не имеет личной пользы от участия в исследовании; для кого участие в исследовании связано с возможностью получения медицинской помощи.

9. Исследователи должны быть осведомлены об этических, правовых и административных требованиях к проведению исследований с участием людей, как своей страны, так и соответствующих международных требований. Никакими национальными этическими либо правовыми или административными нормами не может быть допущено ущемление либо исключение какого-либо из прав участников исследования, установленных данной Декларацией.

World medical association declaration of Helsinki

Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

ADOPTED BY THE 18TH WMA GENERAL ASSEMBLY HELSINKI, FINLAND, JUNE 1964 AND AMENDED BY THE 29TH WMA GENERAL ASSEMBLY, TOKYO, JAPAN, OCTOBER 1975; 35TH WMA GENERAL ASSEMBLY, VENICE, ITALY, OCTOBER 1983; 41ST WMA GENERAL ASSEMBLY, HONG KONG, SEPTEMBER 1989; 48TH WMA GENERAL ASSEMBLY, SOMERSET WEST, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA, OCTOBER 1996 AND THE 52ND WMA GENERAL ASSEMBLY, EDINBURGH, SCOTLAND, OCTOBER 2000.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВСЕХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

10. Долг врача при проведении медицинского исследования — защита жизни, здоровья, конфиденциальности и достоинства участника исследования.

11. Медицинские исследования с участием человека должны соответствовать общепринятым научным принципам и основываться на максимальном знании научной литературы, других соответствующих источников информации, на результатах соответствующим образом проведённых лабораторных исследований и, где приемлемо, исследований на животных.

12. Особое внимание необходимо уделять при проведении исследований, которые могут потенциально воздействовать на окружающую среду. Необходимо также проявлять гуманность в отношении животных, используемых в исследовании.

13. Дизайн и процедура выполнения каждой экспериментальной процедуры, в которой задействованы люди в качестве субъектов, должны быть чётко сформулированы в протоколе исследования. Данный протокол должен быть представлен на рассмотрение в специальную этическую комиссию для возможных комментариев, замечаний и, если приемлемо, одобрения. Этическая комиссия должна быть независима от исследователя, спонсора либо любого иного влияния. Данная независимая комиссия должна действовать в соответствии с законами и правилами той страны, в которой проводится исследование. Комиссия имеет право проводить мониторинг текущих исследований. Исследователь обязан предоставить комиссии информацию, подлежащую мониторингу, в особенности информацию по серьёзным нежелательным явлениям. Исследователь также должен предоставлять комиссии информацию об источниках финансирования, спонсорах, возникающих связях исследователя, других возможных конфликтах интересов и выплатах субъектам исследования.

14. Протокол исследования должен содержать изложение этического обоснования и указание на то, что он соответствует принципам данной Декларации.

15. Медицинские исследования с участием людей в качестве субъектов должны проводиться только квалифицированным научно подготовленным персоналом под наблюдением компетентного медицинского работника. Ответственность за здоровье участника исследования несёт врач, несмотря на даваемое самим участником согласие.

16. Любому проекту медицинского исследования с участием человека в качестве субъекта должна предшествовать тщательная оценка возможных рисков в сравнении с вероятной пользой, как для самого субъекта, так и для других лиц. Это не означает невозможность участия в медицинском исследовании здоровых добровольцев. Дизайн всех исследований должен быть доступен общественности.

17. Врач должен воздерживаться от участия в исследовательских проектах с участием людей, если он не уверен в том, что возможные риски были адекватно оценены и могут в достаточной степени контролироваться. Врач должен прекратить любое исследование, если выявлены риски, превышающие потенциальную пользу, или если имеется убедительное доказательство положительного результата.

18. Медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта должно проводиться только тогда, когда важность цели превышает известные риски и неудобства для субъекта. Это особенно важно учитывать, когда субъектами исследования выступают здоровые добровольцы.

19. Медицинское исследование оправдано только в том случае, если имеется достаточная вероятность того, что популяция, в которой проводится исследование, получит пользу от результатов исследования.

20. Субъектами исследовательских проектов могут выступать только соответствующим образом информированные лица, добровольно согласившиеся на участие в исследовании.

21. Всегда должно соблюдаться право субъекта исследования на личную неприкосновенность. Должны быть приняты максимальные защитные меры для сохранения тайны личности участника и конфиденциальности его персональных данных, а также минимизировать влияние исследования на его физическое и психическое благополучие.

22. В любом исследовании с участием человека в качестве субъекта каждый потенциальный участник должен быть соответствующим образом информирован о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, возникающих связях исследователя, ожидаемой пользе и потенциальных рисках исследования и неудобствах, которые могут возникнуть при участии в исследовании. Субъект исследования должен быть информирован о своем праве воздержаться от участия в исследовании и праве отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо негативных последствий. Убедившись, что субъект понял данную информацию, врач должен получить добровольное информированное согласие субъекта на участие, предпочтительно в письменной форме. Если согласие участника не может быть получено в письменной форме, должно быть соответствующим образом зафиксировано и засвидетельствовано его устное согласие.

23. При получении информированного согласия на участие в исследовании требуется особенная осторожность в тех случаях, когда субъект находится в зависимом положении по отношению к исследователю, или когда существует риск получения согласия под принуждением. В таком случае информированное согласие должно быть получено хорошо осведомлённым о сути исследования врачом, который не принимает участия в исследовании и полностью независим от данных отношений.

24. Когда субъектами исследования являются лица, признанные недееспособными; физически или психически неспособные выразить согласие; не достигшие полной дееспособности в силу возраста, исследователь должен получить информированное согласие у законного представителя в соответствии с действующим законодательством. Следует избегать включения подобных групп в исследование, если только данное исследование не направлено на улучшение здоровья данной популяции участников и не может быть вместо этого проведено на дееспособных лицах.

25. Когда субъект исследования по закону ограничен в дееспособности, например, в силу своего возраста, однако способен выразить своё согласие на участие в исследовании, исследователь должен получить его согласие в дополнение к согласию, полученному у законных представителей данного лица.

26. Включение в качестве субъектов исследования лиц, согласие которых получить невозможно, включая случаи получения согласия у доверенного лица, либо предварительного получения согласия, может осуществляться только в тех случаях, когда физическое/психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является характерной особенностью субъектов, удовлетворяющих основному критерию включения в данное исследование. Обоснование причин для включения в

исследование субъектов, находящихся в состоянии, которое делает невозможным получение у них информированного согласия, должно быть отражено в протоколе и представлено на рассмотрение экспертной комиссии. Протокол должен содержать требование о необходимости по возможности скорейшего получения согласия на продолжение участия в исследовании у самого субъекта, либо его законного представителя.

27. Как авторы, так и издатели несут этические обязательства. В публикациях исследователи обязаны соблюдать точное соответствие публикуемых данных реально полученным результатам. Публиковаться, либо иным образом становиться доступными широкой публике должны как положительные, так и отрицательные результаты исследований. В публикации должны быть указаны источники финансирования исследования, принадлежность и связи с различными организациями, а также возможный конфликт интересов. Отчёты об исследованиях, проведённых с нарушением принципов, установленных данной Декларацией, не должны приниматься к публикации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, СОВМЕЩЁННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

28. Врач может совмещать медицинские исследования с оказанием медицинской помощи в рамках своей основной деятельности лишь в тех случаях, когда это оправдано потенциальной профилактической, диагностической или терапевтической пользой от исследования. С целью дополнительной защиты пациентов, выступающих в роли субъектов медицинских исследований, совмещённых с оказанием медицинской помощи, применяются дополнительные стандарты.

29. Польза, риски, неудобства и эффективность нового метода должны оцениваться в сравнении с лучшими на текущий момент профилактическими, диагностическими и терапевтическими методами. Это не исключает использование в исследованиях сравнения с плацебо либо отсутствием лечения в тех случаях, когда не существует никакого доказанного профилактического, диагностического или терапевтического метода.

Для более полного разъяснения позиции Всемирной Медицинской Ассоциации в отношении возможности проведения плацебо-контролируемых исследований, были выпущены примечания к данной статье, данные Советом Всемирной Медицинской Ассоциации в октябре 2001 г., которые приведены в конце текста Директивы.

30. При завершении исследования каждому пациенту, участвовавшему в исследовании, должен быть обеспечен доступ к лучшим из доказанных профилактических, диагностических и терапевтических методов, подтверждённых исследованием.

31. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов медицинской помощи непо-

средственно связаны с проводимым исследованием. Отказ пациента от участия в исследовании ни в коем случае не должен отражаться на его дальнейших взаимоотношениях с врачом.

32. Если не существует доказанных профилактических, диагностических и терапевтических методов, или они малоэффективны, то врач на основании полученного информированного согласия пациента может применять недоказанные, либо совсем новые профилактические, диагностические и терапевтические меры, если по его оценке это, возможно, приведет к спасению жизни, восстановлению здоровья, либо облегчению страданий. В тех случаях, когда это возможно, подобные меры должны становиться объектом специально спланированных исследований по оценке безопасности и эффективности данных мер. Во всех случаях получаемую новую информацию следует фиксировать и, когда приемлемо, публиковать. При этом необходимо соблюдение иных соответствующих принципов настоящей Декларации.

ПРИМЕЧАНИЕ

Разъяснения к статье 29 Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации

Всемирная Медицинская Ассоциация озабочена тем, что статья 29 новой редакции Хельсинкской Декларации (октябрь 2000 г.) привела к разнообразию толкований текста и вызвала ряд споров. Настоящим подтверждается позиция Всемирной Медицинской Ассоциации в отношении того, что при принятии решения о проведении плацебо-контролируемых исследований необходимо проявлять максимальную осторожность, и что данная методология может использоваться только при отсутствии существующей доказанной терапии.

Однако проведение плацебо-контролируемых исследований даже при существовании доказанной терапии может быть оправдано с этической точки зрения при наличии следующих обстоятельств:

- когда существуют непреодолимые научно обоснованные методологические причины необходимости использования плацебо для определения эффективности либо безопасности исследуемого профилактического, диагностического или терапевтического метода; или
- когда профилактический, диагностический или терапевтический метод применяется в исследованиях с незначительным ухудшением здоровья и состояния, и применение плацебо не приведет к повышению риска причинения серьезного либо необратимого ущерба здоровью.

Все иные условия Хельсинкской Декларации, особенно в отношении необходимости проведения соответствующей этической и научной экспертизы, должны строго соблюдаться.

Оригинальная статья

От редакции

Почему так важно знать состав микрофлоры нашей носо- и ротоглотки? Кто и что именно должен принимать для того, чтобы привести микробный пейзаж в норму? Или почему ничего не надо с этими данными микробиологического обследования делать?

Все эти вопросы, безусловно, волнуют наших педиатров, потому что именно пациенты с острыми респираторными инфекциями составляют большую часть их повседневной работы.

Сотрудники Научного центра здоровья детей РАМН под руководством профессора Л.К. Катосовой провели очень кропотливую работу по изучению микробного пейзажа московских и подмосковных детей и показали всем нам, что мы стоим на правильной позиции. А позиция наша заключается в назначении современных высокоэффективных и безопасных иммуномодуляторов для лечения и для профилактики ОРВИ у наших пациентов. Судите сами...

Грипп и ОРВИ распространены повсеместно. Вызывают ОРВИ более чем 300 различных микроорганизмов. Следует вспомнить о потрясающих результатах специфической профилактики: широкое применение пневмококковой вакцины позволило существенно снизить заболеваемость пневмококковой инфекцией в группах риска, массовая и своевременная вакцинация против гриппа позволяет успешно бороться и с этой тяжёлой инфекцией. Однако, многообразие этиологических агентов инфекций дыхательных путей, не позволяет проводить их активную иммунопрофилактику с помощью только этих 2 вакцинных препаратов. Поэтому столь актуально применение бактериальных иммуномодуляторов, представляющих собой либо лиофилизированные экстракты 1 или нескольких возбудителей наиболее часто встречающихся инфекций дыхательных путей (например, ИРС 19 и Имудон), либо мембранные фракции, либо препараты, состоящие из бактериальных рибосом, стимулированных мембранными фракциями. Экспериментальными исследованиями Т. Piotrowska et al. (1996) подтверждена стимуляция системы местного иммунитета слизистых оболочек даже при пероральной иммунизации.

Группа местных бактериальных лизатов представлена 2 препаратами ИРС 19 и Имудоном.

ИРС 19 представляет собой иммуномодулятор со свойствами вакцины в виде аэрозоля для интраназального введения, содержащую антигенные детерминанты 18 наиболее частых возбудителей респираторных инфекций, включая: *S. Pneumoniae*, типы I, II, III, V, VIII, XII; *S. Pyogenes* A, C, G; *Ent. Faecalis*; *M. Catarrhalis*, *N. subflava*, *perflava*; *H. Influenzae*; *K. Pneumoniae*; *Staf. Aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*; *Ent. faecium*.

А Имудон состоит из 13 лизатов группы очень близкого состава: лактобактерии 4 видов, *Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum*, *Streptococcus faecalis* и *faecium*, а также ведущий возбудитель кандидоза глотки – *Candida albicans*.

Прочитав статью Л.К. Катосовой, Вы непременно поймете, почему нам так важно попытаться нормализовать микрофлору верхних дыхательных путей ребёнка.

С уважением, Л.С. Намазова

9

Л.К. Катосова, Л.С. Намазова, М.Н. Кузнецова, О.А. Пономаренко, З.А. Извольская, С.Г. Алексина, А.В. Лазарева, Л.В. Бочарова, Л.П. Ключкина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей

Контактная информация:

Катосова Любовь Кирилловна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией микробиологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила г. 25.12.2006
принята к печати г. 29.03.2007

Исследованиями последних лет доказано участие *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* в этиологии острых и хронических респираторных заболеваний у детей [1, 2]. Имеющиеся у педиатров современные данные об этиологии отитов и синуситов также указывают на ведущую роль этих возбудителей [3, 5]. Среди названных микроорганизмов *S. pneumoniae* часто вызывает инвазивные инфекции, и на его долю среди возбудителей гнойного менингита приходится от 10 до 50% [6, 8]. Тот факт, что указанные микроорганизмы выделяются и у детей без явных очагов бактериальной инфекции, позволяет рассматривать её как условно-патогенную.

L.K. Katosova, L.S. Namazova, M.N. Kuznetsova, O.A. Ponomarenko, Z.A. Izvol'skaya, S.G. Aleksina, A.V. Lazareva, L.V. Bocharova, L.P. Kliukina

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

Monitoring of the opportunistic microflora of the healthy children's fauces

Выделение одних и тех же видов условно-патогенных микроорганизмов от здоровых носителей и больных респираторными инфекциями требует проведения исследований, касающихся изучения динамических процессов колонизации ротоглотки этой микрофлорой, а также сходства и различий в штаммах микроорганизмов, заселяющих открытые биотопы здоровых лиц, и в то же время выступающих возбудителями манифестированных форм острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Целью работы было изучение носительства условно-патогенных бактерий, способных вызывать респираторные заболевания у детей, в разных группах (коллективах) и в различные периоды.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследования микрофлоры ротоглотки проводились в 2 периода: 1997–1999 и 2002–2005 гг. За это время было обследовано 272 ребёнка. Из них: 157 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, посещавших 4 детских дошкольных учреждения Москвы, 35 детей подмосковного детского сада и 80 здоровых поликлинических детей Москвы (на момент профилактической вакцинации). У 72 детей была исследована одновременно микрофлора двух биотопов: зева и носа.

В динамике (от 2 до 4 раз) было обследовано 37 детей, всего было проведено 53 повторных исследования. Повторные исследования микрофлоры зева проводились, как правило, у детей с выделением у них условно-патогенных микроорганизмов с целью установления длительности колонизации ротоглотки микроорганизмами.

Материалом исследования был секрет слизистых оболочек ротоглотки и слизистой оболочки носа, взятый ватным тампоном. Материал засеивали методом истощения с целью получения изолированных колоний. Посевы производили на среды, необходимые для культивирования изучаемых микроорганизмов: сыровоточно-кровяной агар (5% лошадиной сыворотки + 3% эритроцитарной массы крови человека) и «шоколадный» агар с добавлением никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в конечной концентрации 15 мкг/мл.

Идентификацию выделенных культур *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* проводили на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств (в системе API NH, в баканализаторе Vitek, Франция), тестов с оптохином и бацитрацином, а также в им-

мунологических реакциях (латекс-агглютинация, bioMerieux, Франция). Для определения биотипов *Haemophilus influenzae* по Kiliap использовали тесты для выявления уреазы, индола и декарбоксилирования орнитина [7].

В работе проведён мониторинг за видовым составом микрофлоры верхних дыхательных путей 743 здоровых детей на протяжении 21-летнего периода наблюдения с 1984 по 2005 г. Достоверность различий полученных данных оценивалась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения вопроса о видовом составе условно-патогенной микрофлоры, заселяющей два локуса (зев и носа), и частоте её встречаемости бактериологическому исследованию были подвергнуты одновременно два биотопа от одних и тех же детей. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, наибольшая частота выделения среди условно-патогенных микроорганизмов из зева ребёнка приходится на *S. aureus*, составляя 37,5%. Такие микроорганизмы как *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, встречались у 11,1 и 2,8% детей соответственно. Бета-гемолитические стрептококки (*S. β-haemolyticus* не группы A) обнаруживались у 19,4% детей, однако *S. pyogenes* группы A встречался только у 2,8% детей. Низкая частота выделения из зева здоровых детей характерна и для *Moraxella catarrhalis* (1,4%).

Результаты исследования микрофлоры слизистых оболочек носа показали, что среди условно-патогенных микроорганизмов, найденных в этом биотопе, так же, как и в зеве, преобладает *S. aureus*, но частота (29,2%) его выделения несколько меньше, чем в зеве. В то же время *S. pneumoniae* в полости носа встречается чаще (9,7%), а *H. influenzae* реже (1,4%), чем в ротоглотке здоровых детей. Бета-гемолитические стрептококки обнаруживаются в единичных (5,6%) случаях, а *S. pyogenes* — только у 1,4% детей. *M. catarrhalis* выделена лишь у 2,8% детей. Различия в частоте колонизации двух биотопов статистически достоверно лишь для *H. influenzae* ($p < 0,05$) и бета-гемолитических стрептококков ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ частоты выделения условно-патогенной микрофлоры из ротоглотки московских детей из детских садов и детей, не посещавших дошкольные детские учреждения, не выявил достоверных различий в частоте их обнаружения (табл. 2). Поэтому для анализа возра-

Таблица 1. Частота выделения условно-патогенной микрофлоры из зева и носа здоровых детей

Локус	Число детей	<i>S. aureus</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. β-haemolyticus</i>		<i>S. pyogenes</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зев	72	27	37,5	8	11,1	2	2,8	14	19,4	2	2,8	1	1,4
Нос	72	21*	29,2	1**	1,4	7***	9,7	4#	5,6	1	1,4	2	2,8

Примечание:

* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p > 0,05$; # $p < 0,01$.

Таблица 2. Сравнительные результаты носительства условно-патогенной микрофлоры дошкольников детских садов и детей, не посещавших детские организованные учреждения

Группы детей	Всего детей	<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. β-haemolyticus</i>	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Из детских садов	157	46	29,3	6	3,8	28	17,8	3	1,9	32	20,4
Не посещающие детские сады	55	20	36,4	2	3,6	6	10,9	1	1,8	7	12,7

стной зависимости частоты носительства условно-патогенных микроорганизмов обследованные дети были объединены и результаты исследования микрофлоры зева представлены в табл. 3.

Как показали результаты анализа частоты выделения условно-патогенной микрофлоры в 3-х возрастных группах (табл. 3), отчётливо прослеживается увеличение с возрастом частоты заселения слизистых оболочек ротоглотки *S. aureus*: от 20% в возрасте до 3-х лет до 48% — у детей школьного возраста ($p < 0,05$). Такая же тенденция прослеживается и в частоте выделения *S. β -haemolyticus* (в том числе и *S. pyogenes*). Для *H. influenzae* и *S. pneumoniae* наблюдается обратная зависимость от возраста — уменьшение частоты их выделения с возрастом.

Колонизация слизистых оболочек носа условно-патогенной микрофлорой также имела возрастную зависимость и сходную направленность, что и зева: увеличение частоты заселения слизистых оболочек *S. aureus* с возрастом и уменьшение частоты выделения *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Результаты исследования микрофлоры ротоглотки детей, посещавших подмосковный детский сад (табл. 4), отличались от таковых московских детей лишь высокой частотой обнаружения *S. pyogenes*, достигавшей 17,1%, на что влиял, вероятно, эпидемиологический фактор.

Возможно, из-за малой численности обследованных детей в летний период мы не получили достоверных различий в частоте колонизации условно-патогенной микрофлорой ротоглотки детей в разные сезоны года (табл. 5). Однако наши исследования, проведённые ранее, показали сезонную зависимость выделения отдельных видов условно-патогенных микроорганизмов (10).

При изучении частоты колонизации ротоглотки здоровых детей на протяжении более чем 20-летнего периода отчётливо выявляются периодические колебания в частоте выделения условно-патогенных микроорганизмов, которые касались всех изученных видов (табл. 5). Периодические колебания частоты носительства были свойственны *S. aureus*, а для *S. pneumoniae* и *H. influenzae* мы наблюдали снижение частоты их выделения: для *H. influenzae* с 50,1% в 1984–1988 гг. до 16,0% в последний период наблюдения и для *S. pneumoniae* с 16,9 до 3,8% в эти же сроки исследования.

Колебания в частоте носительства были характерны и для *S. β -haemolyticus*: самый низкий (4,1%) уровень его выделения отмечен в период 1984–1988 гг., а уже в 1990–1996 гг. *S. β -haemolyticus* встречался у каждого 3-го ребёнка, достигая 36,5%. В последующие (1997–1999 гг. и 2003–2005 гг.) периоды исследования мы уже отмечали умеренное снижение частоты выделения этого патогена от здоровых детей. Однако последние данные по Москве показывают подъём заболеваемости, вызванной пиогенным стрептококком (скарлатина, фарингиты, острые средние отиты) [5]. Эти колебания указывают на периодичность частоты распространения каждого вида изучаемого микроорганизма.

Длительность носительства отдельных представителей условно-патогенной микрофлоры — это важный вопрос, касающийся детской популяции и определяющий потенциальный риск развития манифестных форм инфекционного процесса. Колонизация слизистой ротоглотки *H. influenzae* характеризуется большой динамичностью: при повторных исследованиях, проведённых с интервалом в 1–5 мес, у 18 из 20 детей (с колонизацией слизистых оболочек *H. influenzae* при 1-м исследовании) этот микроорганизм не выделялся, и только у 2-х детей он

имудон®



Эффективная защита слизистой оболочки глотки и полости рта



- фарингит
- хронический тонзиллит
- пародонтоз
- пародонтит
- гингивит
- стоматит
- профилактика изъязвлений, вызванных зубными протезами
- профилактика и лечение инфекции после удаления зубов



**SOLVAY
PHARMA**

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

Таблица 3. Частота выделения условно-патогенной микрофлоры из зева здоровых детей разных возрастных групп

Возрастная группа	Число детей	<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. β-haemolyticus</i>		<i>M. catarrhalis</i>		<i>H. parainfluenzae</i>	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 3-х лет	38	8	21,0	3	7,9	5	13,2	0		7	18,4	0		0	
От 3 до 7 лет	174	58	33,3	5	2,9	29	16,7	4	2,3	32	18,4	2	1,1	7	4,0
Старше 7 лет	25	12*	48,0	0		2	8,0	1	4,0	9	36,0	1	4,0	0	
Всего	237	78	32,9	8	3,4	36	15,2	5	2,1	48	20,2	3	1,3	7	3,0

Примечание:

p < 0,05, по сравнению с показателем у детей в возрасте до 3 лет.

Таблица 4. Результаты исследования условно-патогенной микрофлоры ротоглотки детей подмосковного детского сада

Группа детей	Число детей	<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. β-haemolyticus</i>	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Подмосковный детский сад	35	9	25,7	1	2,9	7	20,0	6	17,1	4	11,4

Таблица 5. Частота выделения условно-патогенных микроорганизмов из зева детей в разные сезоны года

Сезон	<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. β-haemolyticus</i>	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Весна-лето (n = 28)	6	21,4	1	3,6	6	21,4	3	10,7	3	10,7
Осень-зима (n = 129)	40	31,0	5	3,9	22	17,1	0		29	22,5

ещё определялся в сроки 2 нед — 1 мес после 1-го исследования.

Из 11 детей с колонизацией *S. aureus* повторное исследование, проведённое в те же сроки, в 7 случаях не выявило этого микроорганизма, у 4 детей он сохранялся. *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *M. catarrhalis* не выделялись при последующем исследовании.

Только лишь повторное выделение бактерий при последующих исследованиях не может служить достоверным свидетельством их идентичности ранее обнаруженному штамму и, следовательно, длительности колонизации, поскольку существует антигенное разнообразие штаммов внутри одного и того же вида. Для подтверждения идентичности штамма *H. influenzae* ранее выделенному может служить его биохимическая характеристика (биотип). Для определения длительности носительства условно-патогенной микрофлоры и возможности смены штаммов бактерий данного вида было проведено изучение биотипов *H. influenzae*.

Биотипирование 53 штаммов *H. influenzae* по биохимическим признакам позволило выявить большое их разнообразие по биохимическим типам у здоровых детей. Преобладающими биотипами *H. influenzae* в период 1999–2005 гг. были II (39,6%), III (28,3%) и VII (17,0%). Биотипы I, IV, V, VI и VIII встречались с частотой 3,8, 1,9, 1,9 и 3,8% соответственно. Результаты биотипирования штаммов *H. influenzae*, проведённого в более ранний период исследования (1984–1991), были практически идентичны данным, полученным в последний период наблюдения по преобладающим биотипам (II, III и VI) (рис.). С помощью биотипирования выделенных культур было продемонстрировано, что в 75% случаев при повторном исследовании обнаруживается иной биотип *H. influenzae*

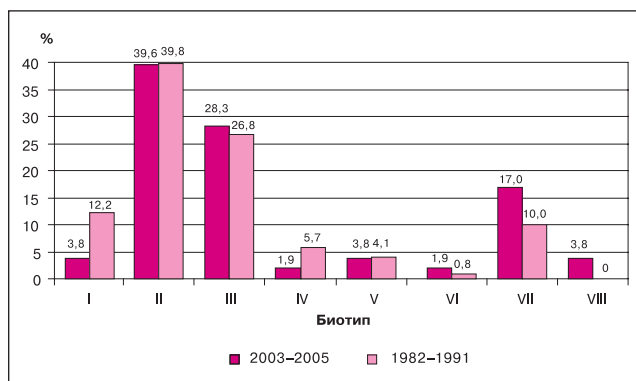
[9]. Полученные данные о смене биотипа или утрате микроорганизма при повторном исследовании, проведённом с интервалом 1–4 мес, указывают на кратковременную колонизацию ротоглотки каждым очередным штаммом, а высокая частота носительства микроорганизма поддерживается восстановлением её за счёт нового инфицирования микроорганизмом с другими биохимическими и антигенными характеристиками.

При биотипировании выделенных штаммов *H. influenzae* была установлена колонизация одновременно несколькими биотипами *H. influenzae*, а также капсульными и бескапсульными формами, не идентичными по биотипу [10].

Пневмококки также не идентичны по серологическому составу. Одним из маркёров антигенного многообразия *S. pneumoniae* является его принадлежность к определённому серотипу. В настоящее время их известно 83. Результаты исследования показали, что при здоровом носительстве преобладали серотипы (группы) пневмококков 19, 6 и 3, составившие 60% от числа выделенных штаммов [10]. При длительном наблюдении за серотиповым составом пневмококков у одних и тех же детей установлено, при повторном заселении пневмококком слизистых оболочек ротоглотки выделялся другой серотип *S. pneumoniae* [10–11]. Нередка также колонизация слизистых оболочек ротоглотки пневмококками 2 и более серотипов [13].

Частота носительства *S. pneumoniae* в ротоглотке здоровых детей очень варьирует в исследованиях, полученных в разных странах, регионах и детских коллективах: от 0 до 80% [14–18]. Наши результаты относительно частоты фарингиального носительства *S. pneumoniae* здоровыми детьми в период 1984–1996 гг. не отличались от таковых, полученных другими авторами в развитых странах

Рис. Распределение биотипов среди штаммов *H. influenzae*, выделенных от здоровых детей в разные периоды исследования



[12, 14], но уже начиная с периода 1997–2005 гг. отмечен низкий уровень колонизации слизистых ротоглотки этим патогеном.

Подъем частоты носительства бета-гемолитических стрептококков отчетливо заметен в последние годы. Также отмечен рост частоты выделения *S. pyogenes* из зева здоровых детей, зависящий от эпидемиологического фактора. Наши отечественные данные показывают подъем заболеваемости, вызванной пиогенным стрептококком (скарлатина, фарингиты, острые средние отиты) [5, 19]. Особенно отличаются наши результаты по частоте выделения *Moraxella catarrhalis* из зева и носа здоровых детей. По данным наших исследований, этот микроорганизм значительно реже колонизирует слизистые оболочки ротоглотки и носа здоровых детей, чем это приведено в зарубежных публикациях [15, 20]. Различие в частоте выделения этого микроорганизма не совсем ясно, и, помимо географических различий, не исключено влияние его большого морфологического сходства с представителями рода *Neisseria*, дифференциация которых требует определенных биохимических тестов. Наши исследования этиологии острых гнойных отитов также не выявили *Moraxella catarrhalis* как возбудителя инфекционного процесса [5].

Колонизация ротоглотки бескапсульными формами *H. influenzae* — явление более распространенное по срав-

нению с *S. pneumoniae*. Его носительство имеет явную зависимость от возраста [9, 10]. Постоянное обновление штаммов *H. influenzae* также способствует повышению уровня невосприимчивости макроорганизма к бескапсульным вариантам, которые не идентичны по антигенным свойствам белков наружной мембраны. Многообразие белковых структур и способствует персистенции вида благодаря «ускользанию» новых серологических разновидностей от ранее приобретенных факторов специфической иммунной защиты. В то же время встреча с капсульными вариантами *H. influenzae*, циркуляция которых в здоровой популяции детей незначительна (2%) [10], может приводить к вспышкам тяжелых заболеваний (в первую очередь, менингита).

В результате динамического обновления пневмотропной флоры верхних дыхательных путей создаются условия для естественной иммунизации организма ребенка этой флорой и выработки специфических антител. Учитывая антигенное многообразие капсульных полисахаридов пневмококков и типоспецифический характер иммунитета, наибольшая вероятность развития пневмококковой инфекции возможна в случае контакта ребенка с возбудителем нового серотипа, к которому не имеется защитного уровня антител.

Итак, результаты наших исследований свидетельствуют, что уровень носительства *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. β-haemolyticus* подвержен периодическим колебаниям. Частота их выделения зависит от вида бактерий, возраста ребенка и периода обследования. Длительность носительства условно-патогенной микрофлоры с определенной антигенной и биохимической характеристикой обычно непродолжительна и, как правило, через 2–4 мес происходит её исчезновение или замена другими штаммами этого же вида.

Выявленные количественные различия в частоте выделения условно-патогенной микрофлоры указывают на периодическую, географическую и эпидемиологическую зависимость носительства условно-патогенной микрофлоры и на необходимость иметь сведения по её распространённости как в данный период, так и в конкретном регионе, стране, городе, детском коллективе, а также на важность проведения корректирующей состав микрофлоры ребёнка иммунотерапии, например, топическими бактериальными лизатами.

Таблица 6. Частота выделения условно-патогенных микроорганизмов из зева здоровых детей дошкольного возраста в разные периоды исследования

Период, число детей		<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>S. β-haemolyticus</i>	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1984–1988 (n = 313)	1	103	32,9	53	16,9	157	50,1	13	4,1
1990–1993 (n = 82)	2	35	42,7	12	14,6	26	31,7	24	29,3
1995–1996 (n = 46)	3	32	70,0	9	19,6	10	21,7	20	43,5
1997–1999 (n = 90)	4	45	50,0	7	7,8	11	12,2	13	14,4
2003–2005 (n = 212)	5	66	31,1	8	3,8	34	16,0	43	20,3

Примечание:

Достоверность различий между сравниваемыми периодами:

S. aureus: $p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,001$; $p_{4-5} < 0,01$;

S. pneumoniae: $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,01$; $p_{3-5} < 0,01$;

H. influenzae: $p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{2-5} < 0,05$;

S. β-haemolyticus: $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,01$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,01$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмоотпной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 1990.
2. Волков И.К., Катосова Л.К., Щербакова Н.Ю., Ключкина Л.П. *Moraxella catarrhalis* при хронических и рецидивирующих заболеваниях органов дыхания // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, № 8–9. — С. 43–47.
3. Jacobs M.R. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media // *Ped. Infect. Dis. J.* — 1996. — № 15. — P. 940–943.
4. Hoberman A., Paradise J.L., Greenberg D.P. et al. Penicillin susceptibility of pneumococcal isolates causing acute otitis media in children, season variation // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2005. — № 24. — P. 115–120.
5. Катосова Л.К., Очкасов А.В., Богомилский М.Р. Этиология и рациональная терапия тяжелых форм острых средних гнойных отитов у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 2. — С. 23–29.
6. Девяткина Н.Л., Ильина Т.В., Королева И.С. и др. Особенности заболеваемости гнойными менингитами, вызванными *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b // Журн. микробиол. — 1990. — № 1. — С. 45–49.
7. Kilian M. A taxonomic study of genus *Haemophilus* with proposal of a new species // *J. General Microbiology*. — 1976. — № 93. — P. 6–62.
8. Escola J., Kayhty H. New vaccines for prevention of pneumococcal infections // *Ann. Med.* — 1995. — V. 27. — P. 53–56.
9. Катосова Л.К., Сидорина Т.М., Ключкина Л.П., Ряховская Н.О. Биологические свойства *Haemophilus influenzae*, выделенных от здоровых детей и больных острыми и хроническими респираторными заболеваниями // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1994. — № 1. — С. 21–27.
10. Катосова Л.К. Особенности носительства *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* и сравнительная характеристика штаммов, выделенных от здоровых детей и больных острыми и хроническими респираторными инфекциями // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1994. — авг.-сент. — С. 55–60.
11. Loda F.A., Collier A.M., Glezen W.P. et al. Occurrence of *Diplococcus pneumoniae* in the upper respiratory tract of children // *J. Pediatrics*. — 1975. — № 87. — P. 1087–1093.
12. Sleeman K.L., Daniels L., Garginer M. et al. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families A Cohort Study // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24, № 2. — P. 121–127.
13. Syrjanen R.K., Auranen K.J., Leino T.M., Kilpi T.M., et al. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — № 24. — P. 801–806.
14. Gunnarsson R.K., Holm S.E., Soderstrom M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults // *Scand. J. Prim. Health Care*. — 1998. — № 16. — P. 13–17.
15. Faden H., Stanievich J., Brodsky L. et al. Change in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood // *Ped. Infect. Dis. J.* — 1990. — V. 9, № 9. — P. 623–626.
16. Leino T., Auranen K., Jokinen J. et al. Pneumococcal carriage in children during their first two years: important role of family exposure // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2001. — № 20. — P. 1022–1027.
17. Hansman D., Morris S., Gregory M. Australian aborigines in Alice Spring, Northern Territory // *J. Hyg.* — 1985. — V. 95, № 3. — P. 677–684.
18. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов // *Клин. микробиол. и антимикр. химиотер.* — 1999. — Т. 1, №1. — С. 31–39.
19. Брико Н.И., Малышев Н.А. Стрептококковая (группы А) инфекция: состояние проблемы и перспективы контроля. Детские инфекции. Научно-практический журнал. Приложение. Материалы V Российского конгресса детских инфекционистов. 2006. — С. 40–41.
20. Millar M.R., Walsh T.R., Linton C.J. et al. Carriage of antibiotic-resistant bacteria by healthy children // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — № 47. — P. 605–610.

Информация Союза педиатров России

1-й Международный конгресс «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации»

Международный конгресс «развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в российской федерации» в соответствии с приказом министерства здравоохранения и социального развития российской федерации № 785/80/460 от 19.12.2005 г. Прошёл в москве 18–19 декабря 2006 г. И был спонсирован компанией «никомед».

В ходе конгресса рассматривались вопросы развития фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований в мире и в Российской Федерации, современные требования к их проведению и оценке качества жизни пациентов, подчеркивалась роль фармакоэкономических исследований в системе принятия государственных решений по обеспечению лекарственной помощью населения, обсуждался европейский опыт проведения фармакоэкономических исследований и возможность переноса данных из одной страны в другую. Также были затронуты проблемы социальной ответственности фармацевтических компаний в современном мире. В работе конгресса приняли участие ведущие специалисты из стран Европейского союза. Фармакоэкономика (ФЭ) — раздел экономики здравоохранения, изучающий клинические и экономические преимущества лекарственных препаратов и схем терапии, а также анализ рынка и стоимости лекарственной терапии для системы здравоохранения и общества в целом. Знание основ фармакоэкономики может помочь организаторам здравоохранения и врачам, фармакологам и фармацевтам выбрать оптимальные режимы назначения лекарственных средств (ЛС) с точки зрения ФЭ, провести клинические исследования, включающие экономический компонент, анализировать затраты на лекарственную терапию на различных уровнях управления, обосновать включение ЛС в перечни, формуляры и протоколы лечения, способствует выведению новых эффективных лекарственных препаратов на рынок и внедрению новых схем лечения.

Методы, модели и концепции фармакоэкономики не всегда знакомы и привычны клиническим врачам, медицинским администраторам, фармакологам и фармацевтам, но их востребованность в России неуклонно растёт. Фармакоэкономический анализ в некоторых странах является обязательным для принятия к использованию новых лекарств. В США и Великобритании фармакоэкономический анализ используется при пересмотре цен на лекарства или при возмещении расходов на их приобретение. Результаты фармакоэкономических исследований на начальном этапе разработки новых лекарственных средств позволяют, зная затраты на лечение одного больного с конкретным заболеванием, оценить потенциальный вклад нового препарата и соотнести его с будущей стоимостью полученного ЛС; определить рыночную стоимость препарата, подготовить фармакоэкономическое обоснование необходимости включения ЛС в специально рекомендованные стандарты, протоколы и формуляры. Во многих странах такая концепция носит название затратно-эффективного подхода (отбор ЛС на основе тщательного анализа структуры заболеваемости, уровня потребления лекарств, их эффективности, переносимости, безопасности и качества, а также по результатам проведённого фармакоэкономического анализа).

В России на сегодняшний день продолжается процесс реформирования здравоохранения, увеличение и перераспределение финансовых потоков. Государственные мероприятия, проводимые в этом направлении, призваны способствовать оптимизации обеспечения населения лекарственной помощью. Реализация государственных гарантий в области лекарственного обеспечения подразумевает применение ЛС, обладающих оптимальным соотношением эффективности, безопасности и стоимости. А современным научным решением здесь является использование методов фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализов. Их результаты будут служить основой для взвешенных и обоснованных решений по максимальному удовлетворению граждан в получении доступной и качественной лекарственной помощи.

Продолжение — см. стр. 80.

И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВЛЯЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ МОНТЕЛУКАСТА, ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ (ИГКС) И КРОМОНОВ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) У ДЕТЕЙ. В СРАВНИТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ 124 РЕБЁНКА (1 ГРУППА — 86 ЧЕЛОВЕК, ПОЛУЧАВШИХ МОНТЕЛУКАСТ, 2 ГРУППА — 20 ЧЕЛОВЕК, ПОЛУЧАВШИХ ИГКС, 3 ГРУППА — 18 ЧЕЛОВЕК, ПОЛУЧАВШИХ КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ) С АТОПИЧЕСКОЙ БА В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 14 ЛЕТ. У ВСЕХ ДЕТЕЙ ИССЛЕДОВАЛИСЬ МАРКЕРЫ АТОПИИ, ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ДИНАМИКЕ. ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ СОСТАВИЛ 2 МЕС. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ДЕЙСТВИЕ МОНТЕЛУКАСТА СОПОСТАВИМО ПО СИЛЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА С ИГКС, ХОТЯ НЕСКОЛЬКО УСТУПАЕТ ПОСЛЕДНИМ. ПРИМЕНЕНИЕ КРОМОГЛИКАТА НАТРИЯ МЕНЕЕ РЕЗУЛЬТАТИВНО И НЕ ВСЕГДА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ. ПРИЕМ МОНТЕЛУКАСТА ПРИВОДИЛ У БОЛЬНЫХ К УМЕНЬШЕНИЮ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ, ПОВЫШАЛ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ, ОТЧЕТЛИВО СНИЖАЛ СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ: КАТИОННОГО БЕЛКА ЭОЗИНОФИЛОВ, ОБЩЕГО IgE, СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, УМЕНЬШАЛ КОЛИЧЕСТВО ЭОЗИНОФИЛОВ В ОБЩЕМ АНАЛИЗЕ КРОВИ; УЛУЧШАЛ ПОКАЗАТЕЛИ ФВД, БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ НА УРОВНЕ БРОНХОВ СРЕДНЕГО И МЕЛКОГО КАЛИБРА, ОБЛЕГЧАЛ ДНЕВНЫЕ И НОЧНЫЕ СИМПТОМЫ АСТМЫ, ПРИВОДИЛ К СНИЖЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ПРИЁМЕ β_2 -АГОНИСТОВ, УМЕНЬШАЛ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И КОНЬЮНКТИВИТА. ТАКИМ ОБРАЗОМ, МОНТЕЛУКАСТ ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И ХОРОШО ПЕРЕНОСИМЫМ, УДОБНЫМ В ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЁГКОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО И СРЕДНЕТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МОНТЕЛУКАСТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЛЕЧЕНИЕ, ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОРТИКОСТЕРОИДЫ, КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович,
академик Белорусской академии
экологической антропологии,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры поликлинической
педиатрии Белорусской медицинской
академии последипломного образования
Адрес: 220013, Беларусь, Минск,
ул. П. Бровки, д. 3,
тел. (+375 017) 265-59-69
Статья поступила 12.01.2007 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Бронхиальная астма (БА) — широко распространенное у детей заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, ведущее при длительном персистирующем течении к структурным изменениям (ремоделированию) бронхов [1–3]. Раннее адекватное начало лечения с применением противовоспалительных препаратов способствует уменьшению воспалительных изменений, снижению тяжести заболевания, риска развития тяжелых обострений, улучшению качества жизни детей и подростков. В соответствии с последними международными и национальными руководствами в рамках стратегии доказательной медицины ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основными препаратами базисной терапии БА [4, 5]. Однако при неправильном выполнении пациентами техники ингалирования ИГКС, а также наличии фенотипических особенностей системы лекарственного метаболизма, негативной реакции больных и их родителей на назначение

I.V. Vasilevsky, Ye.N. Skep'ian

Byelorussian Medical Academy of Postgraduate
Education, Minsk

Montelukast in the treatment of bronchial asthma in children

THE RESEARCH OBJECTIVE WAS TO STUDY THE INFLUENCE EFFICIENCY OF MONTELUKAST, INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND CROMONES ON THE BRONCHIAL ASTHMA PERSISTENCE AMONG CHILDREN. 124 CHILDREN 6–14 YEARS OLD, SUFFERING FROM ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA, TOOK PART IN THE COMPARATIVE RESEARCH (1ST GROUP — 86 CHILDREN, WHO RECEIVED MONTELUKAST; 2ND GROUP — 20 CHILDREN, WHO RECEIVED INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS; AND 3RD GROUP — 18 CHILDREN, WHO RECEIVED SODIUM CROMOGLICATE). AMONG ALL THE CHILDREN, THE RESEARCHERS EXAMINED ATOPY MARKERS AND FUNCTIONS OF THE RESPIRATORY FUNCTIONS IN DYNAMICS. THE OBSERVATION PERIOD WAS 2 MONTHS. THE RESEARCH FINDINGS PROVED THAT THE ACTION OF MONTELUKAST MIGHT BE COMPARED WITH THE ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF THE INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS, ALTHOUGH IT WAS SOMEWHAT INFERIOR TO THEM. THE APPLICATION OF SODIUM CROMOGLICATE WAS LESS EFFECTIVE AND NOT ALWAYS ACCOMPANIED BY THE POSITIVE EFFECT. THE MONTELUKAST INTAKE LED TO REDUCTION OF THE BRONCHIAL HYPERREACTIVITY, INCREASED TOLERANCE TOWARDS PHYSICAL EXERCISES AMONG THE PATIENTS; LIKEWISE, IT CLEARLY REDUCED THE NUMBER OF ALLERGIC INFLAMMATION MARKERS IN THE BLOOD SERUM: EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN, GENERAL IgE, SPECIFIC IgE; REDUCED THE NUMBER OF EOSINOPHILES IN THE BLOOD; IMPROVED INDICES OF THE RESPIRATORY FUNCTIONS, BRONCHIAL PATENCY AT MEDIUM AND SMALL SIZED BRONCHI; RELIEVED DAILY AND NIGHT ASTHMA SYMPTOMS; REDUCED THE NEED IN β_2 -AGONISTS, AS WELL AS PRESENTATIONS OF THE ALLERGIC RHINITIS AND CONJUNCTIVITIS. THUS, MONTELUKAST WAS ACKNOWLEDGED AS THE EFFICIENT, WELL TOLERATED AND CONVENIENT MEDICATION FOR THE BASIC THERAPY OF MILD PERSISTENT AND MODERATE BRONCHIAL ASTHMA.

KEY WORDS: MONTELUKAST, BRONCHIAL ASTHMA, TREATMENT, INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS, SODIUM CROMOGLICATE, CHILDREN.

стероидов, объективно создаются условия, снижающие эффективность применения ИГКС или полностью затрудняющие их использование для базисной терапии БА. При этом получаемая пациентом доза препарата не всегда соответствует величине, необходимой для эффективного фармакологического контроля симптомов астмы [6]. Исходя из вышесказанного, в клинической практике возникла необходимость использования нового вида препаратов для базисного лечения БА, которые были бы эффективны, безопасны и удобны в приеме, и являлись бы во многих случаях альтернативой ИГКС [7]. Синтезированные за последние годы на основе глубокого изучения особенностей патогенеза БА антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются новым классом противовоспалительных средств, необходимых для лечения БА. Ожидается, что их широкое внедрение в клиническую практику позволит существенно повысить эффективность лечения БА как у детей и подростков, так и у взрослых [8]. Как известно, в период обострения БА в слизистой оболочке бронхов обнаруживается повышенное количество клеток, участвующих в развитии воспаления: эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и лимфоцитов. Эти клетки продуцируют целый ряд медиаторов, участвующих в аллергическом воспалении (гистамин, простагландины, фактор активирующий тромбоциты, лейкотриены (ЛТ), нейропептиды и другие). Взаимодействие воспалительных клеток друг с другом и выделение ими медиаторов приводит к вовлечению в патологический процесс невоспалительных клеток дыхательных путей, выделяющих в свою очередь цитокины и адгезивные молекулы [9, 10]. Существенная роль в поддержании хронического аллергического воспаления, бронхиальной гиперреактивности принадлежит ЛТ, которые представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты [11]. ЛТ способствуют

мобилизации и активации воспалительных клеток, участвуют в развитии морфологических изменений бронхиальной стенки (повышение массы гладкой мускулатуры бронхов, субэпителиальный фиброз, отёк, повреждение эпителиальной выстилки бронхиального дерева). ЛТ способны повышать секрецию бронхиальной слизи, увеличивать бронхиальную гиперреактивность, вызывать дисфункцию нейрональных механизмов. Доказано, что способность ЛТ повышать тонус бронхиальной мускулатуры человека в несколько раз сильнее, чем у ацетилхолина и гистамина [12, 13].

Таким образом, основные биологические свойства ЛТ: бронхоконстрикторное действие, хемотаксический эффект, способность резко стимулировать секрецию слизи, вызывать отёк слизистой оболочки бронхов, снижать активность мерцательного эпителия — позволяют выделить их в группу наиболее важных ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при БА [14] (табл. 1).

В настоящее время уточняются показания для применения антилейкотриеновых препаратов для лечения БА [15]. Эксперты Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) рекомендуют использовать их в качестве базисных средств первого ряда при легкой персистирующей БА в качестве монотерапии. Заслуживают внимания новые данные об эффективности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с ИГКС при терапии больных с тяжелой формой заболевания, на что указано в Научно-практической программе по астме Союза педиатров России [4]. В указанном документе подчеркивается тот факт, что образование цистениловых ЛТ в дыхательных путях не ингибируется ГКС, а назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов даёт комбинаторный положительный эффект. В итоге, их сочетание

Таблица 1. Основные биологические эффекты лейкотриенов (ЛТ)[14]

Эйкозаноид	Биологическое действие
ЛТ В ₄	• Является сильным хемотаксическим агентом для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов • Индуцирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, их агрегацию и дегрануляцию • Способствует аккумуляции лейкоцитов в тканях • Способствует секреции радикалов кислорода, лактоферрина и гидролитических ферментов нейтрофилами • Синергично с другими медиаторами увеличивает проницаемость сосудов (особенно в присутствии ПГ Е₂) • Способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам • Индуцирует сокращение легочной паренхимы (путем стимуляции освобождения Тх А₂) • Вызывает бронхоспазм • Участвует в иммунных реакциях
ЛТ С ₄ ЛТ D ₄ ЛТ Е ₄	• Вызывает бронхоконстрикцию • Усиливает бронхоконстрикторное действия гистамина • Повышает секрецию слизи в бронхиальном дереве • Вызывает вазоконстрикцию • Повышает проницаемость системных сосудов (вследствие сокращения терминальных артериол и дилатации венул) • Повышает проницаемость мелких сосудов • Участвует в иммунных реакциях
5-ГЭТЕ 15-ГЭТЕ	• Вызывает вазоконстрикцию • Активирует нейтрофилы и эозинофилы • Стимулирует хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов • Потенцирует освобождение медиаторов из тучных клеток • Повышает проницаемость сосудов • Стимулирует секрецию слизи
LXA ₄ LXB	• Является антагонистом в отношении бронхоконстрикции, вызванной ЛТ С₄ • Точно не установлено

Примечание:

5-ГЭТЕ — 5-моногидроксиэйкозатетраеновая кислота;

15-ГЭТЕ — 15-моногидроксиэйкозатетраеновая кислота;

LXA₄ — липоксин А₄;

LXB — липоксин В.

с иГКС при лечении больных с тяжелой БА позволяет снизить дозу стероидов. В литературе последних лет по данному вопросу приводится практическая рекомендация эффективного использования антилейкотриеновых препаратов в комбинации с иГКС у детей и подростков, страдающих «аспириновой БА». Как известно, эта форма БА отличается выраженной тяжестью течения. У пациентов с «аспириновой БА», 87% из которых получали ГКС внутрь или ингаляционно (иГКС), или и то и другое вместе, добавление к лечению монтелукаста позволило добиться существенного повышения показателя ОФВ₁ и снижения потребности в β₂-агонистах [1]. Специально выполненные исследования показали, что энтеральный путь введения лекарств по сравнению с ингаляционным, повышает правильность выполнения пациентами врачебных назначений с 57% до 80%, что в итоге способствует более эффективному лечению этого тяжелого социально-значимого заболевания [16].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное изучение эффективности монтелукаста иГКС и кромонов (кромогликат натрия) на течение БА у детей. Обследовано 124 ребёнка с atopической БА в возрасте от 6 до 14 лет. Все больные были разделены на три группы. В первую вошли 86 детей, получавших монтелукаст (средний возраст составил $10,4 \pm 0,32$ года, а длительность болезни $4,3 \pm 0,27$ года). Во 2 группе было 20 детей, получавших иГКС (средний возраст $11,8 \pm 0,4$ года, длительность заболевания $6,6 \pm 0,74$ года). В 3 группе — 18 детей, получавших кромогликат натрия (средний возраст $11,6 \pm 0,4$ года, а длительность заболевания — $5,6 \pm 0,6$ года). У всех детей исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) в динамике: перед лечением, через 2 нед, через 1 мес, а у части больных из первой группы (27 детей — 31%) через 2 мес от начала лечения. В 1-й группе больных с лёгким течением БА было 11 детей, средней степени тяжести — 71 и с тяжёлой астмой — 4 пациента. Среди больных 2-й группы 3 человека страдали среднетяжёлой, 17 больных — тяжёлой БА. Среди пациентов 3-й группы с легким течением БА было 8 человек, среднетяжёлым — 10. Период наблюдения составил 2 мес, в течение которых пациенты получали монтелукаст (Сингуляр, Мерк Шарп Доум, США) в виде жевательных таблеток в дозе 5 мг однократно вечером перед сном. Дозы иГКС и кромогликата натрия соответствовали степени тяжести БА и возрасту больных (в соответствии с принятыми протоколами лечения).

У детей всех трёх групп исследовали ФВД с помощью компьютерной флоуметрии (спирометр «МАС-1»), с характеристикой ЖЕЛ, МВЛ и ФЖЕЛ, ОФВ₁, ИТ, ПОС_{выд}, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, и с регистрацией кривой поток–объём. Для диагностики неспецифической гиперреактивности бронхов (БГ) проводили пробу с физической нагрузкой, в периоде клинической ремиссии [17]. До нагрузки и через 15 мин после её окончания выполняли компьютерную спирометрию. Пробу считали положительной при ухудшении одного из интегральных показателей бронхиальной

проходимости (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС_{выд}) на 15% и более по сравнению с базовым уровнем. За 6–12 ч до исследования отменяли противовоспалительные и спазмолитические препараты с учётом продолжительности их действия. Содержание аллергенспецифических (IgE) антител человека сыворотки крови (к клещам *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*, к шерсти кота, таракану) определяли радиоактивносorbентным тестом — RAST в системе Pharmacia UniCAP в юри А единицах (Kua/1), позволявшим изучить спектр сенсibilизации *in vitro*.

Обследование больных перед началом курса лечения и в динамике включало: клинический анализ крови, биохимическое исследование с определением билирубина, трансаминаз, тимоловой пробы. В течение всего периода лечения больные заполняли индивидуальные дневники, где оценивались симптомы астмы и потребность в β₂-агонистах в баллах, результаты пикфлоуметрии. При изучении спектра сенсibilизации по результатам тестирования в аллергологическом кабинете у 76,9% детей отмечены положительные пробы. Чаще всего была выявлена повышенная чувствительность к бытовым аллергенам, к клещу домашней пыли (соответственно у 46,1% и 32,4% обследованных детей). В 22,2% случаев обнаружена перекрестная сенсibilизация.

Статистическую обработку результатов исследований проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины и их ошибки. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критерию Стьюдента *t*. Для выявления связи между изучаемыми показателями проводили корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции (*r*) и определения его достоверности. Для сравнения относительных величин использовали метод альтернативного варьирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе терапии монтелукастом отмечено достоверное снижение БГ. В 1-й группе перед лечением выраженная БГ определялась у 56 (65%) из 86 человек, через 2 недели — у 43 (50%) пациентов, через 1 мес БГ оставалась у 23 (27%) человек и через 2 мес у 6 (23%) из 27 человек. Таким образом, при сравнении количества детей с БГ через 2 нед и через 1 и 2 мес от начала приёма монтелукаста очевидно, что их количество сократилось более чем в 2 раза ($p < 0,02$) (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что гиперреактивность бронхов в зависимости от пола детей в динамике была неодинаковой. Различия частоты БГ между мальчиками и девочками в 1-й день были достоверны ($p < 0,05$); таким образом, у девочек БГ перед лечением отмечалась чаще. По прошествии 2 нед терапии монтелукастом частота БГ у детей обоего пола стала одинаковой, а через 2 мес у мальчиков она была меньше ($p < 0,05$). Данный факт, возможно, объясняется наличием генетического полиморфизма в отношении фармакологической чувствительности больных к монтелукасту, то есть более избирательным действием препарата у мальчиков, что является

Таблица 2. Динамика наличия гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой ($n = 86$) на фоне лечения монтелукастом, $M \pm m, \%$

Период наблюдения	1 день 1	Через 2 нед 2	Через 1 мес 3	Через 2 мес ($n = 27$) 4
Число больных с признаками гиперреактивности бронхов	$65,0 \pm 5,0$	$50,0 \pm 5,4$	$27,0 \pm 4,8$	$23,0 \pm 4,3$
Значение p		$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,02$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,02$

важным фактом с позиции клинической фармакологии, но требует, на наш взгляд, дальнейшего изучения.

В сыворотке крови детей в динамике определяли содержание специфических иммуноглобулинов: к шерсти кота, к аллергенам таракана и клещам (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*); общего IgE; эозинофильного катионного белка. Результаты представлены в табл. 4.

На основании полученных данных можно отметить тот факт, что двухнедельного курса базисной терапии недостаточно для статистически достоверного снижения уровня специфических антител к определяемым аллергенам. Вместе с тем наметилась тенденция к снижению специфических IgE к шерсти кота в группе детей, получавших монтелукаст, и в группе пациентов, получавших иГКС. При изучении уровня сенсибилизации к различным аллергенам констатируется ведущая роль клещей, что проявилось более высокими уровнями аллергенспецифических антител ($p < 0,001$) в сыворотке крови в сравнении с антителами к шерсти кота и аллергенам таракана. У детей 1-й группы содержание общего IgE через 2 нед снизилось на 20,4% по сравнению с первоначальным значением

($p < 0,001$), а величина эозинофильного катионного белка составила перед лечением $40,5 \pm 2,8$ мкг/л и через 2 нед $22,6 \pm 1,6$ мкг/л. Таким образом, концентрация эозинофильного катионного протеина понизилась на 41,1% ($p < 0,01$). Результаты исследований демонстрируют тот факт, что динамика содержания катионного белка эозинофилов нагляднее отражает противовоспалительное действие монтелукаста в сравнении с динамикой общего IgE. Кроме того, обнаружено достоверное снижение концентрации эозинофильного катионного протеина в группе детей, получавших иГКС, хотя в меньшей степени, чем у больных, получавших монтелукаст.

Проведён корреляционный анализ между концентрацией специфических IgE к клещам, общего IgE, эозинофильного катионного белка в сыворотке крови и значениями параметров функции внешнего дыхания до и после проведения пробы с физической нагрузкой. Перед лечением получена отрицательная корреляция между уровнем общего IgE и значениями ОФВ₁, ПОС_{выд}, МОС₂₅, МОС₅₀ до проведения пробы с физической нагрузки и после. Положительная корреляционная связь выявлена между концентрацией эозинофильного

Таблица 3. Динамика выявления гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от пола на фоне лечения монтелукастом, $M \pm m$, %

Период наблюдения	1 день 1	Через 2 нед 2	Через 1 мес 3	Через 2 мес (n = 27) 4
Число лиц женского пола с гиперреактивностью бронхов	75,0 $\pm$ 3,6	50,0 $\pm$ 5,4*	35,0 $\pm$ 5,1*	33,0 $\pm$ 4,8*
Число лиц мужского пола с гиперреактивностью бронхов	62,0 $\pm$ 5,2	50,0 $\pm$ 5,4	24,2 $\pm$ 4,9*	20,0 $\pm$ 4,3*

Примечание:

* $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем (1 день) как в группе девочек, так и в группе мальчиков.

Таблица 4. Результаты исследования динамики содержания маркёров воспаления в сыворотке крови в группах детей, получавших монтелукаст (n = 28), иГКС (n = 20), кромогликат натрия (n = 17) ($M \pm m$)

Группы больных	До лечения 1	Через 2 нед после начала терапии 2	Значение p
IgE к аллергенам шерсти кота, КуА/л			
иГКС	31,27 $\pm$ 6,2	22,9 $\pm$ 5,9	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	26,2 $\pm$ 4,1	28,6 $\pm$ 4,2	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	29,52 $\pm$ 7,1	22,7 $\pm$ 5,8	$p_{1,2} > 0,05$
IgE к аллергенам таракана, КуА/л			
иГКС	1,23 $\pm$ 0,6	1,33 $\pm$ 0,7	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	1,52 $\pm$ 0,8	1,32 $\pm$ 0,8	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	2,03 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,7	$p_{1,2} > 0,05$
IgE к <i>D. pteronyssinus</i>, КуА/л			
иГКС	61,5 $\pm$ 3,1	56 $\pm$ 2,9	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	61,4 $\pm$ 2,8	62,9 $\pm$ 2,9	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	68,8 $\pm$ 3,3	68 $\pm$ 3,3	$p_{1,2} > 0,05$
IgE к <i>D. farinae</i>, КуА/л			
иГКС	59,5 $\pm$ 3	56,2 $\pm$ 3,1	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	58,7 $\pm$ 3	58,1 $\pm$ 3	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	67,8 $\pm$ 3,5	68 $\pm$ 3,4	$p_{1,2} > 0,05$
<i>D. microceras</i>, КуА/л			
иГКС	58,5 $\pm$ 2,9	53,1 $\pm$ 3,1	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	61,1 $\pm$ 2,95	60 $\pm$ 2,9	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	66,8 $\pm$ 3,5	65,1 $\pm$ 3,5	$p_{1,2} > 0,05$
Катионный белок эозинофилов, мкг/л			
иГКС	36,3 $\pm$ 2,1	30,8 $\pm$ 1,8	$p_{1,2} < 0,05$
Кромогликат натрия	40,8 $\pm$ 2,9	38,2 $\pm$ 2,5	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	40,5 $\pm$ 2,8	22,6 $\pm$ 1,6	$p_{1,2} < 0,001$

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**



**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}**

**ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)**

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР^{®†}.

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей, начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой чувствительности пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРА один раз в сутки вечером. **Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.** Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

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

Назначение СИНГУЛЯРА одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРА, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРА пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРА у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРОМ нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

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

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of mонтелукаст on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

катионного белка и значениями $ОФВ_1$, $ПОС_{Вьд}$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ до физической нагрузки и после. Через две нед от начала лечения монтелукастом коэффициент корреляции между уровнем общего IgE, концентрацией эозинофильного катионного белка и параметрами ФВД значительно уменьшился. Ослабление корреляционной связи через две нед от начала лечения монтелукастом нами объясняется выраженным противовоспалительным эффектом последнего.

Как следует из данных табл. 5, при исследовании ФВД до физической нагрузки в процессе терапии монтелукастом у детей уже к концу 2-й нед выявлено достоверное увеличение уровня исходного значения $ОФВ_1$ на 10%. Через мес $ОФВ_1$ возрос еще более (на 17%). Значение $ОФВ_1$ после физической нагрузки через 2 нед достоверно увеличилось на 12%, через 1 мес увеличение $ОФВ_1$ оказалось ещё более существенным и составило 23% по сравнению с первоначальным значением $ОФВ_1$ после нагрузки. Через 2 мес от начала лечения динамики данного показателя не отмечалось. При лечении монтелукастом отмечены достоверные улучшения значений ФЖЕЛ до и после нагрузки уже через 2 нед на 6%. Через 1 и 2 мес значения ФЖЕЛ до и после нагрузки оставались стабильными, но увеличились по сравнению с первоначальными значениями на 9 и 12% соответственно.

На фоне терапии монтелукастом установлено статистически значимое увеличение бронхиальной проходимости на уровне крупных бронхов и особенно на уровне бронхов среднего и мелкого калибра (табл. 5). На уровне крупных бронхов достоверное улучшение бронхиальной проходимости отмечено через 1 мес от начала лечения: $МОС_{25}$ возросла на 11% до нагрузки и на 18% после нагрузки в сравнении с исходным значением. Наиболее выраженным оказалось увеличение бронхиальной проходимости на уровне средних бронхов. Увеличение $МОС_{50}$ до и после нагрузки уже через 2 нед по сравнению с первоначальным уровнем оказалось равным 8 и 13 соответственно. Через 1 мес величина $МОС_{50}$ до и после нагрузки по сравнению с первоначальным возросла на 17 и 24% соответственно и в течение последующего мес оставалось стабильным. Максимальное влияние приём монтелукаста оказывает на улучшение проходимости на уровне дисталь-

ных бронхов. Значение $МОС_{75}$ до и после нагрузки возросло по сравнению с первоначальным уровнем на 12 и 15%, соответственно, уже через 2 нед от начала приёма монтелукаста. Через 1 мес увеличение $МОС_{75}$ до и после нагрузки возросло по сравнению с исходными значениями на 18 и 21%. Через 2 мес зарегистрировано ещё большее увеличение $МОС_{75}$ после нагрузки (24%) (табл. 5).

В проведённом исследовании мы проанализировали влияние приема монтелукаста на содержание эозинофилов крови у больных с БА (табл. 6). У детей 1 группы нами получено достоверное снижение количества эозинофилов уже через 1 нед на 22%, через 1 мес содержание эозинофилов достоверно снизилось на 40% по сравнению с первоначальным значением. В группах детей, получавших иГКС и кромогликат натрия, статистически достоверного уменьшения уровня эозинофилов крови не произошло.

Побочных эффектов при приёме монтелукаста не отмечено. Результаты проведённых нами исследований свидетельствуют о том, что данный препарат оказывает хороший терапевтический эффект в качестве монотерапии у детей с БА лёгкой и средней степени тяжести. Субъективное улучшение отмечалось при анализе заполняемых дневников в виде уменьшения выраженности дневных симптомов астмы, урежения частоты ночных пробуждений, уменьшения и (или) исчезновения симптомов аллергического ринита, конъюнктивита. Дети и их родители отмечали увеличение возможности объёма физических нагрузок, что свидетельствует о повышении толерантности к физической нагрузке. Улучшение субъективных и объективных показателей происходило на фоне снижения потребности в приёме β_2 -агонистов.

Выводы

Монтелукаст является эффективным и хорошо переносимым, удобным в применении препаратом для базисной терапии БА лёгкого и среднетяжёлого течения. Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что монтелукаст вызывает у больных:

- уменьшение гиперреактивности бронхов и улучшает толерантности к физической нагрузке,

Таблица 5. Динамика показателей кривой поток — объём у детей с бронхиальной астмой при лечения монтелукастом ($M \pm m$, %)

Группы	До лечения 1	Через 2 нед 2	Значение p	Через 1 мес 3	Значение p	Через 2 мес 4	Значение p
ОФВ₁ до ФН после ФН	72 ± 1,63 65 ± 1,72	79 ± 1,36 73 ± 1,55	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,2} < 0,001$	84 ± 1,19 80 ± 1,15	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	82 ± 0,62 78 ± 0,49	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$
ФЖЕЛ до ФН после ФН	87 ± 1,6 81 ± 1,58	92 ± 1,38 86 ± 1,4	$p_{1,2} < 0,02$ $p_{1,2} < 0,05$	95 ± 1,2 91 ± 1,29	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	94 ± 0,6 89 ± 0,6	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$
ПОС_{Вьд} до ФН после ФН	134 ± 3,4 125 ± 3,3	138 ± 3,02 129 ± 3,3	— —	143 ± 2,81 136 ± 3,4	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$	150 ± 1,5 136 ± 1,7	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,01$
МОС₂₅ до ФН после ФН	79 ± 2,28 72 ± 2,14	82 ± 2,1 77 ± 1,96	— —	88 ± 1,74 85 ± 1,75	$p_{1,3} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,001$	87 ± 0,93 83 ± 1,15	$p_{1,4} < 0,01$ $p_{1,4} < 0,001$
МОС₅₀, % до ФН после ФН	77 ± 1,97 68 ± 2,2	83 ± 1,85 77 ± 2,1	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,2} < 0,01$	90 ± 1,82 84 ± 2,2	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	90 ± 1,03 85 ± 1,2	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$
МОС₇₅ до ФН после ФН	76 ± 2,19 67 ± 2,46	85 ± 2,25 77 ± 2,2	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,2} < 0,01$	90 ± 2,02 81 ± 1,99	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	89 ± 1,21 83 ± 1,2	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$

Примечание:

до ФН — до физической нагрузки;

после ФН — после проведения физической нагрузки.

Таблица 6. Сравнительные данные исследования динамики содержания эозинофилов в периферической крови в группах детей, получавших монтелукаст, ингаляционные глюкокортикостероиды, кромогликат натрия ($M \pm m$)

Группы детей	До лечения 1	Через 1 нед 2	Значение р	Через 2 нед 3	Значение р	Через 1 мес 4	Значение р
Монтелукаст	$8,1 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,6$	$p_{1,2} < 0,05$	$6,3 \pm 0,6$	$p_{1,3} < 0,05$	$4,9 \pm 0,6$	$p_{1,4} < 0,001$
иГКС	$7,7 \pm 1,1$	$7,3 \pm 0,7$	—	$8,6 \pm 0,98$	—	$6,7 \pm 0,52$	—
Кромогликат натрия	$7,4 \pm 1,29$	$9,7 \pm 0,9$	$p_{1,2} < 0,01$	$6,4 \pm 1,09$	—	$6,68 \pm 0,44$	—

- достоверное снижение содержания маркёров аллергического воспаления: катионного белка эозинофилов, общего IgE, специфических IgE, уменьшение количества эозинофилов в общем анализе крови.
- улучшение показателей функции внешнего дыхания, бронхиальной проходимости на уровне бронхов среднего и мелкого калибра,
- облегчение дневных и ночных симптомов астмы,
- снижение потребности в приёме β_2 -агонистов,
- уменьшение проявлений аллергического ринита и конъюнктивита.

Указанное выше обосновывает использование монтелукаста в качестве базисной терапии у детей с БА особенно в тех случаях, когда с помощью иГКС не удаётся достигнуть полного контроля над заболеванием или при невыполнении родителями рекомендаций врача в связи со стероидофобией, а также другими, ранее отмеченными ситуациями. Как указывают эксперты Доклада рабочей группы GINA пересмотра 2006 г., в некоторых странах монтелукаст, разрешённый для лечения БА, назначают с 2-летнего возраста [1]. У детей его фармакокинетический профиль (площадь под кривой «концентрация в плазме–время») после разового приёма 5 мг сопоставим с таковым после приёма таблетки 10 мг у взрослых. Биодоступность препарата у детей такая же, как у взрослых, приём пищи, по-видимому, не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность этого лекарственного средства. Очень

важным является то обстоятельство, что клинический эффект антилейкотриеновых препаратов, включая монтелукаст, начинается через несколько часов или несколько дней после первого приёма. Из этого вытекает важное для практической работы положение — антилейкотриеновые лекарственные препараты считаются средствами из группы контроля (поддерживающей терапии — противовоспалительная группа препаратов), но не средствами неотложной помощи.

На основании полученного опыта применения монтелукаста в лечении БА у детей мы сформулировали условия для предпочтительного назначения антилейкотриеновых препаратов (в частности — монтелукаста) у детей. К ним следует отнести:

- неправильное выполнение пациентами техники ингаляций иГКС;
- наличие фенотипических особенностей системы лекарственного метаболизма, приводящие к тому, что получаемая пациентом доза иГКС не всегда соответствует величине, необходимой для эффективного фармакологического контроля астмы;
- сопутствующие моменты, приводящие к усилению бронхиальной реактивности при попытке ингаляционной терапии;
- негативная реакция больных и их родителей на назначение иГКС, что чрезвычайно затрудняет использование их для базисной терапии, как основных средств, контролирующих течение БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр. — 2006. — М., 2006.
2. Клинические рекомендации. Педиатрия / Под ред. А.А. Баранова. — М., 2005. — С. 36–80.
3. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы (Утверждён МЗ РБ 25.10.2006, № 807). — Минск, 2006. — 55 с.
4. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа. — М., 2004. — 46 с.
5. Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы. Пересмотр. — 2006. — Минск, 2006. — 76 с.
6. Геппе Н.А., Эрдес С.И. Антагонист лейкотриеновых рецепторов — сингуляр в лечении бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. — 1998. — № 4. — С. 8–11.
7. Куличенко Т.В. Монтелукаст в лечении аллергических болезней // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3. — № 4. — С. 32–41.
8. Diamant Z., van der Molen T. Treating asthma: is there a place for leukotriene receptor antagonists? // Respir. Med. — 2005. — V. 99. — P. 655–662.
9. Pifferi M., Caramelia D., Ragazzo V. et al. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study // Ped. Allergy Immunol. — 2004. — V. 15, № 5. — P. 472–473.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 2001.

11. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе бронхиальной астмы // Здравоохранение. — 2003. — № 5. — С. 31–35.
12. Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // Allergy. — 2006. — V. 61. — P. 737–742.
13. Pajaron-Fernandez M., Garcia-Rubia S., Sanchez-Solis M., Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children // Pediatr. Pulmonol. — 2006. — V. 41, № 3. — P. 222–227.
14. Булкина Л.С., Чучалин А.Г. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 17. — С. 1116–1120.
15. Currie G.P., Lee D., Srivastava P. Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? // Chest. — 2005. — V. 128. — P. 2954–2962.
16. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Сравнительное изучение влияния монтелукаста на содержание аллергенспецифических (IgE) антител, эозинофильного катионного белка у детей с бронхиальной астмой / 2-й Всероссийский конгресс по детской аллергологии. Тезисы докладов. — М., 2003. — С. 29–30.
17. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Толерантность к физической нагрузке и её коррекция у детей с бронхиальной астмой // Европейский конгресс по астме (Москва, 9–12 сентября 2001 г.) Научные труды / Под ред. Р.И. Сепиашвили. — Т. 2, № 1. М., 2001. — 183 с.

И.Э. Сулаберидзе, О.К. Ботвиньев

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Психологические особенности детей, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕННОЙ РАБОТЫ БЫЛО ВЫЯВЛЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫЯВИЛИ ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ТАКИХ ДЕТЕЙ, ЧТО СЛУЖИТ ОБОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, КОРРЕКТИРУЮЩИХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОТКЛОНЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС, ОТКЛОНЕНИЯ, ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ.

Контактная информация:

Ботвиньев Олег Константинович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии ФППО
педиатров им. И.М. Сеченова
Адрес: 119333, Москва,
ул. Д. Ульянова, д. 84,
тел. (495) 135-69-89
Статья поступила г., 20.12.2006
принята к печати г. 29.03.2007

22

Язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) у детей вследствие её широкой распространённости, особенностей клинического течения, высокого риска ранней манифестации и инвалидизации пациентов представляет собой серьёзную медико-социальную проблему [1]. За последние годы частота ЯБ ДПК у детей увеличилась на 30% [2].

Этиология ЯБ была пересмотрена в 80-е годы XX века после идентификации *H. pylori* — возбудителя язвенных процессов в желудке и ДПК. Тогда же существенно изменились и терапевтические подходы к ведению подобных пациентов. Однако сегодня, спустя 20 лет, мы не можем с полной уверенностью сказать, что сумели вылечить всех людей, страдающих ЯБ. Ещё не все данные по её этиологии и патогенезу нам досконально известны. Вероятно, именно поэтому ЯБ ДПК продолжают традиционно относить к психосоматической патологии. Это означает, что у большинства больных отмечаются различные психологические отклонения: раздражительная слабость, эмоциональная лабильность, головная боль, различные фобии, аггравация жалоб и симптомов [3, 4].

В современных условиях дети отличаются ускоренным физическим, психическим и половым развитием, при этом взаимодействие между функциями ЦНС и функциональным состоянием органов пищеварения может значительно изменяться. В настоящее время установлено влияние хронического психоэмоционального стресса на развитие заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и ЯБ ДПК [5, 6]. В то же время особенности психологического состояния детей с ЯБ ДПК, которое может повлиять на дальнейшее формирование личности ребенка, а также на течение основного заболевания, до конца не изучены.

С целью изучения психологических особенностей детей с ЯБ ДПК нами в условиях стационара (Детская клиническая больница №7 Москвы) был обследован 71 ребёнок (39 мальчиков и 32 девочки), в возрасте от 8 до 16 лет. Для сравнения использовали данные Т.М. Маневич [7].

Дети поступали в стационар в острый период заболевания. Диагноз ЯБ ДПК ставили на основании анамнестических, клинических, инструментальных

I.E. Sulaberidze, O.K. Botvin'yev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Psychological peculiarities of the children, suffering from the peptic ulcer disease

THE OBJECTIVE OF THIS WORK WAS TO REVEAL THE PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE PEPTIC ULCER DISEASE. THE RESEARCH FINDINGS DISCLOSED CONSIDERABLE CHANGES IN THE PSYCHOLOGICAL STATUS OF THESE CHILDREN, WHICH IS A SUFFICIENT GROUND FOR THE APPLICATION OF MEDICATIONS, CORRECTING THE PSYCHOLOGICAL DEVIATIONS.

KEY WORDS: CHILDREN, PSYCHOLOGICAL STATUS, DEVIATIONS, PEPTIC ULCER DISEASE.

(эзофагогастродуоденоскопия — ЭГДС) и лабораторных методов исследования. По показаниям у больных проводили электроэнцефалографию, их консультировали невропатологи.

Для оценки психологического статуса детей применяли следующие тесты.

- ♦ Адаптированный вариант личностного вопросника Р. Кеттелла, который позволяет определить наиболее характерные типы личности детей школьного возраста.
- ♦ Шкала тревожности для подростков, разработанная Кондашом, которая содержит 30 ситуаций, определяющих возможные варианты переживаний подростков.
- ♦ Опросник Басса–Дарки (тест, в той или иной степени определяющий агрессивность и враждебность ребенка, указывающие на уровень деструктивных тенденций).
- ♦ Тест межличностных отношений, который даёт возможность определить положение и отношение больных детей в семье и школе.
- ♦ Для измерения степени выраженного сниженного настроения, т. е. субдепрессии, проводили тестирование по шкале Цунга, а для установления наличия у больных депрессии и оценки её уровня была использована шкала Монтегери — Асберга.

Полученные данные обработаны с использованием компьютерных программ «STATISTICA» и «АСТА».

У преобладающего большинства детей с ЯБ ДПК (90%) отмечали слабость и утомляемость. Все пациенты жаловались на боли в животе (эпигастральные — 70,4%, вокруг пупка — 5,6%, по всему животу — 8,5%). Для больных были характерны голодные боли в эпигастральной области (12,7%), боли в животе, возникающие при психоэмоциональной нагрузке (31%). Часто дети с ЯБ ДПК жаловались на тошноту (39,4%), рвоту (15,5%), изжогу (38,8%). Более половины из них страдали также головной болью (50,7%), в том числе вызванной психоэмоциональными нагрузками (16,9%). Кроме того, у детей с ЯБ ДПК отмечались головокружения (28,2%).

При анализе семейного анамнеза было установлено, что 5,6% матерей детей с ЯБ ДПК во время беременности страдали анемией, а у 9,2% родственников детей помимо язвенной болезни, отмечались онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта.

У всех детей отмечались разные стадии течения заболевания и различные сочетания сопутствующих болезней. Предварительный клинический диагноз подтверждали данными ЭГДС, которые определяли и стадию заболевания. У большинства детей ЯБ ДПК была диагностирована впервые. Довольно часто выявлялись активные язвы луковицы ДПК (43,7%), с новообразованными красными рубцами (38,0%) и в стадии рубцевания (21,1%). При ЭГДС у обследованных отмечены гиперсекреция слизистой оболочки желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, эрозивный и простой бульбит. Кроме того, у 22,5% обследованных деформация луковицы ДПК.

Исследования психологического статуса показали, что у детей с ЯБ ДПК выявлялись индивидуальные акцентуации характера, агрессивность, тревожность.

Как видно из рис. 1, при ЯБ ДПК средние значения личностных факторов отличаются от таковых в группе здоровых детей. Показатели при определении первых 8 факторов (коммуникабельность — А–1, интеллект — В–2, устойчивость к стрессам — С–3, возбудимость — D–4, зависимость — E–5, благоразумие — F–6, добросовестность — G–7, робость — H–8) были достоверно ниже у больных детей с ЯБ ДПК ($p < 0,001$), чем у здоровых. С 9-го по 12-й фактор (чувствительность — I–9, тревожность — O–10, самоконтроль — Q3–11, напряженность — Q4–12) пока-

затели у обследованных оказались намного выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Тестирование по шкале Кондаша, продемонстрировало, что высокая «школьная» тревожность у детей с ЯБ ДПК составляет > 60%, низкая самооценочная тревожность — 15,7%. Дети с ЯБ ДПК больше страдают низкой межличностной тревожностью, а также для большинства характерна высокая общая тревожность (рис. 2).

По данным теста-опросника Басса–Дарки, который выявляет враждебность и агрессивность детей с ЯБ ДПК (рис. 3) первые 3 фактора (физическая — 1, косвенная агрессия — 2, раздражительность — 3) у обследованных достоверно не отличается от показателей у здоровых детей, а факторы с 4-го по 8-й (негативизм — 4, обида — 5, подозрительность — 6, вербальная агрессия — 7, чувство вины — 8), и индексы враждебности (9) и агрессивности (10) оказались у них намного выше ($p < 0,001$).

Опрос по тесту межличностных отношений выявил у этих детей напряженность при общении их в семье (с матерью, отцом, братом/сестрой) и в школе (с лучшим другом, классным руководителем). Жизнь в обстановке хронической напряженности и раздражительности вызывает у детей склонность к депрессивному состоянию.

С применением использованных тестов удалось быстро и эффективно установить степень депрессии.

Проведенные в 1-е и 2-е сут госпитализации исследования показали, что по тесту Цунга депрессивное состоя-

Рис. 1. Характеристика личностных факторов у детей с ЯБ ДПК

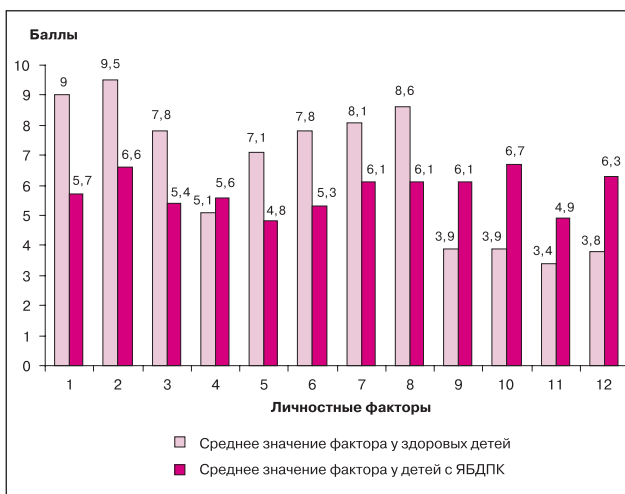
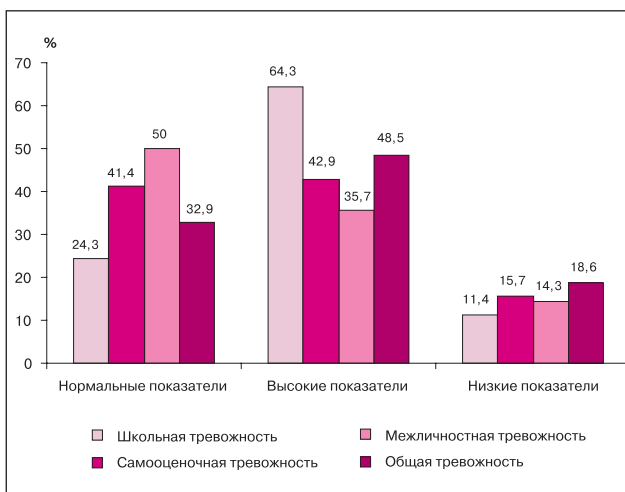


Рис. 2. Показатели тревожности (в %) у детей с ЯБ ДПК



ние выявляется у 46,1%, детей с ЯБ ДПК а по тесту Монтегери–Асберга — у 42,3%, т. е. у значительного числа больных.

На фоне лечения основного заболевания коэффициент депрессивности уменьшается, состояние детей улучшается, хотя полностью не устраняется (рис. 4).

Таким образом, проведенное исследование показало, что дети, больные ЯБ ДПК, замкнутые, не готовые к стрессам, легко возбудимые, несамостоятельные, робкие, чувствительные, тревожные, напряженные, у них отмечается повышенный самоконтроль. У этих детей понижается работоспособность, что сказывается на аналитической деятельности мозга и затрагивает психическую сферу. Это мобилизует влияние на деятельность ЦНС, что проявляется в снижении деятельности левого полушария и активации правого с повышением эмоционально-психологического статуса [8].

Проведенные исследования выявили психологические отклонения у детей с ЯБ ДПК — высокую «школьную», самооценочную и общую тревожность. Они более раздражи-

тельны, негативно смотрят на жизнь, обидчивы, подозрительны, к людям относятся настороженно, недоброжелательно, для них характерны повышенное чувство вины, вербальная агрессия, вследствие чего у таких детей отмечаются высокие показатели индексов враждебности и агрессивности. У многих детей с ЯБ ДПК это подтверждается напряженностью в семье, школе и с друзьями. Все видят в «черных красках».

Перенесенные стрессы, хроническое физическое недомогание, постоянная тревога, напряженность, раздражительность часто вызывают у детей не только снижение настроения (они становятся пессимистами без уверенности в себе и веры в будущее), но и депрессию разной степени выраженности. Психологические отклонения в детском и подростковом возрасте могут вызвать изменения психики и сформировать психически нездорового человека. С учетом этого обстоятельства, в схемы лечения пациентов с ЯБ ДПК целесообразно включать препараты для коррекции психологических отклонений — седативные и анксиолитические средства.

Рис. 3. Психологические особенности обследованных по тесту-опроснику Басса–Дарки

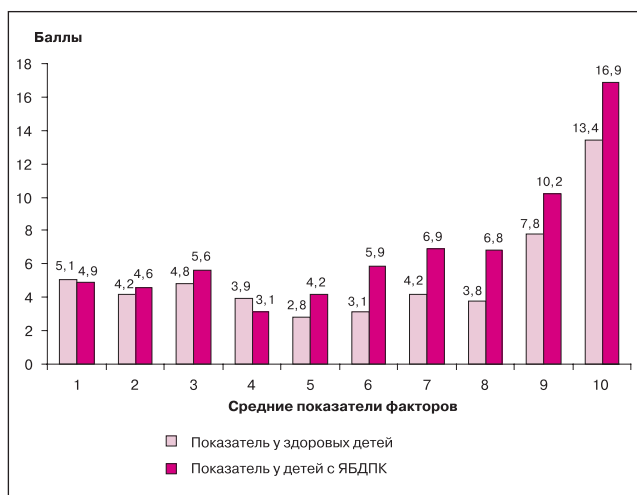
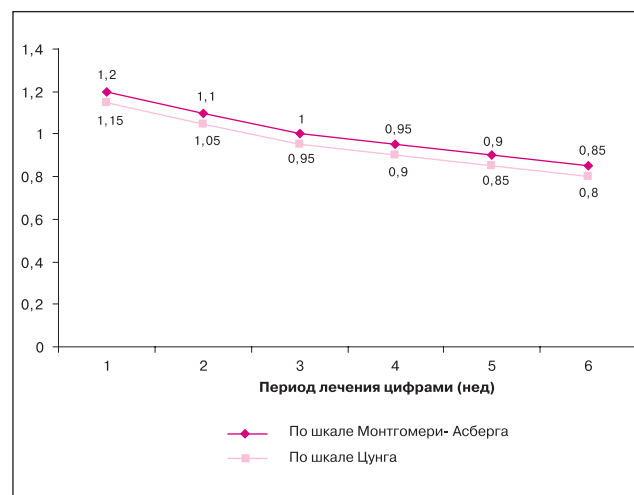


Рис. 4. Динамика коэффициента депрессивности по шкалам Монтегери–Асберга и Цунга на фоне лечения



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология — М.: 2002. — 590 с.
2. Демина В.Ф. и соавт. Гастроэнтерология. Лекции по педиатрии — М.: 2003. — Т. 3. — 320 с.
3. Старшенбаум Г.В. Психосоматика и Психотерапия: исцеление души и тела — М.: Институт психотерапии. — 2005. — 490 с.
4. Лакосина Н.Д., Сергеев И.И., Панкова О.Ф. Клиническая психология — М.: МЕДпресс-информ. — 2005. — 414 с.
5. Бурлуцкая А.В. и соавт. Роль вегетативной нервной системы, уровня тревожности, эмоциональной устойчивости при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей // Материалы II Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» 15–17 октября. — 2003. — 27 с.
6. Смирнова Г.П. и соавт. Язвенная болезнь у детей. Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России 21–23 марта, Москва. — 2006. — 133 с.
7. Маневич Т.М. Хронические головные боли напряжения у детей и подростков: клиническая и психологическая оценка: Дис. ... мед. наук. — М., 2002. — 122 с.
8. Бобылева О.В., Глазачев О.С. Динамика результативной деятельности человека и её психофизиологические корреляторы при острой дозированной гипоксии. Всероссийский симпозиум «Механизмы интеграции функций в норме и при психосоматических расстройствах» 24–25 октября. — Курск, 2005. — С. 11–17.

Д.Ю. Белоусов

Российское общество клинических исследователей, Москва
 Центр фармакоэкономических исследований, Москва

Экономический анализ вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков

В ДАННОМ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ОЦЕНЕНЫ ВСЕ ВОЗМОЖНЫЕ ЗАТРАТЫ НА ЛЕЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ГРИППА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ПОКАЗАНО, ЧТО МАССОВАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИВЕДЕТ К СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОБЕСПЕЧИТ ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ, КАК ЗА СЧЕТ ПРЯМЫХ МЕДИЦИНСКИХ РАСХОДОВ, ТАК И ЗА СЧЕТ КОСВЕННЫХ ЗАТРАТ. КОСВЕННЫЕ ЗАТРАТЫ ЯВЛЯЮТСЯ ОСНОВНЫМ ИСТОЧНИКОМ ПОТЕРЬ СРЕДСТВ РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВА ОТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГРИППОМ И ОРВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ВАКЦИНАЦИЯ НА 57% СНИЖАЕТ ВЫПЛАТЫ ПО БОЛЬНИЧНЫМ ЛИСТАМ И ПОТЕРИ НА ПРОИЗВОДСТВЕ; НА 52% СНИЖАЕТ ЗАТРАТЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРВИ, А ТАКЖЕ ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА, «ПОГОЛОВНАЯ» ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРЕДСТАВЛЯЕТСЯ БОЛЕЕ ВЫГОДНОЙ, ТАК ЖЕ, КАК И СТРАХОВЫМ КОМПАНИЯМ, КОТОРЫЕ В ЭТОМ СЛУЧАЕ СМОГУТ ПОЛУЧИТЬ ДОХОД ОТ НЕПРЯМОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ВЫГОДЫ И, ВЕРОЯТНО ВСЕГО, НЕ БУДУТ НУЖДАТЬСЯ В СУБСИДИЯХ ПРАВИТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВСЕОБЩЕЙ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ГРИППА У ГРАЖДАН ДО 14 ЛЕТ. ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОБОСНОВАНА КАК С КЛИНИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ, ТАК И С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФАРМАКОЭКОНОМИКА, ГРИПП, ОРВИ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА.

25

Контактная информация:

Белоусов Дмитрий Юрьевич,
 руководитель Российского общества
 клинических исследователей,
 проектный менеджер
 ООО «Центр фармакоэкономических
 исследований»
 Адрес: 117305, Москва,
 ул. Нагатинская д. 3а,
 тел. (499) 611-51-00
 Статья поступила 14.03.2006 г.,
 принята к печати 29.03.2007 г.

Грипп является серьёзным заболеванием, прежде всего, с точки зрения возникновения осложнений, наиболее частыми из которых являются: острый бронхит, пневмония (первичная вирусная или вторичная бактериальная), синдром токсического шока, энцефалит и поражение миокарда (миокардит). Грипп может быть смертельным заболеванием. Самая частая причина смерти — пневмония [1].

В 90-х годах прошлого века в России ежегодно заболевало острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) от 27,1 до 43,4 млн человек [2]. ОРВИ в структуре инфекционной заболеваемости занимают до 90% и являются одной из самых актуальных проблем здравоохранения, наносят огромный экономический ущерб как здоровью населения, так и экономике страны [3].

Кроме того, грипп характеризуется достаточно высокой смертностью, особенно в группах повышенного риска. Зимой 1989–1990 гг. от гриппа умерло 28 тыс. чел.; в большинстве случаев летальные исходы регистрируются среди людей в возрасте старше 65 лет и детей раннего возраста (до 1–1,5 лет) [4]. Так, например, количество смертей детей в возрасте до 1 года за январь — декабрь 2002 г. в РФ от гриппа, ОРИ и пневмонии составило 42 634 случая, что больше, чем в 2001 г. на 11% [2].

D.U. Belousov^{1,2}

¹ Russian society of clinical researchers, Moscow

² Center of pharmaeconomical research, Moscow

Economical analysis of flu vaccine prevention for children and teenagers

THIS CLINICAL-ECONOMICAL ANALYSIS INCLUDES ALL POSSIBLE TREATMENT EXPENDITURES AND POSSIBLE PROFIT FROM VACCINATING CHILDREN AND TEENAGERS VERSUS FLUE. IT SHOES THAT MASS VACCINATION OF CHILDREN AND TEENAGERS WILL LEAD TO LOWER DISEASE INCIDENCE AND MORTALITY DURING EPIDEMICAL RISING OF THE DISEASE AND PROVIDE SIGNIFICANT ECONOMICAL EFFECT BOTH BECAUSE OF DIRECT MEDICAL EXPENSES AND BECAUSE OF COLLATERAL EXPENSES. COLLATERAL EXPENSES ARE THE MAIN SOURCE OF LOSS FOR THE STATE OF RUSSIA FROM CHILD AND TEENAGER FLUE AND SARS. VACCINATION BRINGS SICK LEAVES AND LOST TIME PAYMENTS DOWN BY 57%, EXPENSES FOR TREATING FLUE AND SARS TOGETHER WITH THEIR COMPLICATIONS BY 52%. IN THE RUSSIAN SOCIETY TOTAL CHILD AND TEENAGER VACCINATION APPEARS AS MORE PROFITABLE, FOR INSURANCE COMPANIES AS WELL. IN THIS CASE INSURANCE COMPANIES WILL BE ABLE TO BENEFIT FROM INDIRECT MEDICAL PROFIT AND, MOST PROBABLY, WON'T BE NEEDING STATE SUBSIDIZING FOR CONDUCTING TOTAL VACCINATION AGAINST FLUE OF ALL CITIZENS AGED UNDER 14. ANTI-FLUE VACCINATION IS FEASIBLE BOTH IN TERMS OF CLINICAL RESULTS AND ECONOMIC FEASIBILITY.

KEY WORDS: PHARMAECONOMICS, FLUE, SARS, CHILDREN, TEENAGERS, VACCINE PREVENTION.

Так, в Санкт-Петербурге средний показатель смертности от гриппа, ОРВИ и острых пневмоний за 30 лет был равен 37,0 на 100 тыс. населения, что по России соответствует 53 тыс. смертей в год [5].

В настоящее время для ведения пациентов в РФ используется Стандарт медицинской помощи больным гриппом, разработанный экспертами в 2005 г. [6]. При наличии осложнений, таких как пневмония, бронхит, синусит, отит, тактика ведения подразумевает привлечение дополнительных Стандартов [7–10].

Существует несколько способов борьбы с гриппом: профилактика и лечение. К сожалению, сегодня в мире существует ограниченное количество препаратов, позволяющих эффективно лечить грипп. Эпидемии гриппа можно взять под контроль лишь путем вакцинации населения, применения противовирусных средств для симптоматического лечения или для профилактики, что, возможно, произойдет в будущем. Однако пока основным средством предотвращения и борьбы с гриппом остается вакцинация. Охват населения прививками против гриппа в России еще недостаточен, что не позволяет говорить о массовой вакцинации населения и формировании резистентной прослойки.

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

Грипп является причиной избыточной смертности людей с разными видами хронической патологии, прежде всего, заболеваниями сердца, легких, нарушениями обмена веществ (диабет), иммунодефицитными состояниями или их комбинациями. При указанной патологии избыточная смертность колеблется от 104 до 870 на 100 тыс. населения при показателе 2 в группе клинически здоровых лиц [3].

Гриппозная инфекция представляет опасность для беременных женщин (обострение хронической патологии) и плода (спонтанный аборт, задержка развития, нарушение функции ЦНС и т.д.), но противогриппозные вакцины не противопоказаны беременным, как часто считают акушеры [3].

Вакцинопрофилактика снижает заболеваемость гриппом. У привитых инфекция протекает легко, уменьшается частота осложнений и избыточной смертности. Так, среди вакцинированных пациентов с бронхиальной астмой случаи заболевания гриппом наблюдались на 67,5% реже. На 69% снижается заболеваемость острым средним отитом у привитых детей в возрасте от 6 до 30 мес по сравнению с непривитыми [3].

Правильно организованная иммунопрофилактика гриппа сопровождается снижением заболеваемости другими ОРВИ. Это снижение по данным разных авторов лежит в пределах 25–65% [3].

Существует система международного наблюдения за антигенной изменчивостью вируса, позволяющая ежегодно определять, какие штаммы являются актуальными и должны войти в состав вакцины, предназначенной для иммунопрофилактики в новом сезоне. Выраженный противогриппозный иммунитет сохраняется у подавляющего большинства привитых инактивированной вакциной не более 12 мес [3].

Данные о быстрой и регулярной изменчивости вируса гриппа наряду с материалами об угасании противогриппозного иммунитета в течение 12 мес стали главными аргументами при выработке мировым сообществом предложения проводить прививки ежегодно, используя грип-

позные вакцины с постоянно обновляемым антигенным составом [3].

В подавляющем большинстве стран вакцинируются только пациенты, относящиеся к группам повышенного риска заболеваемости и смертности от гриппа. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 января 1998 г. № 25 «Об усилении мероприятий по профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» вакцинироваться должны:

- все дети в возрасте от 6 мес до 14 лет;
- все лица ≥ 65 лет с хроническими заболеваниями и без них;
- лица с хроническими заболеваниями;
- пациенты домов инвалидов и престарелых;
- медицинские работники, которые оказывают медицинскую помощь или другие услуги населению;
- беременные женщины со II-го триместра;
- работники специальных учреждений по уходу за больными с хронической патологией, контактирующие с контингентом этих учреждений;
- члены семей пациентов из групп высокого риска;
- работники учебных заведений;
- работники сферы обслуживания населения (работники транспорта, деятельность которых связана с перевозкой населения; торговли и общественного питания и т.п.).

Вакцинация этих групп является наиболее важной, но и для здоровых взрослых (особенно для работающих в высокорентабельных отраслях российской экономики) она далеко небесполезна [4].

Современные инактивированные вакцины третьего поколения хорошо переносятся лицами любого возраста, начиная с 6 мес, и вызывают выраженный иммунный ответ [3]. Изначально инактивированная гриппозная вакцина была разработана во время Второй мировой войны для защиты взрослых здоровых военнослужащих Соединенных Штатов. Поставив себе основную цель — предотвратить заболевания гриппом для поддержания боевой готовности, военные лаборатории США провели с 1943 по 1969 гг. методом случайной выборки большое число испытаний вакцин, которые показали их 70–90% эффективность в клинически подтвержденных случаях гриппа, если использованный для приготовления вакцины вирус соответствовал циркулировавшему во время вспышки вирусу. Применяемые в настоящее время вакцины аналогичны вакцинам, использовавшимся при указанных испытаниях, но являются более активными с меньшим числом побочных эффектов. Их эффективность в группе взрослого здорового населения была вновь подтверждена в ходе рандомизированного испытания, которое показало, что эффективность вакцины в лабораторно (серологически) подтвержденных случаях гриппа составляет 70–90% [11].

В 2004 г. в России применялись 9 различных гриппозных вакцин. Все они делятся на два принципиально различных класса — живые и инактивированные. В России производится 4 гриппозные вакцины — 1 живая и 2 инактивированные: живая аллантоисная для интраназального введения взрослым, инактивированная расщепленная, инактивированная субъединичная и полимер-субъединичная вакцина. Кроме того, зарегистрированы 5 зарубежных инактивированных гриппозных вакцин: Бегривак, Агриппал S, Ваксигрип, Инфлювак и Флюарикс. Они готовятся из актуальных штаммов вируса гриппа, рекомендуемых ВОЗ, имеют свои преимущества и при правильном использовании эффективно защищают привитых от заболевания.

На сегодняшний день для профилактики гриппа применяют в основном инактивированные гриппозные вакци-

ны — препараты, содержащие антигены вирусов гриппа актуальных штаммов, циркулирующих в настоящее время и вызывающих эпидемию. Они относятся к трем серотипам вируса гриппа: A/H₁N₁, A/H₃N₂ и B.

Вирус гриппа выращивают в куриных эмбрионах, инактивируют и тщательно очищают от белков и других балластных компонентов куриного эмбриона. С 2005 г. стало возможным выращивать вирус гриппа на клеточных культурах.

Используются 3 поколения инаktivированных гриппозных вакцин: цельновирионные, расщепленные и субъединичные вакцины.

Вакцины первого поколения — цельновирионные вакцины содержат инаktivированные высокоочищенные неразрушенные (цельные) вирионы вируса гриппа. Она обеспечивают достаточный иммунный ответ, но их применение сопровождается повышенным риском побочных эффектов.

Вакцины второго поколения — расщепленные (сплит) вакцины, которые содержат разрушенные инаktivированные вирионы вируса гриппа, в их состав входят все вирионные белки вируса, не только поверхностные, но и внутренние антигены. За счёт высокой очистки в ней отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона.

Вакцины третьего поколения — субъединичные вакцины содержат только очищенные поверхностные антигены гемагглютинаина и нейраминидазы, — которые наиболее важны для индукции иммунного ответа против гриппа. Они характеризуются более низкой частотой местных и системных реакций и высокой иммуногенностью.

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

Сравнительные серологические исследования показывают, что имеющиеся цельновирионные вакцины, вакцины из разрушенных вирусов и субъединичные вакцины эффективны как средства рутинной профилактики в борьбе с заболеваемостью гриппом.

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

- факторы, относящиеся к больному, — возраст, состояние здоровья, предыдущие прививки;
- содержание в вакцине актуальных штаммов вируса гриппа;
- методы измерения (титрование антител).

Указанные трудности были правильно поняты руководящими органами здравоохранения, и они приняли решение установить минимум критериев для оценки эффективности вакцин.

Для оценки иммуногенности (достигаемые титры антител) и реактивности (нежелательные реакции на вакцинацию) субъединичных вакцин (III поколения) и сравнения этих показателей с таковыми у вакцин из расщепленных вирусов (II поколения) и цельновирионных вакцин (I поколение) Beyer W.E.P. et al. был выполнен обзор литературы за период с 1975 по 1995 гг. [12]. Были выбраны 22 публи-

кации, описывающие рандомизированные клинические испытания, проведенные на материале 5416 серологических наблюдений, 2858 зарегистрированных случаев местных реакций и 2990 случаев системных реакций. В исследованиях участвовали представители всех возрастных групп — от детей до лиц пожилого возраста. Для сравнения вакцин вычисляли абсолютные значения разности показателей защиты и частоты реакций. Их обрабатывали методом мета-анализа, что давало интегральные значения разности этих показателей и обеспечивало достоверный интервал на уровне 95%.

Иммуногенность вакцин. Мета-анализ наглядно показывает, что все вакцины эквивалентны в отношении индукции антител в актуальной эпидемической ситуации. **Различия между показателями иммуногенности вакцин разных типов не являются статистически достоверными** [12].

Реактогенность вакцин. Мета-анализ подтверждает меньшую реактогенность субъединичных вакцин (III поколения) по сравнению с вакцинами из расщепленных вирусов (II поколения) и цельновирионными вакцинами. Различия между показателями реактогенности вакцин разных типов являются статистически достоверными [12].

Эпизоды неблагоприятных реакций после введения любой из трех видов вакцин протекали в легкой форме и носили временный характер. **Вместе с тем, субъединичные вакцины (III поколения) характеризовались более низкой частотой местных и системных реакций** [12].

Заболеваемость гриппом работающего населения ведёт к снижению производительности труда и производственным потерям, что, в свою очередь, снижает валовой внутренний продукт (ВВП) любой страны. Увеличение числа госпитализируемых больных создаёт недостаток больничных мест в учреждениях здравоохранения. К серьёзным последствиям перенесённого гриппа среди лиц старшего возраста можно отнести повышение числа случаев госпитализации и летальных исходов, а среди взрослого здорового работающего населения — увеличение числа выходов на работу и рост числа обращений к врачам.

Степень влияния противогриппозной вакцинации на здоровье населения и экономику страны варьируется от года к году, что частично объясняется сезонными изменениями вирулентности и типов циркулирующих вирусов, а также изменениями эффективности действия вакцины из-за несоответствия вируса, циркулирующего в конкретной сезонной вспышке, вирусу, использованному при производстве вакцины. Помимо этого, региональные колебания фактического уровня повышения экономической эффективности, связанные с иммунизацией, обусловлены различием систем медицинской помощи, а также прямыми и косвенными затратами на проведение вакцинации и числом предотвращённых заболеваний. Таким образом, исследования, в которых для экономического анализа используются соответствующие показатели затрат местного уровня, могут предоставить органам здравоохранения и политикам, ответственным за принимаемые решения, критически важную информацию, которую они смогут использовать в своих решениях.

Большинство экономических анализов в разных странах было посвящено модельным исследованиям вакцинации от гриппа у детей и подростков, пожилых лиц и здоровых работающих взрослых.

Помимо существенной пользы для здоровья вакцинация от гриппа также может сопровождаться значительной экономической выгодой не только для пожилых, но и для здоровых работающих взрослых и даже детей. По материалам всех исследований, проведённых в разных странах мира, получены согласующиеся между собой резуль-

таты. Однако большинство исследований проводились в США и Западной Европе, и в них изучали результаты вакцинации для пожилых людей и здоровых лиц работоспособного возраста. Необходима дополнительная информация об ущербе, который приносит грипп, как для здоровья людей, так и экономических потерь российского общества, а также экономической пользе эффективного предупреждения случаев заболевания гриппом во всех возрастных группах. Такая информация жизненно необходима, для того чтобы принимать решения об оптимальном использовании гриппозных вакцин.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования — оценить объем затрат и возможную выгоду при вакцинации от гриппа группы детского и подросткового населения Российской Федерации.

МЕТОДОЛОГИЯ

Клинико-экономический анализ проводился в рамках срезового фармакоэпидемиологического исследования с применением метода моделирования. Фармакоэкономическая оценка была сделана с помощью программы DATA3.0 TreeAge Software Inc, версия 3.0.17/32 bit. Для детской и подростковой возрастной группы была разработана модель принятия решения. Создание модели было основано на описании течения гриппа у детей и подростков на фоне проведения вакцинопрофилактики и без неё в зависимости от возможных вариантов его течения. Результатом этого явилось создание «древа решений» (Decision trees) — схемы или алгоритма всех прогнозируемых вариантов течения заболевания. Построение «древа решений» было основано на определении альтернативных подходов в ведении больного, описание успешных и неуспешных исходов, оценки степени вероятности их наступления в процентах.

Из базы данных Кохран Коллаборейшн по клиническим исследованиям и других публикаций в Интернете, медицинской периодике, были отобраны исследования, изучавшие эффективность противогриппозных вакцин. На основании действующих «Стандартов оказания медицинской помощи», фармакоэпидемиологических и статистических данных оценивались общие затраты на ведение гриппа и ОРВИ у детей и подростков в РФ [6–10]. Были собраны конкретные базисные данные, для которых использовались разные источники, включая официальные данные национальной статистики, результаты опубликованных исследований о частоте возникновения и истории развития гриппа и ОРВИ, выписки из историй болезни госпитализированных больных; были также учтены мнения клиницистов и экспертов по экономике здравоохранения. Затем проводилось моделирование затрат при проведении вакцинации и её отсутствии.

Исходные данные об эффективности вакцин были взяты из достоверных и доказательных источников — контролируемых клинических испытаний.

Для оценки показателя «затраты/выгода» вакцинация сравнивалась со стратегией «невмешательства» (т.е. отсутствие вакцинации). Для определения спектра препаратов, диагностических и других медицинских услуг, используемых для лечения гриппа и ОРВИ, а также осложнений проводилось фармакоэпидемиологическое исследование — опрос (анкетирование) 100 врачей педиатров из 20 детских поликлиник Москвы и Троицка (Московская область). С этой целью была разработана анкета, позволяющая качественно и количественно оценить практику ведения больных детей с гриппом и ОРВИ. Данные были проанализированы, затем на основании прайс-листа ЦВ

«Протек», прейскурантов оказания медицинских услуг ряда учреждений Москвы, рассчитывалась средняя стоимость препаратов, диагностических и других услуг в структуре прямых затрат в терапии гриппа и ОРВИ [13–18].

В данном клинико-экономическом анализе максимально объективно учтены все возможные затраты на лечение, а дизайн исследования совмещал в себе как доказательные данные, так и модельные расчёты. На данном этапе потенциальная системная ошибка в подсчётах оценивалась авторами в $5 \pm 0,45\%$ ($p = 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакоэпидемиологический анализ работы поликлинических врачей-педиатров в ходе терапии гриппоподобных состояний и ОРВИ. С этой целью была разработана анкета, позволяющая качественно и количественно оценить практику ведения больных детей с гриппом и ОРВИ.

Как видно из представленных данных (табл. 1), количество обращений в поликлинику и вызовов на дом по поводу гриппоподобных заболеваний и ОРВИ распределились в процентном отношении почти одинаково.

В табл. 2 представлено распределение диагностических процедур, проводимых детям по поводу гриппоподобных заболеваний и ОРВИ.

Как показало наше фармакоэпидемиологическое исследование, 91% больных детей с гриппоподобными заболеваниями и ОРВИ получали медикаментозную терапию. Ниже в табл. 3–9 представлены характеристики медикаментозной терапии детей с гриппоподобными заболеваниями и ОРВИ в условиях амбулаторной практики.

Так, 74,32% больных получали иммуномодуляторы в среднем по 7,95 дней (табл. 3), 76,49% больных получали НПВС в среднем по 2,65 дней (табл. 4), 28,92% больных получали антигистаминные препараты в среднем по 6,03 дня (табл. 5). 77,30% детей получали витаминные

Таблица 1. Обращение за медицинской помощью по поводу гриппоподобных заболеваний и ОРВИ

	Частота, %
Обращение в поликлинику	57,3
Вызов врача на дом	42,7

Таблица 2. Частота использования диагностических методов исследования у больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу гриппоподобных заболеваний и ОРВИ

Диагностические методы исследования	Частота проведения исследований (ср. значение, %)
Общий анализ крови	17,16
Общий анализ мочи	17,16
Рентген грудной клетки	4,59

Таблица 3. Группа иммуномодуляторов

Препарат	Частота назначений, %	Количество дней
Афлубин	27,30	9,19
Арбидол	26,49	9,19
Альгирем	18,65	8,84
Иммунал	13,92	8,92
Антигриппин	7,43	6,84
Эхинацея	5,00	4,73

препараты в среднем 14,33 дней (табл. 6) и 70,54% — сосудосуживающие средства в среднем 4,77 дней (табл. 7). Кроме этого 56,08% больных получали муколитические средства в среднем по 5,95 дней (табл. 8), и 24,32% детей

Таблица 4. Группа нестероидных противовоспалительных средств

Препарат	Частота назначений, %	Количество дней
Нурофен	27,57	2,89
Панадол	18,78	2,89
Парацетамол	18,65	2,89
Эффералган	16,30	2,89
Цефекон	12,97	2,89
Анальгин	2,97	1,08

Таблица 5. Группа антигистаминных препаратов

Препарат	Частота назначений, %	Количество дней
Тавегил	24,73	6,30
Супрастин	19,46	5,76
Фенистил	18,92	6,16
Зиртек	18,38	6,16
Кларитин	16,76	5,78

Таблица 6. Витамины

Препарат	Частота назначений, %	Количество дней
Поливитамины	84,59	30,00
Аскорутин	8,24	7,68
Аскорбиновая к-та	5,81	6,81

Таблица 7. Симптоматическая терапия

Препарат	Частота назначений, %	Количество дней
Називин	29,59	6,30
Пиносол	18,65	6,03
Аква марис	15,41	5,19
Протаргол	15,22	6,38
Виброцил	9,38	5,11
Альбуцид	5,05	3,22
Полидекса с фенилефрином	2,24	2,65
Витаон	3,51	3,32

Таблица 8. Муколитическая терапия

Препарат	Частота назначений, %	Количество дней
Мукалтин	29,32	7,35
Корень алтея	25,95	7,27
Бромгексин	19,86	7,08
Линкас	14,05	6,05
Травесил	9,73	5,54
Доктор МОМ	3,24	2,38

получали антибактериальные средства в среднем 4,27 дней (табл. 9).

Дополнительно к проводимому лечению 24,32% детей получали физиотерапию и 4,32% — ЛФК (табл. 10) в среднем 5,94 дней.

В процессе амбулаторного наблюдения 17,7% детей с гриппоподобными заболеваниями и ОРВИ получили консультацию у специалистов по направлению участковых педиатров (табл. 11).

У 8,8% детей течение основного заболевания было осложнено осложнениями (табл. 12).

Стоимость лекарств, диагностики и физиотерапии. В табл. 13–18 представлена основная стоимость медицинских услуг и лекарств. Стоимость лечения одного пациента (дети и подростки) с гриппом или ОРВИ в Москве и Троицке (Московская область) при отсутствии осложнений составляет в среднем 1520 руб. (прямые медицинские расходы в оптовых ценах на лекарства).

Таблица 9. Антибактериальные средства

Препарат	Частота назначений, %	Количество дней
Амоксиклав	25,95	5,76
Аугментин	25,81	5,27
Сумамед	19,59	3,49
Флемоксин	17,57	5,46
Макропен	8,24	3,78
Оспен	5,54	3,95
Цеклор	2,16	2,19

Таблица 10. Физиотерапия

Вид терапии	Частота назначений, %	Количество дней
Ингаляции	14,32	5,68
УФО	12,97	5,68
УВЧ	10,27	5,68
Электрофорез	8,38	5,41
ЛФК	4,32	7,23

Таблица 11. Консультации специалистов

Консультации специалистов	Частота консультаций, %
ЛОР	67,16
Окулист	12,16
Заведующий отделением	11,62
Аллерголог	9,32
Пульмонолог	1,76

Таблица 12. Осложнения

Осложнения	Частота осложнений, %
Отит	46,8
Синусит	25,5
Бронхит	23,6
Пневмония	1,6
Другие	2,5

Таблица 13. Стоимость обращения к врачу

Код услуги	Вид помощи	Стоимость одной услуги	Раз
Обратились в поликлинику			
1011	Прием уч. терапевта леч./диаг. перв. амб.	509 руб.	1
1012	Прием уч. терапевта леч./диаг. повт. амб.	392 руб.	1
Вызвали врача на дом			
1013	Прием уч. терапевта леч./диаг. перв. на дому	666 руб.	1
1014	Прием уч. терапевта леч./диаг. повт. на дому	583 руб.	1

Таблица 14. Стоимость диагностики

Код услуги	Диагностические методы исследования	Стоимость одной услуги	Раз
25000	Общий анализ крови	450 руб.	1
25016–25023	Общий анализ мочи	505 руб.	1
35002	Rg-графия органов грудной клетки	684 руб.	1

Таблица 15. Стоимость консультаций специалистов

Консультации специалистов	Стоимость консультаций, руб.
ЛОР	286
Окулист	512
Заведующий отделением	163
Аллерголог	374
Пульмонолог	374

При анализе фармакоэпидемиологического исследования терапии гриппа и ОРВИ у детей и подростков основная статья прямых медицинских расходов приходится на диагностику и консультации (80%), остальные 20% — на лечебные мероприятия (рис. 1). Однако с учётом всех возможных осложнений картина значительно меняется. Стоимость течения заболевания в реальной клинической практике. Для оценки реальной стоимости течения заболевания у детей с гриппом и ОРВИ был проведен предварительный анализ стоимости медикаментозной терапии,

физиотерапии и ЛФК, диагностических процедур, консультаций и осложнений (табл. 1–18).

Стоимость обращения за амбулаторной медицинской помощью. Расчёт стоимости обращения к участковому педиатру по поводу гриппа и ОРВИ определялся на основании стоимости и частоты обращения детей в поликлинику и вызовов врача на дом (табл. 1). По результатам данного исследования, средняя стоимость обращения к участковому педиатру в среднем составила 1050 руб.

Стоимость медикаментозной терапии. Расчёт стоимости медикаментозной терапии заболевших гриппом и ОРВИ детей производился на основании их стоимости и частоты их назначения (табл. 3–9 и табл. 18). По результатам данного исследования, средняя стоимость медикаментозной терапии с учётом частоты их назначения составляет 1235 руб.

Стоимость физиотерапевтического лечения и ЛФК. Расчёт стоимости физиотерапевтического лечения и ЛФК заболевших гриппом и ОРВИ детей производился на основании их стоимости и частоты их назначения (табл. 10 и табл. 15, 16). По результатам данного исследования, сред-

Таблица 16. Стоимость физиотерапии

Код услуги	Наименование услуги	Стоимость одной услуги	Раз (в ср. дней назначения)
1101	Приём физиотерапевта леч, перв, амб.	194 руб.	1
1102	Приём физиотерапевта леч, повт, амб.	162 руб.	4,68
50047/ 50048	УВЧ-терапия (1 поле)/ УВЧ-терапия (2 поля)	84 руб./ 150 руб. в среднем — 117 руб.	5,68
50064	УФО-терапия общая	84 руб.	5,68
50003	Электрофорез лекарственный	132 руб.	5,41
50076	Аэрозольтерапия, эл/аэрозольтерапия,УЗ-ингаляции	76 руб.	5,68

Таблица 17. ЛФК

Код услуги	Наименование услуги	Стоимость одной услуги	Раз (в ср. дней назначения)
1111	Приём врача по ЛФК и спорту леч., перв., амб.	306 руб.	1
1112	Приём врача по ЛФК и спорту леч., повт., амб.	152 руб.	5

Таблица 18. Оптовая стоимость применяемых препаратов, по данным нашего фармакоэпидемиологического исследования [13]

Препарат	Производитель	Стоимость уп., руб.
Афлубин капли д/внутр. прим. фл. 20 мл	Bittner Richard Gmbh	98,61 руб.
Арбидол таб. п/о 50 мг № 10	Дальхимфарм/Мастерлек	70,97 руб.
Альгирем (Ремантадин) сироп д/детей 0,2% фл. 100 мл	Олифен/Мастерлек	126,83 руб.
Иммунал капли 50 мл	Lek (аптечка)	97,47 руб.
АГРИ детский (антигриппин гомеопатический) 20 г	Материа Медика	24,23 руб.
Эхинацея Гексал р-р фл. 50 мл	Hexal	114,57 руб.
Нурофен сусп. 100 мг/5 мл фл. 100 мл д/детей	Boots Healthcare	66,12 руб.
Детский Панадол супп. рект. 125 мг № 10	GlaxoSmithKline	62,70 руб.
Парацетамол свечи 125 мг № 6	Фармаприм	12,83 руб.
Эффералган супп. рект. 150 мг № 10	UPSA laboratoires	23,37 руб.
Цефекон-Д свечи 0,1 г № 10 д/детей	Нижфарм ОАО	22,80 руб.
Анальгин супп. рект. 0,1 г д/детей № 10	Нижфарм ОАО	15,11 руб.
Тавегил таб. 1 мг № 20	Novartis Pharm	62,70 руб.
Супрастин таб. 25 мг № 20	Egis	58,14 руб.
Фенистил капли 20 мл	Novartis Consumer Health	106,88 руб.
Зиртек капли 10 мл	UCB	257,64 руб.
Кларитин сироп 60 мл	Schering-plough	115,71 руб.
Джунгли поливитамины таб. № 30	Sagmel Inc.	66,69 руб.
Аскорутин таб. № 10	Уралбиофарм	2,00 руб.
Аскорбиновая к-та с глюкозой таб. 0,1 г № 10	Уфимский витам.з-д	2,00 руб.
Називин капли в нос 0,025% фл. 10 мл	E.Merck	44,18 руб.
Пиносол капли фл. 10 мл	Slovakofarma, J.S.C.	24,51 руб.
Аква-Марис капли в нос д/детей 10 мл (вода морская)	Jadran	67,26 руб.
Виброцил капли назальные фл. 15 мл	Novartis Consumer Health	94,34 руб.
Альбуцид	Много производителей	5,75 руб.
Полидекса с фенилефрином спрей д/носа фл. 15 мл	Bouchara Laboratoires	112,58 руб.
Витаон Бэби бальзам Караваева фл. 30 мл	Литомед ООО	75,81 руб.
Мукалтин таб. 50 мг № 10	Фармстандарт (ICN) Лексре	2,28 руб.
Алтейный сироп 2% фл. 125 г	Синтез	18,53 руб.
Бромгексин 4 Берлин-Хеми р-р д/приема внутрь 4 мг/5 мл фл. 60 мл	Berlin-Chemie	53,58 руб.
Линкас сироп фл. 90 мл	Herbion Pakistan (PVT) Lt	33,06 руб.
Травесил		48,00 руб.
Доктор МОМ травяной сироп от кашля 100 мл	Unique Pharmaceutical Lab	33,35 руб.
Амоксиклав пор. д/сусп. 156,25 мг/5 мл фл. 100 мл	Lek Pharma	95,19 руб.
Аугментин пор. д/приг. сусп. 125 мг + 31,25 мг/5 мл фл. 100 мл	SmithKline Beecham Pharma	137,66 руб.
Сумамед пор. д/сусп. 100 мг/5 мл фл. 20 мл	Pliva	141,93 руб.
Флемоксин Солютаб таб. 250 мг № 20	Yamanouchi/Ортат	127,97 руб.
Макропен гранулы д/приг. сусп. д/приема внутрь 175 мг/5 мл фл. 115 мл	KRKA	131,67 руб.
Оспен 750 сироп 60 мл	Biochemie	97,76 руб.
Цеклор сусп. 125 мг/5 мл 60 мл	Eli Lilly	216,60 руб.

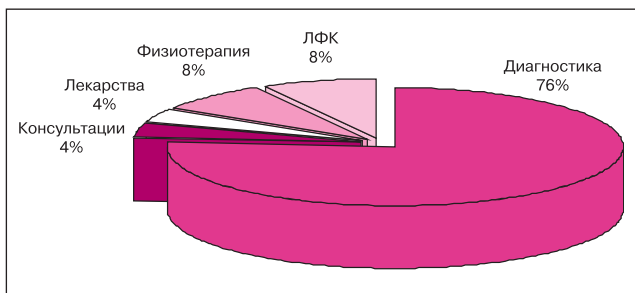
няя стоимость физиотерапевтического лечения и ЛФК с учётом частоты их проведения составляет 998,05 руб.

Стоимость диагностических процедур. Расчёт стоимости диагностических методов исследования заболевших гриппом и ОРВИ детей производился на основании их стоимости и их частоты назначения (табл. 2 и табл. 14). По результатам данного исследования, средняя стоимость диагностических методов исследования с учётом частоты их проведения составляет 195,27 руб.

Стоимость консультаций. Расчёт стоимости консультаций заболевших гриппом и ОРВИ детей у специалистов производился на основании их стоимости и их частоты (табл. 11). По результатам данного исследования, средняя стоимость консультаций у специалистов с учётом частоты их проведения составляет 316,96 руб.

Стоимость лечения осложнений. При расчёте стоимости лечения осложнений гриппа и ОРВИ по «Стандартам медицинской помощи больным» Минздравсоцразвития РФ мы

Рис. 1. Структура прямых медицинских расходов на лечение гриппа и ОРВИ у детей без осложнений



получили следующие данные (табл. 19), которые были внесены в модель течения заболевания.

Приведенные данные легли в основу создания «древа» течения заболевания детей и подростков с гриппом или ОРВИ. На рис. 2 представлено «дерево» течения заболевания, описывающее течение заболевания у детей и подростков с гриппом или ОРВИ. Ниже на рис. 3 представлена модель с просчитанными вероятностями.

Таким образом, как видно из рис. 3, средняя стоимость ведения одного ребёнка с гриппом или ОРВИ с учётом терапии, дополнительных консультаций и лечения осложнений в условиях поликлиники составила 2917 руб. В выше представленных табл. 4–18 приведены некоторые справочные данные, положенные в основу созданной модели [13–18].

Анализ экономической эффективности вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков. Для оценки экономической эффективности вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков был проведён модельный фармакоэкономический анализ «затраты/выгода».

В данном исследовании анализировались стоимость вакцинации, количество случаев развития заболевания, его продолжительность и связанные с ним госпитализация, обращения в поликлинику, скорую медицинскую помощь и стационар. Цены на лекарственные препараты были взяты из прайс-листа ЦВ «Протек», а стоимости диагностических и других медицинских услуг из прейскурантов медицинских учреждений Москвы [13–18].

На основании полученных данных было построено «дерево» болезни, и по представленной модели просчитана затратность сравниваемых альтернатив.

Ниже представлены основные параметры, положенные в основу создания модели течения заболевания у детей с гриппом или ОРВИ.

- ♦ За средний коэффициент профилактической эффективности вакцинации у детей и подростков мы взяли цифру 72% [19].

- ♦ Средняя стоимость лечения одного ребёнка с гриппом или ОРВИ с учётом терапии, дополнительных консультаций и лечения осложнений в условиях поликлиники составила 2917 руб. на 1 больного ребёнка (данные нашего фармакоэпидемиологического исследования — рис. 3).

- ♦ Согласно данным Департамента здравоохранения г. Москвы, в 2005 г. было госпитализировано около 2,11% детей больных гриппом и ОРВИ [20].

- ♦ Согласно данным Департамента здравоохранения г. Москвы, стоимость 1 вызова скорой медицинской помощи в 2005 г. составляла без госпитализации — 2812,81 руб., а с госпитализацией — 3771,59 руб. [20].

- ♦ Стоимость медицинской помощи при осложненном течении гриппа и ОРВИ рассчитана в соответствии со «Стандартами медицинской помощи» больным МЗ СР РФ и современным ценам на оказание медицинской помощи [6–10, 14–18].

- ♦ Среди невакцинированных больных заболеваемость гриппом или ОРВИ составляет около 35% и требует стандартной медицинской помощи [1, 21].

- ♦ Недополученная прибыль из-за пропуска работы одним из родителей рассчитана из объёма российского ВВП за 2005 г., который составил 21 665 млрд руб. или при численности населения РФ в 2005 г. 142,9 млн человек, в среднем, 151 609,52 руб. на одного человека в год, т.е. 415,37 руб. в день [22].

- ♦ Выплаты по листку нетрудоспособности рассчитаны по среднемесячной зарплате гражданина РФ (данные Госкомстата РФ на 2005 г. — 8 931 руб. в месяц или 297,7 руб. в день) [23]. Оплата по листку нетрудоспособности составляет в среднем 85% от средней зарплаты, т.е. для нашего расчёта мы возьмем 253,04 руб. в день [24]. Для проведения полного анализа всех факторов все собранные данные были импортированы в «дерево решений» течения заболевания. Это позволило получить расчёт экономической эффективности вакцинопрофилактики гриппа детей и подростков (рис. 4).

Для проведения данного модельного исследования и создания математической модели течения заболевания было сделано ряд допущений:

- ♦ Стоимость вакцины составляет, примерно, 222 руб. за введение 1 дозы, хотя средняя стоимость одной дозы противогриппозной вакцины составила 2,1 доллара США или по курсу 28,4 руб./\$ — 58,4 руб. (средняя стоимость вакцинации в прививочных центрах колеблется от 200 до 500 руб.).

- ♦ Процент осложнений у невакцинированных детей будет такой же, как и у привакцинированных — 35%, хотя на практике он значительно больше.

- ♦ Мы допустили, что при госпитализации ребёнка в больницу он будет находиться там 15 дней, при стоимости 1 койко-дня равного 500 руб., а при амбулаторном лечении — 7 дней дома.

- ♦ В случае заболевания ребёнка хотя бы один из родителей, как минимум, в течение 7 дней при амбулаторном лечении и 15 дней в случае госпитализации будет находиться на больничном листе.

На основании полученных данных была создана модель течения заболевания без и после проведения вакцинации (рис. 4).

Как видно на рис. 5, представлена модель с просчитанными стоимостями двух основных альтернатив: без вакцинации и с вакцинопрофилактикой.

Таким образом, как представлено в «дереве решений», суммарные затраты на ведение невакцинированных детей в случае их заболеваний оказываются больше в 2 раза по сравнению с расходами на вакцинированных детей (рис. 6).

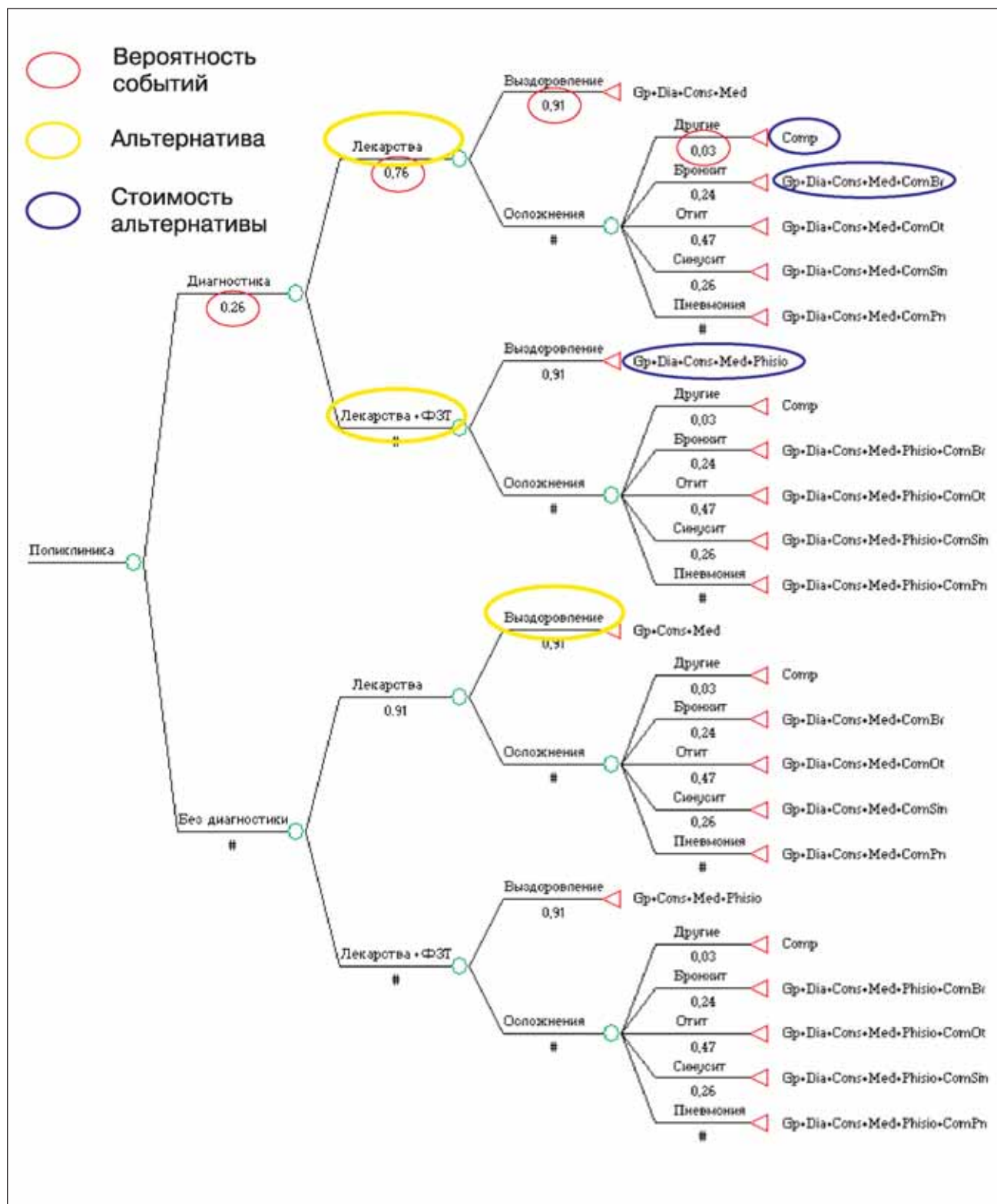
Отдельно были проанализированы немедицинские (косвенные) затраты на одного ребёнка с гриппом или ОРВИ (потери ввиду упущенной выгоды на производстве и затрат на больничные листы), которые представляют дополнительное бремя для государства (рис. 6).

Полученные данные суммированы в табл. 20.

Таким образом, применение метода вакцинопрофилактики позволяет сократить как медицинские, так и немедицинские (косвенные) затраты на ведение одного ребёнка с гриппом или ОРВИ, при этом разница составляет достаточно существенный процент от затрачиваемых средств — немедицинские (косвенные) затраты — снижение на 57%, снижение суммарных затрат — на 52% (табл. 20).

Согласно проведенному клинко-экономическому анализу, «затраты/выгода» применение противогриппозной

Рис. 2. «Древо» течения заболевания у детей с гриппом или ОРВИ



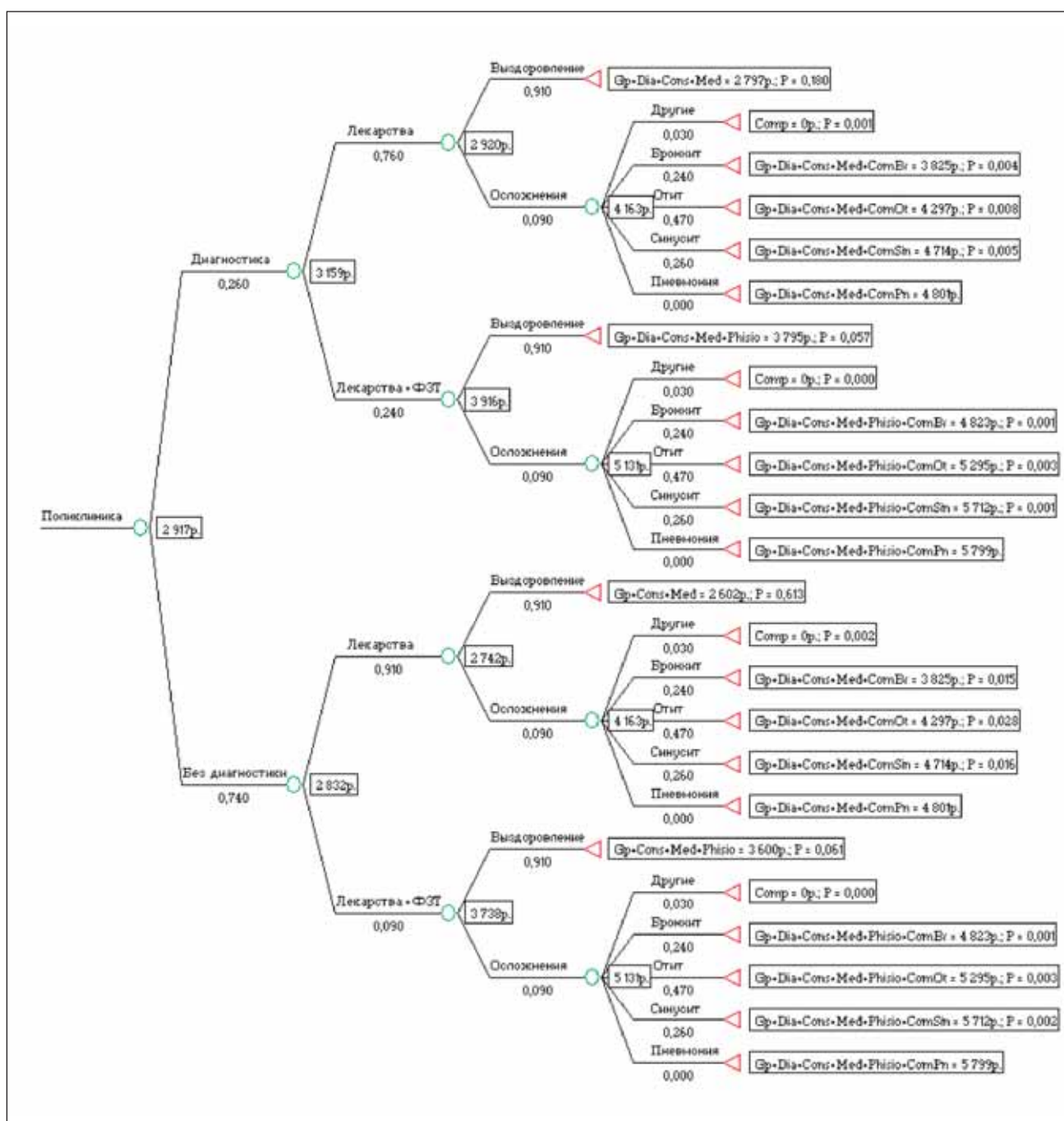
Примечание:

Gr — консультация педиатра; Cons — консультация специалистов; Dia — методы диагностики; Med — стоимость медикаментов; ComBr — бронхит; ComPn — пневмония; ComOt — отит; ComSin — синусит; Comp — другие осложнения; Phisio — физиотерапия (в т.ч. ЛФК).

Таблица 19. Расчёт стоимости лечения осложнений гриппа на 1 больного

Осложнения	Стоимость диагностики, руб.	Стоимость лечения, руб.	Стоимость препаратов, руб.	Общая стоимость, руб.
Средний отит	838	322,2	339,6	1499,8
Острый синусит	830	621	465,3	1916,3
Острый бронхит	456	344,2	228	1028,2
Внебольничная пневмония	692	653,5	658,6	2004,1

Рис. 3. «Древо» течения заболевания у детей с гриппом или ОРВИ с просчитанными вероятностями



Примечание:

Gr — консультация педиатра; Cons — консультация специалистов; Dia — методы диагностики; Med — стоимость медикаментов; ComBr — бронхит; ComPn — пневмония; ComOt — отит; ComSin — синусит; Comp — другие осложнения; Phisio — физиотерапия (в т.ч. ЛФК).

[illegible]

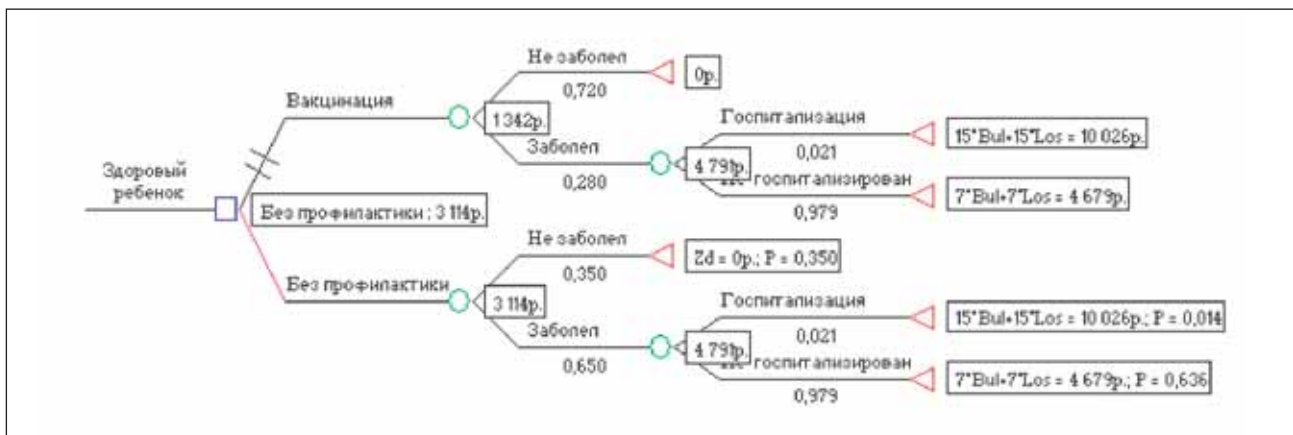
Vac — стоимость вакцины; Inj — стоимость инъекции; Amb — стоимость вызова «Скорой помощи»; Clin — стоимость обращения в поликлинику; Hosp — стоимость госпитализации; Bul — выплаты по больничному листу (1 день); Los — потери на производстве (1 день).

Стоимость альтернатив

- Вакцинация**
 - Не заболел (0,720) → $Vac \cdot Inj = 232p$
 - Заболел (0,280)
 - +02
 - Обращения в поликлинику (0,810) → Госпитализация (0,010) → $Vac \cdot Inj \cdot Amb \cdot Clin \cdot Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 23\,750p$
 - Госпитализирован (0,990) → $Vac \cdot Inj \cdot Amb \cdot Clin \cdot 7 \cdot Bul \cdot 7 \cdot Los = 10\,900p$
 - В поликлинику не обращался (0,190) → Госпитализация (0,270) → $Vac \cdot Inj \cdot Amb \cdot Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 20\,830p$
 - Госпитализирован (0,730) → $Vac \cdot Inj \cdot Amb \cdot 7 \cdot Bul \cdot 7 \cdot Los = 7\,560p$
 - 03
 - Обращения в поликлинику (0,950) → Госпитализация (0,010) → $Vac \cdot Inj \cdot Clin \cdot Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 20\,675p$
 - Госпитализирован (0,990) → $Vac \cdot Inj \cdot Clin \cdot 7 \cdot Bul \cdot 7 \cdot Los = 7\,820p$
 - В поликлинику не обращался (0,050) → Госпитализация (1,000) → $Vac \cdot Inj \cdot Clin \cdot Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 20\,675p$
- Без профилактики**
 - Не заболел (0,350) → $Zd = Op; P = 0,290$
 - Заболел (0,650)
 - +02
 - Обращения в поликлинику (0,810) → Госпитализация (0,010) → $Amb \cdot Clin \cdot Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 23\,518p; P = 0,008$
 - Госпитализирован (0,990) → $Amb \cdot Clin \cdot 7 \cdot Bul \cdot 7 \cdot Los = 10\,670p; P = 0,036$
 - В поликлинику не обращался (0,190) → Госпитализация (0,270) → $Amb \cdot Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 20\,640p; P = 0,002$
 - Госпитализирован (0,730) → $Amb \cdot 7 \cdot Bul \cdot 7 \cdot Los = 7\,754p; P = 0,006$
 - 03
 - Обращения в поликлинику (0,950) → Госпитализация (0,010) → $Clin \cdot Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 20\,443p; P = 0,006$
 - Госпитализирован (0,990) → $Clin \cdot 7 \cdot Bul \cdot 7 \cdot Los = 7\,596p; P = 0,069$
 - В поликлинику не обращался (0,050) → Госпитализация (1,000) → $Hosp \cdot 15 \cdot Bul \cdot 15 \cdot Los = 17\,326p; P = 0,000$

Vac — стоимость вакцины; Inj — стоимость шприца; Amb — стоимость вызова «Скорой помощи»; Clin — стоимость обращения в поликлинику; Hosp — стоимость госпитализации; Bul — выплаты по больничному листу (1 день); Los — потери на производстве (1 день).

Рис. 6. Непрямые затраты в среднем на ведение одного заболевшего ребёнка



вакцины позволяет обеспечить дополнительную прибыль в размере 2839 руб. на одного ребёнка или 2 млн 839 тыс. руб. на 1000 привакцинированных детей и подростков.

В данном исследовании удалось продемонстрировать основную тактику ведения детей, болеющих гриппом и ОРВИ (существующая практика). В этой работе не ставилась цель оценить целесообразность проведения тех или иных диагностических и лечебных процедур, провести анализ назначаемых лекарственных препаратов. Это исследование — срез реальной клинической практики.

Используемый в данной работе метод моделирующих исследований позволил свести воедино основные факторы, исходы течения заболевания и их вероятности для создания единой картины течения заболевания. Благодаря этому в данном исследовании появилась возможность оценить не только вероятность развития различных исходов гриппа и ОРВИ, успешного исхода самого заболевания, но и провести клинко-экономический анализ метода вакцинопрофилактики.

Как известно, основные расходы на заболевания складываются из прямых и косвенных медицинских и косвенных (немедицинских) затрат.

В исследовании отдельно были выделены немедицинские затраты общества на выплаты по больничным листам и недополученную прибыль на предприятиях в связи с пропуском работы одного из родителя ребёнка. Косвенные затраты являются основным источником потерь средств Российского государства от заболеваемости гриппом и ОРВИ детей и подростков.

Вакцинация на 57% снижает выплаты по больничным листам и потери на производстве (ВВП) (рис. 6, табл. 20); на 52% снижает затраты на лечение гриппа и ОРВИ, а также их осложнений (рис. 4, табл. 19).

Таким образом, косвенные затраты и медицинские затраты на лечение гриппа и ОРВИ, а также их осложнений перекрывают стоимость вакцинации детей и подростков, обеспечивая существенное экономическое преимущество метода вакцинопрофилактики.

С точки зрения российского общества, «поголовная» вакцинация детей и подростков представляется более выгодной, так же, как и страховым компаниям, которые в этом случае смогут получить доход от не прямой медицинской выгоды и, вероятно всего, не будут нуждаться в субсидиях правительства для проведения всеобщей вакцинации от гриппа у граждан до 14 лет.

Данный фармакоэкономический анализ вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков имеет ряд ограничений. При экономическом анализе ведения пациентов с гриппом и ОРВИ с использованием традиционных подходов, авторы настоящей работы использовали дизайн моделирующего исследования, которое не всегда отражает реальную клиническую картину на практике. Поэтому полученные авторами фармакоэкономические данные требуют подтверждения с помощью соответствующего по методологии проспективного клинко-экономического исследования, проведенного непосредственно в регионах РФ.

Во-первых, средняя стоимость одной дозы противогриппозной вакцины составила в 2004 г. 2,1 доллара США или 58,4 руб., а мы в нашем анализе воспользовались более высокой ценой на вакцину — 222 руб. за 1 вакцинацию (хотя стоимость вакцинопрофилактики в прививочных центрах колеблется от 200 до 500 руб.).

Во-вторых, не все осложнения гриппа и ОРВИ (например, смерть) были учтены в данном исследовании.

В-третьих, в данном исследовании были использованы оптовые цены на лекарственные препараты (торговая наценка в среднем достигает 25–30%).

В-четвёртых, было принято допущение, что без и после вакцинации частота осложнений остается без изменений, однако известно, что без вакцинопрофилактики количество осложнений значительно больше. У привитых пациентов инфекция протекает легче, что связано и с более низкой частотой осложнений. Так, среди вакцинированных пациентов с бронхиальной астмой случаи заболевания гриппом наблюдались на 67,5% реже. На 69% снижается заболеваемость острым средним отитом у привитых детей в возрасте от 6 до 30 мес по сравнению с непривитыми [3].

В-пятых, стоимость лечения была рассчитана по ценам московских поликлиник и стационаров.

В-шестых, были использованы средние показатели ВВП и заработной платы по РФ, хотя они резко отличаются в разных субъектах и городах.

Применение моделирования в рамках изучаемого вопроса является ресурсосберегающей технологией клинко-экономического анализа, которая позволяет получить необходимые данные в короткие сроки, что важно при необходимости быстрого принятия решения о целесообразности применения того или иного терапевтического вмешательства. Это не снижает практической значимости представленного исследования, поскольку оно посвящено не только экономическим аспектам лечения, но и

даёт в целом большой объем важной и современной информации по рациональному менеджменту ведения гриппа и ОРВИ для всех практических врачей и всех тех, кто занимается лекарственным обеспечением лечебных учреждений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия борьбы с гриппом должна не только включать вакцинацию лиц, относящихся к группам повышенного риска заболеваемости и смертности от гриппа, но и предусматривать массовую вакцинацию определенных групп здоровых людей, прежде всего детей и подростков. Только в этом случае она приведет к снижению заболеваемости и смертности во время эпидемического подъема заболевания и обеспечит значительный экономический эффект как за счёт медицинских расходов, так и за счёт косвенных затрат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of influenza. Eds K. Nicholson, R. Webster, A. Hay, Blackwell Sci. — 1998.
2. Российский статистический ежегодник. 2004: Стат.сб. / Росстат. — М., 2004. — 725 с.
3. Семенов Б.Ф. Аргументы в пользу ежегодной вакцинации групп риска против гриппа // Вакцинопрофилактика гриппа. — 2001. — № 5 (17).
4. Зверев В.В. Вакцинопрофилактика гриппа и эпидемический процесс. Вакцинопрофилактика гриппа. — 2001. — № 5 (17).
5. Маринич И.Г., Тимошенко О.Ф., Игнатова Г.С., Морозов И.В. Летальность от гриппа, других ОРЗ и острой пневмонии в Санкт-Петербурге // Вакцинация. — 1999. — Т. 5. С. 4–5.
6. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 февраля 2005 г. № 170 Стандарт медицинской помощи больным гриппом
7. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 ноября 2004 г. № 263, Стандарт медицинской помощи больным пневмонией
8. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 259, Стандарт медицинской помощи больным острым бронхитом
9. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29 ноября 2004 г. № 289, Стандарт медицинской помощи больным синуситом
10. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29 ноября 2004 г. « 292, Стандарт медицинской помощи больным средним отитом
11. Monto A.S. The clinical efficacy of influenza vaccination // PharmacoEconomics. — 1996. — V. 9 (Suppl. 3). — P. 16–22.

Таблица 20. Суммарные затраты на ведение гриппа и ОРВИ у детей Московского региона, 2005 г.

Подход	Косвенные (немедицинские) затраты, руб. / на одного ребёнка	Суммарные затраты, руб. / на одного ребёнка
Без вакцинации	3114	5461
Вакцинация	1342	2622
Разница	1772	2839
Разница, в %	57%	52%

На основании приведённых данных можно сделать вывод, что вакцинация против гриппа детей и подростков обоснована как с клинической точки зрения, так и с точки зрения экономической целесообразности.

М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, Е.И. Алексеева, А.Г. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ингибиторы нейраминидазы — новые возможности в лечении гриппа

В последние годы, когда произносится термин грипп, в сознании врачей всплывает такое понятие, как «вакцинация против гриппа». Несмотря на то, что при гриппе, как и при любой другой болезни, разработаны препараты не только для профилактики, но и для лечения. Именно к последним относится новая группа ингибиторов нейраминидазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРИПП, ЛЕЧЕНИЕ, ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ, ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ОСЕЛЬТАМИВИР.

Контактная информация:

Майя Джемаловна Бакрадзе,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением диагностики
и восстановительного лечения Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 20.12.2006 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

38

Грипп и сегодня, в начале XXI века, продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой, приводя не только к многочисленным госпитализациям и обострениям хронических болезней, но даже к летальным исходам. Так, ежегодно в США грипп является причиной 10 000–40 000 случаев смерти [1]. Пандемиями гриппа человечество страдает на протяжении нескольких столетий. Лучше всего известны пандемии 1918 г. (испанка), 1957 г. (азиатский грипп) и 1968 г. (гонконгский грипп), которые послужили причиной смерти примерно 30 млн, 1 млн и 800 000 человек соответственно [2, 3]. По мнению экспертов, следует ждать ещё одной пандемии, хотя неясно, когда она может начаться [4]. По консервативным оценкам, во время пандемии за очень короткий срок будет зафиксировано 233 млн обращений к врачам поликлиник, 5,2 млн госпитализаций и 7,4 млн случаев смерти [4]. В соответствии со сценарием, предложенным ВОЗ, без профилактики гриппом переболеют 25% популяции [5].

Диагноз гриппа

Очень важное значение имеет ранняя и правильная диагностика гриппа, которая позволяет назначить адекватное лечение и избежать назначения некоторых препаратов, особенно антибиотиков. По данным нескольких опросов, проводившихся в конце 1990-х и начале 2000-х годов, антибиотики применяют у 26–48% больных гриппом [6–9]. Другой опрос показал, что 26% больных гриппом получают антибиотики, несмотря на отсутствие диагноза, являющегося основанием для их назначения [10]. Антибиотики могут быть полезными при лечении вторичных бактериальных инфекций, однако они не оказывают никакого влияния на течение вирусной инфекции. Следует избегать неоправданного применения антибиотиков, которое может привести к появлению резистентных штаммов бактерий. Правильный диагноз гриппа позволяет также предотвратить вторичные осложнения и распространение инфекции.

По данным ретроспективного анализа клинических исследований, в которых принимали участие 3744 больных с гриппоподобными симптомами, пациенты с подтвержденным гриппом (n = 2470) чаще жаловались на кашель (93 по сравнению с 80% пациентов, у которых диагноз гриппа подтвержден не был), лихорадку (68 и 40%) или кашель с лихорадкой (64 и 33%) [11]. Вероятность подтверждения диагноза гриппа при наличии лихорадки составила 77%, кашля — 69% и кашля с лихорадкой — 79%. Вероятность отсутствия гриппа при от-

**M.D. Bakradze, V.K. Tatchenko, L.S. Nanazova,
Ye.I. Alekseyeva, A.G. Surkov**

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

Neuraminidase inhibitors — new opportunities in the flu treatment

IN RECENT YEARS, WHEN SOMEONE SAYS FLU, DOCTORS RECALL SUCH A THING, AS «THE VACCINATION AGAINST THE FLU». DESPITE IT THERE ARE MEDICATIONS BOTH FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF THE FLU, LIKE IN CASE WITH ANY OTHER DISEASE. THUS, THE NEW GROUP OF NEURAMINIDASE INHIBITORS BELONGS TO THE LATTER.

KEY WORDS: FLU, TREATMENT, ADULTS AND CHILDREN, NEURAMINIDASE INHIBITORS, OSELTAMIVIR.

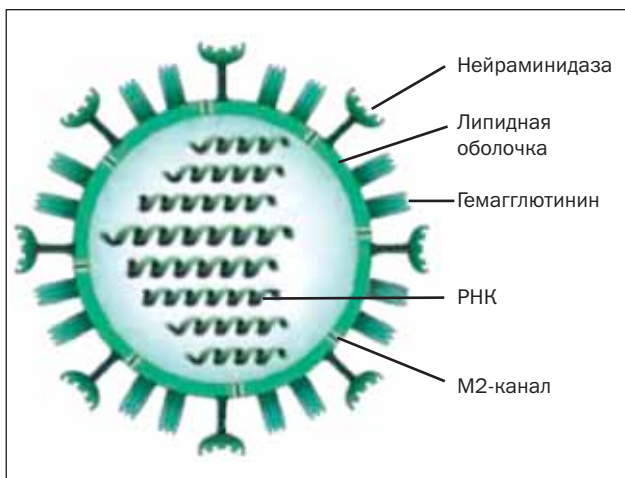
сутствии лихорадки, кашля и кашля с лихорадкой составила 49, 61 и 49% соответственно [11]. Постоянное мониторирование случаев гриппа имеет ключевое значение для подготовки к вспышкам инфекции и диагностики заболевания. Некоторые организации ежегодно публикуют результаты подобного контроля [12, 13].

Кроме того, существует несколько лабораторных методов диагностики гриппа. Диагностические тесты включают в себя реакцию прямой иммунофлуоресценции, ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), исследование культуры тканей и полимеразную цепную реакцию [14, 15]. Чаще всего используют метод ELISA, который позволяет выявить свободный антиген в секретах из носоглотки с помощью антител, конъюгированных с ферментом [14]. Однако они не позволяют получить информацию о штамме вируса [15]. Реакция прямой иммунофлуоресценции, с помощью которой определяют антиген вируса в смывах из носоглотки, в настоящее время не используется, так как образцы требуют специальной обработки [14]. Сроки культурального исследования (до 7 дней) ограничивают его применение в тех случаях, когда необходимо быстро установить диагноз. Представляется перспективным внедрение методик, позволяющих ускорить получение результата. С помощью ПЦР результаты можно получить в течение нескольких часов. Серологические тесты в основном используются в эпидемиологических исследованиях. Их клиническое значение ограничено, так как диагноз может быть установлен не ранее, чем через 20 дней [14].

Борьба с гриппом

Выделяют два основных метода борьбы с гриппом: 1) профилактика путем вакцинации или химиопрофилактики с помощью противовирусных средств и 2) лечение противовирусными препаратами. Действие противогриппозных вакцин и противовирусных препаратов основаны на особенностях строения и репликации вирусных частиц. Вирусы гриппа представляют шаровидные (диаметром 80–120 нм) РНК-вирусы с сегментированным геномом. Вирусы гриппа А и В содержат 8 сегментов РНК, каждый из которых окружен вирусным нуклеопротеидом и связан с полимеразным комплексом [1]. Частицы РНК, нуклеопротеид и полимеразный комплекс (рибонуклеиновые частицы) находятся внутри липидной оболочки, которая покрыта М1 белком (рис. 1). На поверхности вируса определяются два выступа — гемагглютинин, имеющий палочковидную форму, и грибовидная нейраминидаза. Оба белка необходимы для репликации вируса (см. жизненный цикл). В обо-

Рис. 1. Строение вируса гриппа А



лочке вирусов гриппа А и В имеются каналы: М2 и NB соответственно [1].

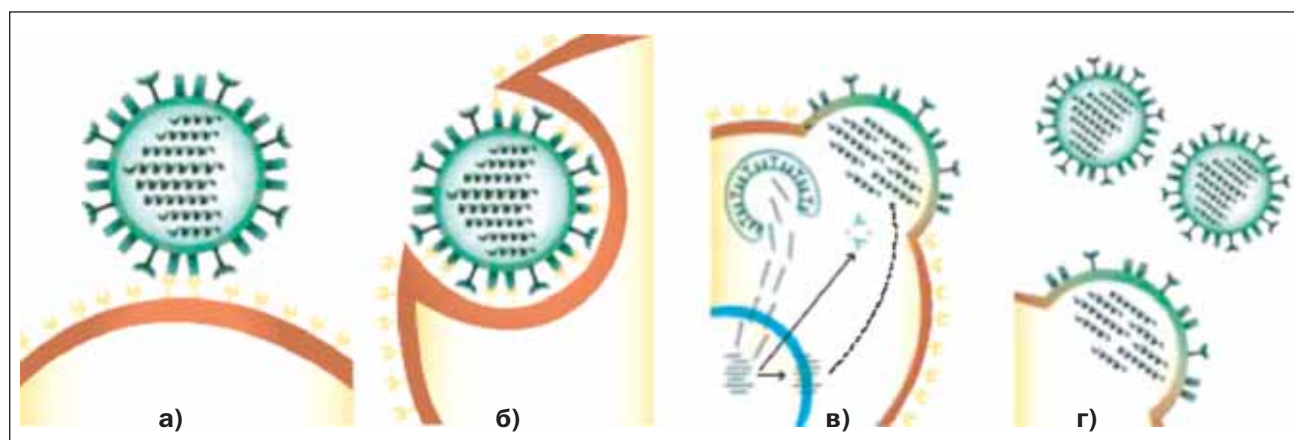
Цикл репликации вируса гриппа в организме человека продолжается около 4 ч и может быть описан следующим образом (рис. 2):

- После проникновения вируса в организм человека гемагглютинин, находящийся на поверхности вирусной частицы, связывается с сиаловой кислотой на эпителиальных клетках, выстилающих дыхательные пути.
- Вирус проникает в эпителиальную клетку путем эндоцитоза и начинает размножаться.
- С помощью структур клетки хозяина происходит синтез новых вирусных РНК и белков, которые собираются в вирусные частицы. Последние транспортируются на поверхность клетки, в оболочке которой находятся гемагглютинин, нейраминидаза и М2-каналы. Процесс сборки вирионов завершается, однако они остаются связанными с поверхностью клетки мостиком между гемагглютинином и сиаловой кислотой.
- Нейраминидаза разрушает мостик и обеспечивает высвобождение новых вирусов, которые инфицируют другие клетки.

Ингибиторы М2-каналов

Ингибиторы М2 — амантадин и римантадин — были открыты в 1960-х годах и появились в продаже в начале 1980-х гг. Они представляют собой С-10 трициклические первичные амины, которые оказывают действие на М2 ионные каналы, в результате чего нарушается высвобождение рибонуклеопротеида в процессе репликации виру-

Рис. 2. Жизненный цикл вируса гриппа



са в клетке хозяина [16]. М2-каналы имеются только в вирусах гриппа А, поэтому ингибиторы М2-каналов не эффективны при гриппе В.

При анализе результатов плацебо-контролируемых исследований ингибиторов М2-каналов было показано, что профилактическое применение амантадина и римантадина в сезон гриппа снижают его частоту на 61 и 72% соответственно [17]. При лечении гриппа оба препарата уменьшали длительность болезни примерно на 1 день. Однако они вызывали выраженные желудочно-кишечные нарушения, а у больных, получавших амантадин, частота нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) была в два раза выше, чем в группе плацебо [17].

Эффективность ингибиторов М2-каналов ограничивается быстрым появлением устойчивых штаммов вируса гриппа. Генетической основой резистентности являются замены аминокислот в положениях 26, 27, 30, 31 или 34 трансмембранной части М2-канала [18,19]. При анализе более 60 000 штаммов H3N2 вируса гриппа А, выделенных в различных странах мира за последнее десятилетие, выявлено увеличение устойчивости к ингибиторам М2-каналов с 0,4% в 1995 г. до 12,3% в 2004 г. [19]. Частота устойчивости оказалась самой высокой в Азии: в Гонконге и Китае в 2004 году резистентными были соответственно 69,6 и 73,8% выделенных штаммов [19]. В США были изучены штаммы вируса гриппа А, выделенные в сезон гриппа 2005–2006 гг. 92,3% (193/209) штаммов H3N2 и 25% (2/8) штаммов H1N1 содержали замену аминокислоты в положении 31 гена М2-канала; подобные изменения коррелируют с устойчивостью к ингибиторам М2-каналов [20]. При изучении небольшой выборки штаммов слепым методом было установлено, что результаты анализа генотипа коррелируют с наличием фенотипической резистентности. В другом исследовании 91% (43/47) штаммов вируса гриппа А (H3N2), выделенных в Канаде, были устойчивы к амантадину.

На основании полученных данных агентство здравоохранения Канады не рекомендовало применение этого препарата для лечения гриппа в 2005–2006 гг. [21]. Сходное решение приняли эксперты Центров по контролю и профилактике болезней (CDC) в США [22]. Между ингибиторами М2-каналов существует перекрестная резистентность, то есть вирусы, устойчивые к амантадину, проявляют резистентность к римантадину и наоборот [16].

Ингибиторы нейраминидазы

Учитывая угрозу развития глобальной пандемии гриппа, в последние годы вновь повысился интерес к разработке ингибиторов нейраминидазы. Несколько димеров занамивира превосходили известный ранее ингибитор нейраминидазы по активности *in vitro* в отношении нескольких штаммов вирусов гриппа А и В [23]. Эти димеры эффективно подавляли репликацию вируса в опытах на мышах и, соответственно, могли быть потенциальными кандидатами для дальнейших исследований [23]. В опытных условиях была продемонстрирована противовирусная активность другого препарата — перамивира в высоких дозах внутри в отношении вирусов гриппа А и В [24]. Однако по противовирусному эффекту этот препарат уступал осельтамивиру. Применение перамивира не приводило к значительному снижению выделения вирусов по сравнению с плацебо. Перамивир характеризуется низкой биодоступностью, что позволяет обобщить недостаток предсказуемый противовирусный эффект и указывает на целесообразность изучения результатов парентерального его применения [24].

Фармакокинетика осельтамивира

После приёма внутрь осельтамивир хорошо всасывается на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и быстро превращается в активный метаболит осельтамивира карбоксилат. Препарат обладает высокой биодоступностью [26]. Примерно 80% принятой внутрь дозы осельтамивира поступает в системный кровоток в виде активного метаболита; пища не влияет на биодоступность осельтамивира карбоксилата [25, 27]. У здоровых добровольцев осельтамивира карбоксилат определяется в плазме через 30 мин после приёма препарата внутрь, а максимальные концентрации в плазме (C_{max}) отмечаются в течение 4 ч [25]. Равновесные концентрации осельтамивира карбоксилата достигаются в течение 3 дней после начала лечения.

В клинических исследованиях при приёме внутрь осельтамивир карбоксилат хорошо проникал в основные очаги инфекции, включая среднее ухо, пазухи и лёгкие [28]. После внутривенного введения объём распределения осельтамивира карбоксилата в равновесном состоянии составлял 23–26 л, что указывало на высокое его распределение в ткани [25]. В широком диапазоне концентраций примерно 42% осельтамивира и 3% осельтамивира карбоксилата связано с белками плазмы человека [25].

Метаболизм и выведение осельтамивира

Осельтамивир активно превращается в осельтамивира карбоксилат под действием эстераз в печени и/или кишечнике. Другие метаболиты у человека не выявлены [25]. Активный метаболит не подвергается дальнейшей биотрансформации и выводится почками; после приёма внутрь осельтамивира большая часть дозы (около 60–70%) выводится с мочой в виде карбоксилата и менее 5% в виде осельтамивира. Менее 20% дозы меченого препарата выводится с калом (примерно 50% в виде осельтамивира и 50% в виде осельтамивира карбоксилаза). Осельтамивира карбоксилат характеризуется достаточно длительным периодом полувыведения, что позволяет назначать его два раза в день [25].

Особые группы пациентов

После приёма осельтамивира внутрь у детей в возрасте 1–12 лет осельтамивира карбоксилат выводился быстрее, чем у подростков и взрослых, что приводило к снижению экспозиции препарата [29]. У детей, получавших осельтамивир в дозе 2 мг/кг, площадь под кривой концентрация–время, была сопоставимой с таковой у взрослых, которым препарат назначали в рекомендуемой дозе 75 мг (примерно 1 мг/кг) два раза в день [29].

Маленькие дети и новорождённые (в возрасте 1–5 лет) эффективно метаболизируют и выводят осельтамивир [30]. После однократного приёма осельтамивира внутрь в дозе 30 и 45 мг у здоровых детей в возрасте 1–2 года ($n = 12$) и 3–5 лет ($n = 12$), соответственно, концентрации осельтамивира и осельтамивира карбоксилата были ниже в младшем возрасте [30]. Клиренс осельтамивира и метаболита был выше у маленьких детей [30]. В связи у детей с массой тела менее 40 кг дозу препарата подбирают с учётом массы тела.

Клиническая эффективность осельтамивира

Осельтамивир (Тамифлю, Хоффманн-Ля Рош, Швейцария) выпускается в капсулах по 75 мг или в виде порошка для приготовления суспензии, предназначенной для приёма внутрь.

Осельтамивир применяют для лечения гриппа А или В у детей (в возрасте ≥ 1 года), подростков и взрослых, у которых симптомы развились не более 48 ч назад. Лечение осельтамивиром следует начинать как можно раньше и продолжать в течение 5 дней.

Осельтамивир используют также для профилактики гриппа А или В у людей, которые имели контакт с больными, и сезонной профилактики гриппа. В первом случае осельтамивир назначают взрослым и детям в возрасте ≥ 1 года. Профилактику следует начинать в течение 2 дней после контакта и продолжать в течение 10 дней (рекомендуемая схема в Европейском Союзе и США). В Европейском Союзе осельтамивир зарегистрирован для сезонной профилактики у взрослых и детей старше 1 года. Профилактический эффект препарата сохраняется, пока продолжается его приём. На основании результатов клинических исследований длительность сезонной профилактики осельтамивиром может достигать 6 нед [31].

Рекомендуемые дозировки в различных группах больных приведены в табл.

Лечение гриппа

Влияние осельтамивира на частоту осложнений гриппа со стороны нижних отделов дыхательных путей изучалось на основании объединённых результатов 10 рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых, многоцентровых исследований [34]. Пациенты получали осельтамивир в дозе 75 мг два раза в день ($n = 2023$) или плацебо ($n = 1541$) в течение 5 дней. В исследованиях принимали участие неиммунизированные пациенты в возрасте от 13 до 65 лет, не страдавшие другими заболеваниями, а также большое число людей пожилого возраста (65–97 лет), относящихся к группе риска. У больных подтвержденным гриппом лечение осельтамивиром привело к снижению частоты осложнений, требовавших применения антибиотиков, примерно на 50% [34]. Кроме того, осельтамивир вызывал снижение частоты бронхита (основного осложнения, требовавшего назначения антибиотиков) и госпитализаций. Частота применения антибиотиков в основной группе снизилась на 26,7% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [34].

В нескольких исследованиях изучалась эффективность осельтамивира у детей. В самое крупное двойное слепое, рандомизированное исследование были включены

695 детей в возрасте от 1 до 12 лет (медиана 5 лет) [35]. Больные получали плацебо или осельтамивир в виде суспензии по 2 мг/кг два раза в день в течение 5 дней. По сравнению с плацебо осельтамивир значительно снизил медиану длительности болезни на 36 ч и медиану длительности лихорадки, кашля и всех симптомов на 25, 32 и 36 ч соответственно [35]. Частота среднего отита, который был основным осложнением в обеих группах, в группе осельтамивира была ниже, чем в группе плацебо (12 и 21%, соответственно; относительный риск 0,56, 95% доверительный интервал [CI] 0,36, 0,87). Кроме того, лечение осельтамивиром привело к значительному снижению концентрации вирусов в смывах из носоглотки ($p = 0,04$) [35]. Лечение осельтамивиром в дозе 4 мг/кг в течение 5 дней было эффективным в клиническом исследовании у 131 ребёнка (медиана возраста 5,8 года), заразившегося гриппом А и В во время эпидемии 2001–2002 гг. [36]. Если лечение начинали в течение первых 48 ч после появления лихорадки, то у 44 и 86% больных температура тела нормализовалась через 1 и 2 дня. Средняя длительность лихорадки после начала лечения составила 1,7 дня. Осельтамивир проявлял одинаковую эффективность у маленьких детей и школьников, а также в отношении гриппа А и В [36].

Грипп сопровождается увеличением частоты госпитализаций у детей с астмой. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании 334 детей с астмой (в возрасте 6–12 лет) и гриппоподобными симптомами получали осельтамивир в дозе 2 мг/кг два раза в день или плацебо в течение 5 дней. Первичной конечной точкой была длительность гриппа. Вторичные конечные точки включали в себя изменения функции дыхания и обострения астмы. По сравнению с плацебо осельтамивир значительно улучшал объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) (на 10,8 и 4,7% соответственно; $p = 0,0148$) и снижал число обострений астмы в течение 7 дней (51 и 68%; $p = 0,031$) [37].

Важность раннего лечения

Как указано выше, быстро начатое лечение осельтамивиром позволяет добиться максимального эффекта [32]. Этот вопрос дополнительно изучался в открытом многоцентровом исследовании у 1426 подростков и взрослых (13–70 лет) с симптомами гриппа, которые получали

Таблица. Рекомендуемые лечебные и профилактические дозы осельтамивира в различных возрастных группах

Больные	Лечение (5 дней)	Профилактика после контакта (10 дней)	Сезонная профилактика (до 6 нед)
Взрослые, подростки (≥ 13 лет) и дети с массой тела более 40 кг	75 мг два раза в день	75 мг один раз в день	75 мг один раз в день
Дети Масса тела, кг ≤ 15 > 15–23 23–40	30 мг два раза в день 40 мг два раза в день 60 мг два раза в день	30 мг один раз в день 40 мг один раз в день 60 мг один раз в день	30 мг один раз в день 40 мг один раз в день 60 мг один раз в день
Почечная недостаточность у взрослых Клиренс креатинина, мл/мин > 30 > 10–30 ≤ 10	Обычная доза 75 мг один раз в день или 30 мг два раза в день Не рекомендуется	Обычная доза 75 мг через в день или 30 мг один раз в день Не рекомендуется	

осельтамивир в дозе 75 мг два раза в день в течение 5 дней [39]. Длительность гриппа значительно уменьшалась, если осельтамивир назначали раньше. Например, терапия препаратом, начатая в течение 12 ч после появления лихорадки, привела к уменьшению медианы длительности болезни на 3,1 дня по сравнению с таковой в случае назначения препарата в течение 48 ч после первого повышения температуры тела. Моделирование показало, что длительность болезни уменьшалась на 10 ч, если срок до назначения осельтамивира сокращали на каждые 6 ч. Рано начатое лечение ассоциировалось с быстрыми нормализацией состояния ($p = 0,0001$), восстановлением обычной активности ($p = 0,0001$), снижением длительности лихорадки ($p = 0,0115$), и тяжести болезни ($p = 0,0023$) (рис. 3) [39].

Профилактика

Эффективность осельтамивира установлена не только в лечении гриппа, но и его профилактики (после контакта с больными и сезонной) в нескольких исследованиях в различных группах пациентов.

Профилактика после контакта с больными

Распространение вируса гриппа часто происходит среди родственников, поэтому в двух исследованиях изучалась эффективность осельтамивира в семьях, в которых, по крайней мере, один человек заболел гриппом [40, 41]. В обоих исследованиях продемонстрирована эффективность осельтамивира в профилактике гриппа.

В рандомизированном двойном слепом исследовании наблюдалось 955 пациентов в возрасте ≥ 12 лет, имевших контакт с больным гриппом, получавших осельтамивир в дозе 75 мг один раз в день или плацебо в течение 7 дней [40]. 377 больных гриппом, служивших источником заражения, не получали противовирусную терапию. Грипп развился у 2,1 и 14,6% пациентов групп осельтамивира и плацебо соответственно; таким образом, профилактическая эффективность составила 86% ($p < 0,001$). При анализе только контактов больных с подтвержденным гриппом профилактическая эффективность осельтамивира составила 89% у больных и 84% у родственников (в обоих случаях $p < 0,001$) [40].

В открытом проспективном исследовании все больные гриппом получали лечение осельтамивиром, которое на-

чинали в течение 48 ч после появления симптомов и продолжали в течение 5 дней [41]. Родственники пациентов были рандомизированы, им и назначали профилактику осельтамивиром (у взрослых в дозе 75 мг один раз в день [у детей дозу подбирали с учётом возраста]; профилактику начинали в течение 48 ч после появления симптомов у больного и продолжали 10 дней) или проводили лечение этим препаратом в случае развития болезни (75 мг два раза в день или в подобранной по возрасту дозе в течение 5 дней). Детей в возрасте < 1 года из исследования исключали. В этих двух группах в анализ эффективности включили соответственно 84 и 89 из 277 рандомизированных пациентов (критерием включения было наличие подтвержденного гриппа у больного, служившего источником возможного заражения) [41]. Грипп развился у 11 и 26% пациентов соответственно ($p = 0,0114$), а профилактическая эффективность составила 58,5%. После исключения контактов, у которых были положительными исходные результаты теста на грипп, профилактическая эффективность осельтамивира возросла до 78,8% (5 по сравнению с 22%; $p = 0,008$). После исключения пациентов, у которых исходные результаты теста на грипп были положительными, профилактическая эффективность увеличилась до 84,5% ($p = 0,0002$) [41].

Дети

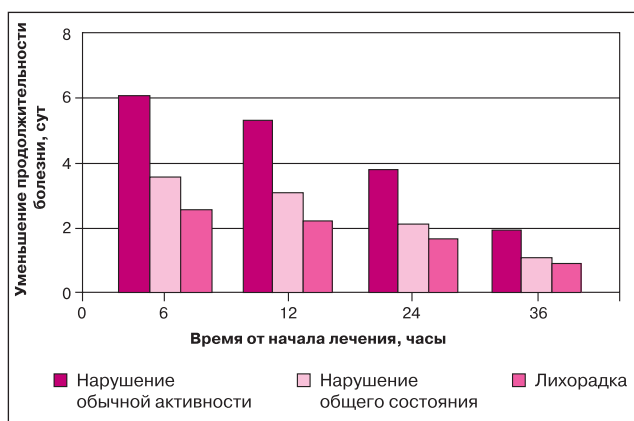
В описанном выше исследовании был проведен анализ результатов профилактического применения осельтамивира у детей в возрасте 1–12 лет, имевших контакт с больным гриппом [41]. Подтвержденный грипп развился у 11% (6/55) и 24% (18/74) детей, имевших контакт с больным и получавших профилактику или лечение. После исключения детей, у которых были положительными исходные результаты теста на грипп, частота гриппа составила 4 и 21% соответственно, а профилактическая эффективность — 80,1% ($p = 0,0206$) [41].

Пандемия гриппа

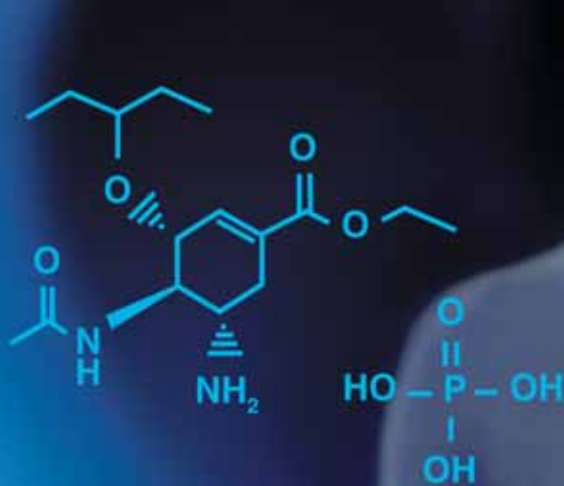
Развитие глобальной пандемии гриппа возможно в случае антигенного шифта, приводящего к появлению нового штамма вируса гриппа А, к которому у большинства населения иммунитет отсутствует или слабо выражен. Пандемии ассоциируются с очень высокими заболеваемостью и смертностью и могут возникнуть внезапно и непредсказуемо, что не позволяет быстро создать вакцину.

В последнее время особое внимание уделялось вирусу птичьего гриппа А H5N1, который может оказаться предшественником пандемического штамма. Случаи инфекции, вызванной H5N1, у человека были впервые описаны в Гонконге в 1997 г., где зарегистрировали 18 больных, 6 из которых умерли. После этой вспышки проводились активные меры профилактики, а новые случаи не регистрировали на протяжении нескольких лет [42]. С 2004 г. вспышки инфекции, вызванной вирусом гриппа А H5N1, наблюдались во Вьетнаме, Таиланде, Камбодже, Индонезии, Китае, Турции и Ираке. Большинство больных погибали. На 19 сентября 2006 г. в мире зарегистрировано 247 подтвержденных случаев птичьего гриппа (H5N1), в том числе 144 — с летальным исходом (летальность 58%) [43]. Новый H5N1 штамм иммунологически отличается от штамма, выделенного в 1997 г.; это означает, что старая вакцина может оказаться неэффективной [44]. До сих пор вирус передавался человеку от птиц, хотя последние данные свидетельствуют о возможности его передачи от человека человеку [45]. Если мутация вируса H5N1 сделает

Рис. 3. Более быстрое восстановление нормальной активности, здоровья и сокращение длительности лихорадки у больных, начавших лечение осельтамивиром в течение 12 ч после появления симптомов, по сравнению с больными, которые начали приём препарата в течение 48 ч [100]



*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

возможным его непосредственное распространение от человека человеку, то пандемический штамм может появиться еще до того, как будет получено достаточное количество вакцины.

Хотя прямое подтверждение эффективности осельтамивира при пандемии гриппа невозможно до её начала, тем не менее, результаты опытов *in vitro*, исследований на животных и клинические данные демонстрируют активность препарата в отношении штаммов H5N1.

Резистентность осельтамивира

Как указано выше, осельтамивира карбоксилат оказывает специфическое блокирующее действие на активный центр нейраминидазы, который не подвергается изменениям. В связи с этим, в отличие от большинства антимикробных и противовирусных агентов, включая ингибиторы M2-каналов амантадин и римантадин, осельтамивир обладает низкой способностью к селекции устойчивых штаммов вируса гриппа. Любые изменения активного центра, вероятно, приведут к значительному снижению активности фермента и подавлению роста вируса.

Создаётся впечатление, что мутации, вызывающие устойчивость к осельтамивиру, являются специфическими для подтипа нейраминидазы. Самыми распространенными мутациями являются R292K и E119V у N2 вирусов и H274Y у N1 вирусов [48–50]. Нейраминидаза необходима для нормального функционирования вируса, поэтому любая мутация вызывает снижение его патогенности. В опытах на кроликах H274Y и R292K мутантные вирусы характеризовались пониженной патогенностью и способностью к распространению [48–50]. Однако при изучении E119V мутантного вируса не выявлено снижения вирулентности или способности к распространению [49, 51].

При изучении штаммов гриппа, выделенных до внедрения осельтамивира в клиническую практику, и в клинических исследованиях не было выявлено признаков естественной резистентности к препарату [52, 53]. При сравнении значений IC₅₀ осельтамивира в отношении штаммов вирусов, выделенных до и после регистрации препарата, не обнаружили тенденции к снижению чувствительности к осельтамивира карбоксилату [54]. Например, в 1999 и 2002 гг. были проанализированы 2287 штаммов вируса. Только 8 (0,33%) из них продемонстрировали существенное снижение чувствительности к осельтамивиру [55].

Расчётная частота резистентности к осельтамивиру после лечения составляет примерно 0,32% у взрослых и 4% у детей. У детей грипп в целом характеризуется более длительным течением и выделением вируса, чем у взрослых, а также более высокими титрами вирусов, что позволяет объяснить несколько более высокую частоту резистентности в этой возрастной группе [127].

Проведено множество клинических исследований, в которых изучалась резистентность к осельтамивиру [33, 35, 46, 47, 56, 57]. В крупных клинических исследованиях её частота обычно была очень низкой. Развивавшиеся мутации относились к трем перечисленным выше типам. В исследовании, проводившемся в Японии, были отмечены повышенная частота резистентности у детей (18%) и появление новой мутации (N294S) у одного ребенка [56]. Однако в этом исследовании препарат применяли в более низкой дозе, чем рекомендуется в других странах [56]. Субоптимальная доза могла способствовать продолжению репликации вируса и повышению риска селекции устойчивого штамма. В исследованиях, в которых осельтамивир применяли в зарегистрированной дозе, общая частота

резистентности составила 3/1038 (0,3%) у взрослых и подростков и 2/173 (1,16%) у детей [53].

В крупном исследовании не было отмечено появления устойчивых к осельтамивиру мутантных штаммов при его применении у родственников больных гриппом [41]. В этом исследовании заболевшие получали осельтамивир в течение 5 дней, а другим членам семьи препарат назначали с профилактической целью на 10 дней. До и после лечения все штаммы, выделенные у заболевших и их близких, были чувствительны к осельтамивиру [41].

Описаны несколько случаев пониженной чувствительности вируса гриппа А H5N1 к осельтамивиру (в результате H274Y замены) [46, 47]. Один из 3 взрослых пациентов начал приём препарата только на 6-й день болезни [47]. Эти сообщения подчеркивают необходимость как можно более раннего назначения осельтамивира в адекватной дозе. До завершения изучения эффективности более высоких доз осельтамивира эксперты Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network рекомендуют проводить 5-дневный курс лечения этим препаратом при инфекции, вызванной вирусом птичьего гриппа H5N1 и обсуждать возможность более длительного лечения при ухудшении состояния больного или отсутствии адекватного ответа [58].

Безопасность и переносимость осельтамивира

Клинические исследования

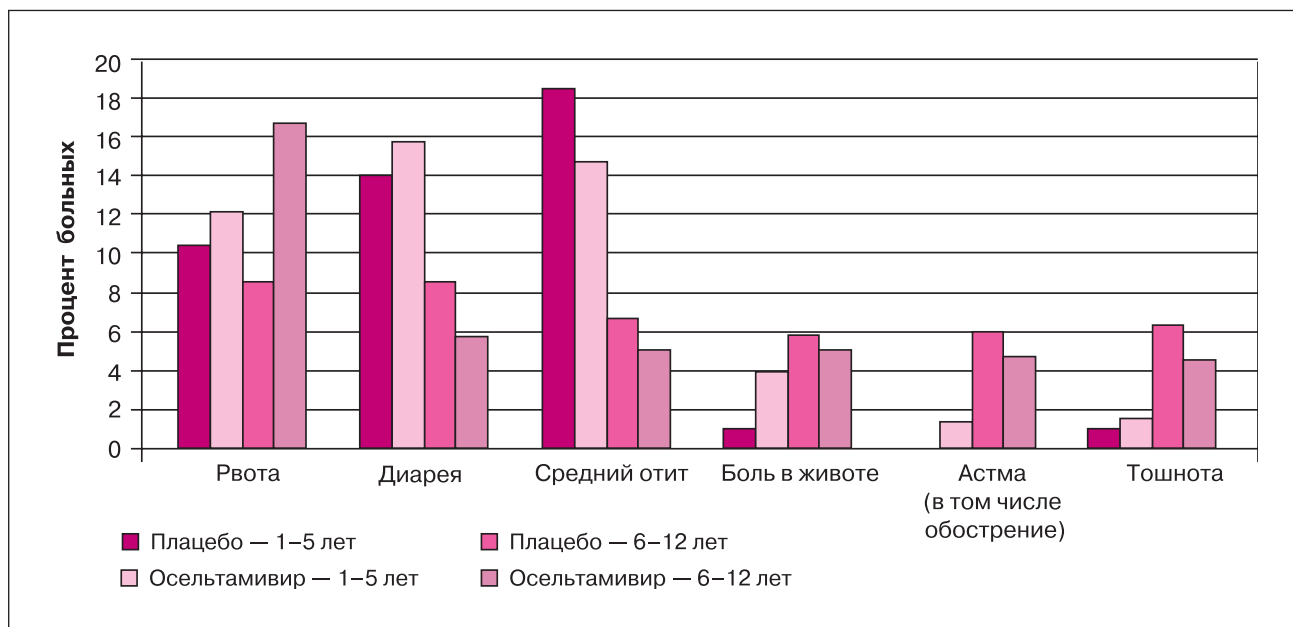
Переносимость осельтамивира у детей была хорошей. В клинических исследованиях более 1000 детей в возрасте 1–12 лет (более 300 с астмой) получали осельтамивир или плацебо в течение 5 дней. Самым частым нежелательным явлением была рвота (рис. 4) [59]. Как и у взрослых, желудочно-кишечные нарушения быстро исчезали, не сопровождалась дегидратацией и послужили причиной прекращения лечения менее чем в 1% случаев. Кроме того, осельтамивир улучшал функцию дыхания у детей с астмой; по сравнению с плацебо у больных группы осельтамивира наблюдалось небольшое увеличение пиковой объемной скорости выдоха и ОФВ₁, а также снижение частоты обострений астмы. Случаев смерти, связанных с лечением, у детей не зарегистрировали.

Профилактика

Осельтамивир прекрасно переносился у взрослых, получавших препарат с профилактической целью в течение 6 нед. По данным объединенного анализа исследований, в которых почти 3000 пациентов принимали осельтамивир один раз в день или плацебо, основными лекарственными нежелательными реакциями (> 5% в любой группе) были головная боль, инфекции верхних отделов дыхательных путей, тошнота и утомляемость. Большинство из них встречались с одинаковой частотой в двух группах (рис. 5) [59]. У здоровых людей частота рвоты при применении осельтамивира и плацебо составила всего 2 и 1% соответственно. В пожилом возрасте нежелательные явления были сходными, а их частота в целом оказалась ниже, чем у молодых людей. Случаев смерти, связанных с лечением, не зарегистрировали [59].

Нежелательные явления со стороны сердца и ЦНС

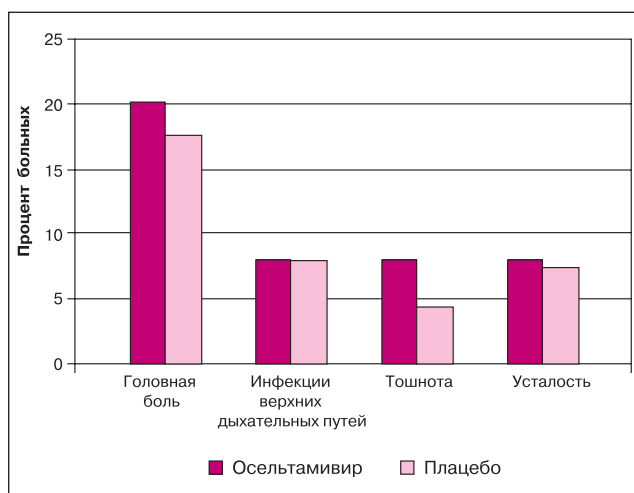
Учитывая известную ассоциацию между гриппом и смертью от заболеваний сердца, была тщательно изучена безопасность осельтамивира для сердечно-сосудистой системы. В клинических исследованиях у больных, получавших осельтамивир с лечебной целью, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пожилых

Рис. 4. Частота нежелательных явлений ($\geq 6\%$ в любой группе) у детей, получавших лечение осельтамивиром [59]

людей, общая частота нежелательных явлений со стороны сердца в основной группе была значительно ниже, чем в группе плацебо (10 из 1504 больных [0,66%] и 14 из 1050 больных [1,33%] соответственно) [59]. В крупном исследовании у здоровых добровольцев ($n = 400$), получавших осельтамивир в дозах 75, 225 или 450 мг два раза в день или плацебо в течение 5 дней, изменений интервала QT не выявили. Частота изменений зубца Т была сходной во всех четырёх группах и сопоставимой с таковой у обследованных ранее здоровых добровольцев. Полученные данные демонстрируют безопасность осельтамивира для сердца [59].

Ингибиторы М2-каналов амантадин и римантадин могут вызвать неврологические и психиатрические расстройства. При изучении эффективности профилактического применения осельтамивира случаев судорог, даже у больных с сопутствующей эпилепсией или судорожным синдромом, зарегистрировано не было.

По данным крупной базы данных ($> 30\,000$ пациентов), применение осельтамивира не сопровождалось увеличе-

Рис. 5. Частота нежелательных явлений ($> 5\%$ в любой группе) у больных, получавших осельтамивир с профилактической целью в течение 6 нед [59]

нием риска развития нежелательных явлений со стороны сердца и нейропсихиатрических расстройств, даже у пациентов с факторами риска [60].

Начиная с середины 1990-х гг., в Японии было отмечено увеличение числа необычных неврологических проявлений гриппа у детей. Эти сообщения вызвали беспокойство у министерства здравоохранения и труда, которое провело национальное эпидемиологическое исследование с целью изучения данного синдрома. Результаты одного из таких исследований были опубликовано Morishima et al. [61]. Во время сезона гриппа 1998–1999 гг. авторы ретроспективно изучили 217 случаев энцефалопатии или энцефалита, ассоциировавшихся с гриппом, и идентифицировали 148 случаев энцефалопатии на фоне подтвержденного гриппа у детей. Течение заболевания характеризовалось острым появлением высокой лихорадки, судорог и нарушений сознания с быстрым развитием комы в течение 1–2 дней после возникновения начальных гриппоподобных симптомов. В 88% случаев энцефалопатии ассоциировались с гриппом А, хотя в период вспышки инфекции были представлены оба типа гриппа. Последствия энцефалопатии были тяжелыми: летальность составила 32%, а частота «нетрудоспособности» — 28%. У значительной части детей с гриппом, осложнившимся поражением ЦНС, выявили острую некротизирующую энцефалопатию, которая характеризовалась наличием двусторонних очагов пониженной плотности в области таламуса и тяжелых неврологических последствий. Сведений о применении противовирусных средств в таких случаях нет. Исследования были завершены до регистрации осельтамивира.

Беременность

Специальные исследования с целью изучения возможности применения осельтамивира у беременных женщин не проводились. В опытах на животных осельтамивир не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности, состояние эмбриона/плода или развитие новорожденного [38].

В клинических исследованиях и в клинической практике не было зарегистрировано изменений плода при приме-

нении осельтамивира во время беременности [44]. У большинства беременных женщин, принимавших осельтамивир, родились здоровые дети. Зарегистрировано 161 случай использования осельтамивира во время беременности. У 13 женщин наблюдался аборт (в 8 случаях по медицинским показаниям), а у 1 родился ребенок с трисомией 21 и анэнцефалией. Все эти исходы не связывали с лечением. Учитывая отсутствие адекватных контролируемых исследований у беременных женщин, осельтамивир не следует назначать во время беременности, за исключением тех случаев, когда возможная польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода [38].

Постмаркетинговый опыт

С 1999 г, когда был впервые зарегистрирован осельтамивир, до марта 2006 г. его принимали примерно 42 млн человек (в виде капсул или порошка для приготовления суспензии). Частота нежелательных явлений составила примерно 1 на 10 000. Зарегистрировано около 8100 нежелательных реакций, 27% из которых расценены как серьезные. Следует отметить, что нежелательные явления могли быть не связаны с лечением осельтамивиром.

Наиболее распространенные нежелательные явления, зарегистрированные в клинической практике, были сходными с таковыми в клинических исследованиях и включали в себя тошноту, рвоту, диарею и головокружение.

Описаны редкие случаи реакций гиперчувствительности (в основном кожных), включая дерматит, сыпь, крапивницу, отёк лица и эритему и очень редкие случаи более тяжелых реакций, в том числе токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной эритемы. Также очень редко наблюдали случаи гепатита и повышения активности печеночных ферментов.

По данным крупного постмаркетингового, когортного исследования, проведенного в США, лечение осельтамивиром снижало частоту пневмонии у больных гриппом. У пациентов, получавших осельтамивир ($n = 11632$), частота пневмонии составила 1,3%, а у больных, которым не назначали этот препарат ($n = 60427$), — 2,6%; отношение шансов составило 0,72.

Первый опыт применения осельтамивира (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария) у пациентов в Научном центре здоровья детей РАМН в эпидемический сезон 2006–2007 гг. показал высокую эффективность и безопасность препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ruigrok R.W.H. Structure of influenza A, B and C viruses. In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. (editors). Textbook of Influenza. Oxford, UK: Blackwell Science. — 1998. — P. 29–42.
2. WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious disease. Influenza. Available at: www.who.int. (Accessed April 2006).
3. Oxford J.S. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology // Rev. Med. Virol. — 2000. — № 10. — P. 119–133.
4. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning 2005. Available at: www.who.int. (Accessed April 2006).
5. Gani R., Hughes H., Fleming D. et al. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — № 11. — P. 1355–1362.
6. Ashworth M., Latinovic R., Charlton J. et al. Why has antibiotic prescribing for respiratory illness declined in primary care? A longitudinal study using the General Practice Research Database // J. Public. Health (Oxf). — 2004. — № 26. — P. 268–274.
7. Ciesla G., Leader S., Stoddard J. Antibiotic prescribing rates in the US ambulatory care setting for patients diagnosed with influenza, 1997–2001 // Respir. Med. — 2004. — № 98. — P. 1093–1101.
8. Sessa A., Costa B., Bamfi F. et al. The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy // Fam. Pract. — 2001. — № 18. — P. 629–634.
9. Brown D.W., Taylor R., Rogers A. et al. Antibiotic prescriptions associated with outpatient visits for acute upper respiratory tract infections among adult Medicaid recipients in North Carolina // N. C. Med. J. — 2003. — № 64. — P. 148–156.
10. Linder J.A., Bates D.W., Platt R. Antivirals and antibiotics for influenza in the United States, 1995–2002. Pharmacoepidemiol Drug Saf. — 2005. — № 14. — P. 531–536.
11. Monto A.S., Gravenstein S., Elliott M. et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection // Arch Intern Med. — 2000. — № 160. — P. 3243–3247.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Flu Activity: reports & surveillance methods in the United States. Available at: www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm. (Accessed February 2006).
13. European Influenza Surveillance Scheme. Available at: www.eiss.org/index.cgi. (Accessed February 2006).
14. Shorman M., Moorman J.P. Clinical manifestations and diagnosis of influenza. South Med. J. 2003. — № 96. — P. 737–739.
15. Zambon M.C. Laboratory diagnosis of influenza. In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. (editors). Textbook of Influenza. Oxford, UK: Blackwell Science. — 1998. — P. 291–313.
16. Stephenson I., Nicholson K.G. Influenza: vaccination and treatment // Eur. Respir. J. — 2001. — № 17. — P. 1282–1293.
17. Jefferson T., Deeks J.J., Demicheli V. et al. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — CD001169.
18. Hay A.J., Zambon M.C., Wolstenholme A.J. et al. Molecular basis of resistance of influenza A viruses to amantadine. J. Antimicrob. Chemother. — 1986. — V. 18 (Suppl. B). — P. 19–29.
19. Bright R.A., Medina M.J., Xu X. et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet. — 2005. — № 366. — P. 1175–1181.
20. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. JAMA. — 2006. — V. 295. — P. 891–894.
21. Public Health Agency of Canada. Interim recommendation for use of amantadine for influenza. Available at: www.phacaspc.gc.ca/media/advisories_avis/2006/statment0_60115.html. (Accessed February 2006).
22. Centers for Disease Control and Prevention. CDC health alert. CDC recommends against the use of amantadine and rimantadine for the treatment or prophylaxis of influenza in the United States during the 2005–2006 influenza season (January 14, 2006). Available at: www.cdc.gov/flu/han011406.htm. (Accessed August 2006).
23. Macdonald S.J., Cameron R., Demaine D.A. et al. Dimeric zanamivir conjugates with various linking groups are potent, long-lasting inhibitors of influenza neuraminidase including H5N1 avian influenza // J. Med. Chem. — 2005. — № 48. — P. 2964–2971.
24. Barroso L., Treanor J., Gubareva L. et al. Efficacy and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor peramivir in experimental human influenza: randomized, controlled trials for prophylaxis and treatment // Antivir Ther. — 2005. — № 10. — P. 901–910.
25. He G., Massarella J., Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64–0802 // Clin. Pharmacokinet. — 1999. — № 37. — P. 471–484.
26. Oo C., Snell P., Barrett J. et al. Pharmacokinetics and delivery of the anti-influenza prodrug oseltamivir to the small intestine and colon using site-specific delivery capsules // Int. J. Pharm. — 2003. — № 257. — P. 297–299.
27. He G., Massarella J., Schulz R. et al. The effect of food on the pharmacokinetics of the novel oral neuraminidase inhibitor Ro 64–0796/GS4104 [abstract]. American Association of Pharmaceutical Scientists 1999, Southeast Regional Meeting Durham, NC, USA.

28. Kurowski M., Barrett J., Waalberg E. et al. Oral oseltamivir rapidly delivers active drug levels to middle ear and sinuses in humans [abstract]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000, Toronto, Ontario, Canada.
29. Oo C., Barrett J., Hill G. et al. Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children // *Paediatr. Drugs.* — 2001. — № 3. — P. 229–236.
30. Oo C., Hill G., Dorr A. et al. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1–5 years // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — № 59. — 411–415.
31. Peters Jr. P.H., Gravenstein S., Norwood P. et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — № 49. — P. 1025–1031.
32. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group // *Lancet.* — 2000. — № 355. — P. 1845–1850.
33. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group // *JAMA.* — 2000. — № 283. — P. 1016–1024.
34. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — № 163. — P. 1667–1672.
35. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — № 20. — P. 127–133.
36. Mitamura K., Sugaya N., Nirasawa M. et al. Effectiveness of oseltamivir treatment against influenza type A and type B infection in children [in Japanese]. *Kansenshogaku Zasshi.* — 2002. — № 76. — P. 946–952.
37. Johnston S.L., Ferrero F., Garcia M.L. et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — № 24. — P. 225–232.
38. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Tamiflu Summary of Product Characteristics (EU/1/02/222/001), June. — 2006.
39. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — № 51. — P. 123–129.
40. Welliver R., Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — № 285. — P. 748–754.
41. Hayden F.G., Belshe R., Villanueva C. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis // *J. Infect. Dis.* — 2004. — № 189. — P. 440–449.
42. Tran T.H., Nguyen T.L., Nguyen T.D. et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — № 350. — P. 1179–1188.
43. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO, 19 September 2006. Available at: www.who.int. (Accessed 27 September 2006).
44. Ward P., Small P., Smith J. et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — № 55 (Suppl. 1). — i5–i21.
45. Butler D. Pandemic 'dry run' is cause for concern // *Nature.* — 2006. — № 441. — P. 554–555.
46. Le Q.M., Kiso M., Someya K. et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus // *Nature* 2005. — № 437. — 1108 p.
47. De Jong M.D., Tran T.T., Truong H.K. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *N. Eng. J. Med.* — 2005. — № 353. — P. 2667–2672.
48. Carr J., Ives J., Kelly L. et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo // *Antiviral Res.* — 2002. — № 54. — P. 79–88.
49. Herlocher M.L., Truscon R., Elias S. et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets // *J. Infect. Dis.* — 2004. — № 190. — P. 1627–1630.
50. Ives J.A., Carr J.A., Mendel D.B. et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo // *Antiviral Res.* — 2002. — № 55. — P. 307–317.
51. Yen H.L., Herlocher L.M., Hoffmann E. et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2005. — № 49. — P. 4075–4084.
52. McKimm-Breschkin J., Trivedi T., Hampson A. et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2003. — № 47. — P. 2264–2272.
53. Roche, Tamiflu (oseltamivir phosphate) resistance summary (update to research report 1015254, May 2004): research report 1018181. Data on file. — 2005.
54. Hurt A.C., Barr I.G., Durrant C.J. et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance in human influenza viruses from Australia // *Commun. Dis. Intell.* — 2003. — № 27. — P. 542–547.
55. Monto A.S., McKimm-Breshkin J.L., Macken C. et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2006. — № 50. — P. 2395–2402.
56. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // *Lancet.* — 2004. — № 364. — P. 759–765.
57. Gubareva L.V., Kaiser L., Matrosovich M.N. et al. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir // *J. Infect. Dis.* — 2001. — № 183. — P. 523–531.
58. Hayden F., Klimov A., Tashiro M., Hay A. et al. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses // *Antivir Ther.* — 2005. — № 10. — P. 873–877.
59. Dutkowski R., Thakrar B., Froehlich E. et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use // *Drug Saf.* — 2003. — № 26. — P. 787–801.
60. Thakrar B., Dutkowski R., Froehlich E. et al. Oseltamivir is well tolerated by all patient groups [abstract]. European Congress of Chemotherapy and Infection. — Paris, France 2002.
61. Nordstrom B.L., Sung I., Suter P. et al. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — № 21. — P. 761–768.

Обзор литературы

В.А. Булгакова¹, И.И. Балаболкин¹, В.В. Ушакова²¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Российский государственный медицинский университет, Москва

Современное состояние проблемы часто болеющих детей

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ПРОБЛЕМЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ. АВТОРАМИ ОБОБЩЕНЫ ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ О РЕЗУЛЬТАТАХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКС (ИЗОПРИНОЗИН, ТЕВА, ИЗРАИЛЬ) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ БОЛЬШОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИДАЮТ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВИРУСОВ И ДРУГИХ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОРГАНИЗМЕ, ЧТО ПРИВОДИТ К ИЗМЕНЕНИЮ РЕАКТИВНОСТИ И ВОЗНИКНОВЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЭТИ НАРУШЕНИЯ ОСОБЕННО АКТУАЛЬНЫ ДЛЯ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЕТЕЙ, ЧТО ОБОСНОВЫВАЕТ, НАРЯДУ СО СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ ГРИППА, ПНЕВМОКОККА И ДР., ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ИНДУКТОРОВ СИНТЕЗА ИНТЕРФЕРОНА, ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ИНОЗИН ПРАНОБЕКС.

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна,
кандидат медицинских наук,
докторант Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-77
Статья поступила 12.01.2007 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

48

Одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии остаётся проблема часто болеющих детей (ЧБД). Данные официальной статистики и опубликованные результаты многоцентровых клинико-социальных исследований свидетельствуют, что острые респираторные инфекции (ОРИ) составляют наиболее распространённую группу патологии, на которую в структуре инфекционной заболеваемости приходится более 90%. На долю ЧБД в среднем приходится 70–85% всех случаев респираторных инфекций у детей [1–8].

По определению В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова, ЧБД — группа детей, выделяемая при диспансерном наблюдении, характеризующаяся более высоким, чем их сверстники, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями: для детей в возрасте 2–3 лет — 6 раз и более в год, 4 лет — 5 раз и более, 5–6 лет — 4 раза и более, 7–8 лет — 3 раза и более [9]. У детей в возрасте старше 3 лет в качестве критерия включения в группу ЧБД предлагают использовать инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы случаев ОРИ в течение года к возрасту ребёнка [4].

Термин ЧБД не является нозологической формой и диагнозом в медицинском понимании, поэтому в рубрикации МКБ-10 его нет, не используют его и за рубежом. Тем не менее, ещё в середине 1980-х гг. отечественная педиатрическая служба с целью рациональной организации реабилитационных мероприятий сочла целесообразным выделить склонных к повышенной заболеваемости острой респираторной инфекцией детей в особую категорию и обозначить её как группу ЧБД [10]. Было отмечено, что частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунной резистентности организма, срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы) и раннему развитию хронической патологии. В то же время, частые ОРИ могут быть проявлением наследственной, врождённой или приобретённой патологии (первичные иммунодефициты, пороки развития ЛОР-органов, бронхолёгочной системы, муковисцидоз и др.), которую необходимо исключить прежде чем, отнести ребёнка в группу ЧБД. Поэтому в каждом случае для уточне-

V.A. Bulgakova¹, I.I. Balabolkin¹, V.V. Ushakova²¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² Russian State Medical University, Moscow

Current status of problem: children with recurrent respiratory infections

THE ARTICLE DEALS WITH CHILDREN SUFFERED FROM RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS. THE AUTHORS ATTEMPTED TO SUMMARIZE THE LITERATURE DATA ON THE RESEARCH FINDINGS OF INOSINE PRANOBEX APPLICATION (ISOPRINOSINE, TEVA, ISRAEL) IN COMPLEX THERAPY AGAINST VIRULENT AND INFLAMMATORY DISEASES. WITHIN RECENT YEARS, MANY EXPERTS EMPHASIZE THE PERSISTENCE OF VIRUSES AND OTHER PATHOGENIC MICROORGANISMS IN THE HUMAN BODY, WHICH LEADS TO CHANGES IN REACTIVITY AND EMERGENCE OF THE CHRONIC DISEASES. THESE DISORDERS ARE ESPECIALLY URGENT FOR SICKLY CHILDREN, SUFFERING FROM RESPIRATORY INFECTIONS, WHAT WELL JUSTIFIES THE APPLICATION OF BACTERIOGENIC IMMUNOMODULATORS, INTERFERON SYNTHESIS INDUCTORS, EXPEDIENCY FOR INCORPORATING IMMUNOMODULATORS WITH ANTIVIRAL ACTION INTO COMPLEX THERAPY ALONG WITH SPECIAL VACCINATION AGAINST FLU, PNEUMOCOCCUS AND ETC.

KEY WORDS: SICKLY CHILDREN, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, IMMUNOMODULATORS, INOSINE PRANOBEX.

ния причин высокой восприимчивости к респираторным инфекциям необходимо проводить тщательный анализ семейного анамнеза, особенностей развития ребёнка, клинических особенностей переносимых заболеваний, данных лабораторного и инструментального обследования, так как своевременное выявление основного заболевания позволяет обеспечить его эффективное лечение [9, 11, 12]. Основные причинно-значимые факторы, способствующие возникновению частых респираторных инфекций, представлены в принятой в 2002 г. Научно-практической программе Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» [13]. Их подразделяют на эндогенные (недоношенность, морфофункциональная незрелость, гипотрофия, анемия, рахит, последствия перинатальной гипоксии, энзимопатии, очаги хронической инфекции и др.) и экзогенные (интенсивная циркуляция множества респираторных вирусов и бактерий в городской среде, низкий уровень социально-экономического благополучия и культуры, нерациональное применение лекарственных средств, особенно антибиотиков, начало посещения детских учреждений, экологические нарушения и т.д.). Считается, что среди причин частой заболеваемости ОРИ детей можно выделить две группы факторов: связанных с изменением иммунного реагирования организма (анте- и перинатальные факторы, предрасположенность к Th2-типу иммунного ответа — атопии), и связанных с большим числом контактов с потенциальными возбудителями, которые в условиях выраженного изменения иммунного реагирования проявляются в виде очередного эпизода ОРИ (начало посещения детских учреждений, неблагоприятные социально-бытовые условия, неоправданное назначение антибиотиков и антипиретиков). Особое внимание следует привлечь к неблагоприятной микро- и, особенно, макроэкологии [5]. Известно, что первые 3–5 мес жизни ребёнка проходят «под прикрытием» пассивно переданных материнских антител против большинства респираторных вирусов. Именно в связи с отсутствием частой респираторной заболеваемости в первые месяцы жизни ребёнка термин «часто болеющие дети» в этом возрасте практически не применяют. Впрочем, и во втором полугодии жизни его используют исключительно редко [9, 14]. Максимальная заболеваемость острыми респираторными инфекциями отмечается в возрасте от 12 мес жизни до 6 лет и составляет, в среднем, от 4 до 8 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых она не превышает 2–4 заболеваний на протяжении года. Это общая закономерность, которая прослеживается у детей во всех странах мира независимо от экономического развития [1, 15, 16]. Выделение группы ЧБД для диспансерного наблюдения чаще происходит на втором году жизни. Показано, что иммунная система у детей подвержена онтогенетической последовательности созревания различных иммунных факторов. В основном она завершается к 12–14 годам и к этому возрасту количественные и функциональные характеристики иммунитета соответствуют показателям у взрослых [17]. Характерная особенность функции иммунной системы детей 2–6 лет — высокая пролиферативная активность лимфоцитов, при этом фракция недифференцированных, «наивных» лимфоцитов у детей больше, чем у взрослых. Характерен и более высокий уровень клеточной цитотоксичности. Кроме того, именно в этом возрасте происходит смена иммунного ответа на инфекционные антигены с Th2-типа, свойственного плодам, новорождённым и детям первых месяцев жизни, на Th1-тип, характерный для взрослых. Таким образом, возрастные особенности иммунной системы организма ребёнка также являются фактором, обуславливающим более высокую чувствительность к инфекциям.

Существует мнение, что высокую частоту ОРИ (до 8 раз в год) саму по себе не следует считать патологией, если речь идёт о неосложнённых инфекциях у детей раннего возраста, особенно в период адаптации к детскому коллективу, так как спустя некоторое время (обычно 2–3 года) частота ОРИ снижается [18, 19]. Эти состояния не связаны с иммунной недостаточностью и не оказывают отрицательного воздействия на становление иммунитета у ребёнка. Таких детей предлагают называть «поздно стартующий ребёнок» и наблюдать в динамике [19, 20]. Считают, что острые респираторные инфекции, переносимые в раннем детстве, вызывают не только формирование противовирусного иммунитета, но и способствуют поляризации иммунного реагирования организма в виде Th1-варианта, то есть функциональному созреванию противоиного иммунного ответа. Тем не менее, эту ситуацию можно рассматривать как онтогенетически обусловленный эффект только при частоте ОРИ, не превышающей порог толерантности иммунной системы ребёнка к инфекции. При ОРИ, повторяющихся более 6–8 раз в году, адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы не происходит [21, 22]. Изменения иммунного реагирования у ЧБД многочисленны, но они отражают не иммунодефицит, а лишь особенности иммунного ответа на инфекцию [5, 19, 23]. Большинство исследователей показано, что иммунная система ЧБД не имеет грубых первичных и приобретённых дефектов и характеризуется крайней напряжённостью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Указанные изменения, по-видимому, возникают вследствие длительного и массивного антигенного воздействия на организм ребёнка. У ЧБД имеет место несостоятельность мукоцилиарной защиты с высокой инфицированностью вирусными и бактериальными патогенами, связанной с замедленным клиренсом инфекционных агентов и их антигенов с эпителия дыхательных путей [2, 3, 5, 23–25]. Повторные инфекции часто вызывают бактерии *Haemophilus influenzae* (особенно тип b), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*; вирусы (преимущественно риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы); представители семейства *Chlamydia* и *Mycoplasma* (особенно *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*). Многие из этих возбудителей циркулируют в общей популяции круглогодично и вызывают заболевания вне зависимости от сезона, некоторые способны формировать эпидемическую ситуацию (что происходит практически ежегодно с вирусом гриппа). Тем не менее, даже в неэпидемический период заболеваемость ОРИ во много раз превышает таковую любой другой инфекционной патологии. Вирусологическое исследование смывов из носоглотки обнаружило выраженную инфицированность ЧБД респираторными вирусами и герпесвирусами [26], установлена прямая зависимость между интенсивностью персистенции вирусов и частотой возникновения ОРИ в течение года, длительная и массивная персистенция различных вирусов в организме ребёнка определяет высокий уровень острой респираторной заболеваемости (6–8 раз и более) в течение года. При обследовании ЧБД можно обнаружить также интенсивную микробную колонизацию на слизистых оболочках грибами рода *Candida*, стафилококками, гемофильной палочкой, моракселлой, энтеробактериями, микоплазмами и даже синегнойной палочкой [2, 3, 16]. В носовых пазухах, лакунах нёбных и глоточных миндалин нередко обнаруживают анаэробы. Выраженные нарушения микробиоценоза носоглотки снижают резистентность к патогенным возбудителям, поддерживают длительный

воспалительный процесс, способствуют нарушению целостности эпителиального барьера и способствует развитию хронической интоксикации.

Установленные факты обуславливают целесообразность выделения группы ЧБД в практике врача для диспансерного наблюдения, лечения и профилактики заболеваний, что необходимо для того, чтобы разомкнуть порочный круг усугубляющейся у них иммунной несостоятельности и возникновения функциональных нарушений и хронической патологии [1].

ЧБД относят ко II группе здоровья (дети с отягощённым биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть дети с риском развития хронического заболевания), медицинская помощь им складывается из трёх основных направлений [9, 10].

1. Восстановительные или реабилитационные мероприятия, которые направлены на снижения антигенного воздействия, санацию местных очагов хронической инфекции и повышение резистентности организма ребёнка в целом. Эти мероприятия проводят в период клинической ремиссии. Данное направление, хотя и является наиболее трудоёмким и длительным, определяет лечение таких детей.
2. Этиотропная и патогенетическая терапия ОРВИ.
3. Иммунопрофилактика и иммунотерапия.

Реабилитация и оздоровление ЧБД предусматривает планомерное проведение комплекса медико-социальных мероприятий. Для каждого ребёнка необходимо искать индивидуальные методы оздоровления с учётом влияния факторов внешнего окружения, формирующих предрасположенность организма ребёнка к частым респираторным инфекционным заболеваниям.

Повышение общей реактивности организма — важный и общепризнанный раздел оздоровительных мероприятий ЧБД. Среди методов оздоровления следует отметить рациональный режим дня, оптимальное питание, закалывающие процедуры и иммунокоррекцию.

Н.А. Коровина и соавт. рекомендуют проводить иммуномодулирующую терапию с учётом ведущей причины предрасположенности к инфекции и «точек приложения» иммунных препаратов [11]. Другие авторы считают, что прицельный подбор иммуномодуляторов на основе клинико-иммунологического обследования ЧБД в настоящее время, как правило, трудноосуществим на практике, а иммунологическое обследование в таких случаях недостаточно информативно. В большинстве случаев выбор препарата осуществляют эмпирически, по клиническим показаниям. Иммунологическое обследование ЧБД следует проводить главным образом для исключения первичной иммунной недостаточности, при которой эмпирическая иммунотерапия может оказаться неэффективной, а частые ОРВИ — «маской» более серьёзных заболеваний [19, 25]. Тем не менее, все сходятся во мнении, что мобилизация иммунной сопротивляемости ЧБД, даже если их заболеваемость обусловлена в значительной мере социально-гигиеническими или другими неиммунными причинами, может оказать положительный клинический эффект. Именно поэтому иммуномодулирующая терапия остаётся методом выбора лечения ЧБД.

Арсенал препаратов, используемых в качестве иммунокорригирующих и иммуномодулирующих средств в группе ЧБД для профилактики и лечения ОРВИ постоянно увеличивается, однако существенного прогресса в результатах лечения пока не отмечено. В связи с этим актуальным представляется разработка новых технологий и методов лечения, сочетающих безопасность и эффективность проводимой терапии, некоторые из которых уже представлены в программах и стандартах ведения детей с отклонениями здоровья и хроническими

болезнями [12, 13]. Оптимальным методом иммунопрофилактики и иммунотерапии ЧБД считают специфическую вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, применение иммуномодуляторов микробного происхождения или бактериальных вакцин [12, 26, 27].

Учитывая, что для ЧБД характерна персистенция инфекции в различных отделах респираторного тракта, целесообразным представляется применение препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. Такими свойствами обладают индукторы эндогенного интерферона активно используемые сегодня не только в лечении, но и профилактике ОРВИ [16, 25]. Среди иммуномодуляторов с противовирусной активностью представляет существенный интерес инозин пранобекс (Изопринозин, Тева, Израиль). Клинические исследования показали, что он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что, по-видимому, обусловлено близостью составляющих частей препарата эндогенным веществам, обнаруженным в организме [29, 30]. Препарат разрешён для применения в педиатрической практике.

Химически он представляет собой соль пара-ацетамидобензойной кислоты и N,N-диметил-амино-2-пропанола и β-изомера инозина в соотношении 3:1. Инозин — пуриновое соединение входящее в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, повышает способность организма эффективно противостоять инфекциям, обладает не только иммуномодулирующим, но и противовирусным (подтверждённым *in vivo* и *in vitro*) действием [30]. Иммуномодулирующее действие препарата обусловлено, в первую очередь, влиянием на функции Т лимфоцитов. Он ускоряет дифференцировку костномозговых предшественников Т лимфоцитов в зрелые Т клетки, усиливает пролиферацию активированных митогенами или антигеном Т лимфоцитов, увеличивает продукцию антител В клетками за счёт активации вспомогательных Т лимфоцитов, повышает функциональную активность цитотоксических Т лимфоцитов. Инозин пранобекс усиливает фагоцитарную активность макрофагов, нормализует продукцию интерлейкинов и интерферона [30–32].

Противовирусный эффект препарата обусловлен подавлением репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения её стереохимического строения [30, 21]. Инозин пранобекс предохраняет поражённые клетки от поствирусного снижения синтеза белка [30]. Применяют препарат перорально в форме таблеток по 0,5 г активного вещества. Фармакокинетика хорошо изучена. Максимальная концентрация достигается через 1 ч после приёма 1,5 г препарата. I период полувыведения (50 мин) связан с выведением инозина и проходит с образованием мочевой кислоты. II период полувыведения диметиламино-2-пропанол β-ацетамидо-бензоата равен 3–5 ч, при этом метаболиты выводятся почками. Во время приёма инозина пранобекс нельзя применять иммунодепрессанты и аналогичные препараты, а также лекарственные препараты, обладающие нефротоксическим действием [29, 30].

Комплексное действие инозина пранобекс объясняет его успешное применение при различных, в том числе трудно поддающихся терапии инфекционных заболеваниях. В течение многих лет препарат успешно используют для лечения герпесвирусных инфекций, кори, эпидемического паротита, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции и др. [32–37].

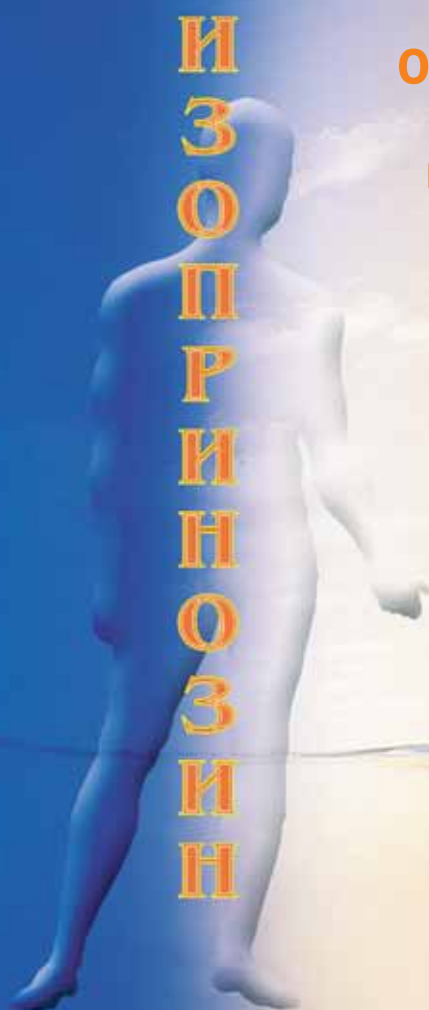
В ряде стран (США, Канада, Франция) инозин пранобекс применяли для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, особенно на её ранних доклинических стадиях развития [38].

Применение препарата у больных герпетической инфекцией уменьшает длительность рецидивов и частоту обострений. Иммунокорригирующая и противовирусная активность инозина пранобекс отмечается не только в местах клинических проявлений инфекции (везикулы, эрозии), но и в нервных ганглиях. Препарат оказывает лечебное действие как в фазе обострения герпетической инфекции, так и в межрецидивный период. Для купирования рецидива необходимо в самом начале обострения назначать максимально высокую дозу препарата (50 мг/кг/сут), а не ограничиваться малыми дозами. Эту дозу следует применять в течение 5–9 дней, в зависимости от быстроты регресса клинических проявлений инфекции. После купирования рецидива инозин пранобекс назначают в поддерживающей дозе (2 табл. в сут). При тяжёлом течении инфекции препарат в поддерживающей иммуномодулирующей дозе назначают длительно — на период до 6 мес. При среднетяжёлой форме инфекции поддерживающую терапию проводят в течение 3 мес, при лёгкой — в течение 1 мес. Если во время приёма поддерживающей дозы возникает очередной рецидив герпесвирусной инфекции, пациенту снова назначают максимально высокую дозу препарата [33, 34].

Показана высокая эффективность инозина пранобекс у детей с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией [39]. Пациенты получали препарат в дозе 50–100 мг/кг/сут в 3–4 приёма перорально. Проводили три курса лечения по 10 дней с интервалом в 10 дней. После окончания терапии выявлена положительная динамика показателей иммунного и цитокинного статуса, исчезновение серологических маркёров репликации вируса и клинических симптомов заболевания.

Согласно результатам изучения иммуномодулирующего действия инозина пранобекс у больных atopическим дерматитом во время рецидивов, осложнённых бактериальной и вирусной инфекцией, эффективность его примерно одинакова при всех клинико-иммунологических вариантах заболевания (75–80%). Препарат назначали перорально ежедневно по 0,5 г 2 раза в сут в течение 7–10 дней. У ряда больных подобные курсы повторяли дважды с 10-дневным перерывом. Исследование иммунного статуса до и после лечения установило значимое ($p < 0,05$) повышение общего количества лимфоцитов, Т лимфоцитов, CD4⁺ лимфоцитов, что подтверждает универсальное иммуностимулирующее действие препарата, направленное на Т клеточное звено иммунитета. Переносимость инозина пранобекс была хорошей, побочных эффектов не наблюдали. Результаты клинических анализов крови и мочи после лечения не выявили какой-либо патологии. Отдалённые наблюдения показали, что количество обострений у 58% больных уменьшилось, а периоды ремиссии оказались более длительными у 80% [40]. Данный опыт применения инозина пранобекс при atopии особенно актуален в связи с высокой частотой развития аллергической патологии у ЧБД, а также увеличением пациентов с аллергической патологией и частыми ОРВИ, герпесвирусной инфекцией [5, 41].

В период эпидемии гриппа и ОРВИ считают целесообразным назначение препаратов с двойным механизмом действия (иммуномодулирующим и противовирусным), к какому и относится инозин пранобекс [42]. Препарат действует на многие вирусы, вызывающие ОРВИ (в том числе и грипп), в профилактических целях его назначают по 1 табл. 2 раза в сут в течение 10–14 дней. Своевременное на-



Одна таблетка ИЗОПРИНОЗИНА содержит 500 мг инозиплекса (inosine pranobex)

ТЕВА

ТЕВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
ПРЕДПРИЯТИЯ ЛТД.
Тел.: (495) 644 22 34,
Факс: (495) 644 22 35/36

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ГЕРПЕС ПРОСТОЙ 1 И 2 ТИПОВ

ПОДОСТРЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ПАНЭНЦЕФАЛИТ

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ (ВИРУС ЭПШТЕЙН–БАРРА)

КОРЬ

ВЕТРЯНАЯ ОСПА

ВИРУСНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ (БОРОДАВКИ, КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК)

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОСТРОКОНЕЧНЫЕ КОНДИЛОМЫ)

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПИОДЕРМИЯ

ЛУЧЕВАЯ И ХИМИОТЕРАПИЯ



значение инозина пранобекс в качестве этиотропного препарата при ОРВИ и гриппе уменьшает выраженность клинических проявлений, сокращает продолжительность болезни, позволяет предотвратить развитие осложнений, в том числе и пневмонии. При ОРВИ препарат рекомендуют назначать в противовирусной дозе (50–100 мг/кг/сут, разделённых на 3–4 приёма) в течение всего острого периода болезни (5–10 дней в зависимости от длительности вирусемии и выраженности синдрома интоксикации). Для восстановления иммунологических показателей и уменьшения астении после пневмонии и ОРВИ инозина пранобекс назна-

чают по иммуномодулирующей схеме: по 1 табл. 2 раза в день в течение 14–28 дней. У ЧБД со сниженным иммунитетом, наличием хронической патологии ЛОР-органов и рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательных путей целесообразны повторные (2–3) курсы лечения в суточной дозе 50 мг/кг по 10 дней с перерывом в 10 дней. Таким образом, инозин пранобекс (Изопринозин, Тева, Израиль) — высокоэффективный иммунокорректирующий препарат, удобный для использования в детском возрасте, хорошо переносимый, не вызывающий побочных эффектов, что позволяет широко применять его в педиатрической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. и др. Часто болеющие дети — актуальная проблема социальной педиатрии // В книге: Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки. — М.: Издательский дом «Династия», 2003. — С. 233–252.
2. Богомилский М.Р., Гаращенко Т.П., Маркова Т.П. и др. Профилактика заболеваний ЛОР-органов в группе часто болеющих детей бактериальным иммуномодулятором Бронхомунал П (многоцентровое исследование) // Актуальные проблемы пульмонологии (под. ред. А.Г. Чучалина). — М., 2000. — С. 785–797.
3. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС 19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей // Детский доктор. — 2001. — № 2. — С. 1–4.
4. Материалы научной конференции посвященной 10-летию Союза педиатров России «Региональные особенности состояния здоровья детей России» // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 34, 62.
5. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. — 2005. — Т. 2, № 1. — С. 3–7.
6. Самсыгина Г.А. Современная тактика лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Результаты программы ЧИБИС. — М., 2005. — 15 с.
7. Лешкевич И.А., Полунина Н.В., Павлова С.В., Полунина В.В. Особенности организации медико-социальной реабилитации длительно и часто болеющих детей в детской поликлинике / Методические рекомендации. — М., 2006. — 24 с.
8. Малеев В.В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 7–11.
9. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. — Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. — 180 с.
10. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты: пути оздоровления. — Саратов, 1986. — 45 с.
11. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова Н.Н. и др. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей. Учебное пособие. — Ковров, 1996. — 7 с.
12. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и НВ-инфекции часто болеющих детей (пособие для врачей) // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 67–81.
13. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
14. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 66–73.
15. Schaad V. et al. International Symposium on Respiratory Infections in Pediatric Recent Finding and Prospects. — Geneva, 2001.
16. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 810 с.
17. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. — М., 1996. — 284 с.
18. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика. — М., 2003. — 128 с.
19. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность, часто болеющие дети и иммунокоррекция // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 6. — С. 33–38.
20. Сенцова Т.Б. Современные иммуномодуляторы // Справочник поликлинического врача. — 2004. — № 5. — С. 27–32.
21. Иммунология инфекционного процесса (руководство для врачей) / Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. — М.: РАМН, 1994. — 305 с.
22. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных инфекций у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003.
23. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Профилактика респираторных инфекций // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 1. — 24 с.
24. Daele J., Zicot A.F. Humoral immunodeficiency in recurrent upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features // Acta Otorhinolaryngol. Belg. — 2000. — V. 54, № 3. — 373 p.
25. Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 192 с.
26. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Значение вирусной инфекции при аллергических болезнях у детей и подростков // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под. ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева). — М., 2006. — Вып. 6. — С. 106–115.
27. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / Практическое руководство для врачей. — М.: Медицина для всех, 2000. — 117 с.
28. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 592 с.
29. Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // Успехи современной биологии. — 1989. — Т. 107, Вып. 1. — С. 69–78.
30. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkurius. Lek. — 2005. — V. 19. — P. 379–382.
31. Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN-gamma and IL-4 production in vivo and in vitro // Int J. Immunopharmacol. — 1991. — V. 13, № 7. — P. 1013–1018.
32. Pedersen B.K., Tvede N., Diamant M. et al. Effects of isoprinosine treatment of HIV-positive patients on blood mononuclear cell subjects, NK-and T-cell function, tumour necrosis factor, and interleukins 1, 2, and 6 // Scand J Immunol. — 1990. — V. 32, № 6. — P. 641–648.
33. Иванов О.Л., Белоусова Т.А. Изопринозин в терапии вирус-ассоциированных дерматозов у детей: Тезисы докл. VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2000. — 298 с.
34. Изопринозин в лечении остроконечных кондилом и генитального герпеса. Материалы фирмы «Biogal-Teva» // Провизор. — 1999. — № 6. — С. 2–5.
35. Siwicki A.K., Morand M., Pozet F. et al. Anti-Birnavirus Activity of Methisoprinol — in vitro Study with Infectious Pancreatic Necrosis Virus (IPNV) // Acta Vet. Brno. — 2002. — V. 71. — P. 543–547.
36. De Simone C., Famulargo G., Giacomelli R., Tzantzoglou S. Inosine pranobex in the combination therapy of HIV infection // Pharmacol Res. — 1992. — V. 26 (Suppl. 2). — P. 60–61.
37. Benson E.M. Immune modulation in HIV infection: fact or fantasy? // J. Acquir Immune Defic Syndr. — 1993. — V. 6 (Suppl. 1). — S61–67.
38. Forthal D.N. Inosine pranobex for preventing AIDS in patients with HIV infection letter; comment // N. Engl. J. Med. — 1991. — V. 324, № 7. — P. 491–492.
39. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Денисенко В.Б. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения. // Доктор.Ру. — 2006. — № 2. — С. 37–44.
40. Сергеев Ю.В., Малышев А.Ю., Сергеев А.Ю. Изопринозин в терапии больных атопическим дерматитом // Иммунология, аллергология и инфектология. — 1999. — № 1. — С. 53–57.
41. 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.
42. Соболева Л.Г., Комлев А.Д., Ласкин Г.М., Кузьев А.И. Пневмония (Справочное пособие). — СПб: СПб МАПО, 2007. — 113 с.

Обзор литературы

Е.Г. Кузнецова, Р.Р. Шилиев, О.Ю. Фадеева

Ивановская государственная медицинская академия

Биологическая роль эссенциальных макро- и микроэлементов и нарушения их гомеостаза при пиелонефрите у детей

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ СОСТАВЛЯЮТ ОДНУ ИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ. В ОБЗОРЕ ПРЕДСТАВЛЕНА ИНФОРМАЦИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И НАРУШЕНИЯХ ГОМЕОСТАЗА НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ (ЦИНК, МАГНИЙ, МЕДЬ, ЖЕЛЕЗО) ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ, ПОЧКИ, ПИЕЛОНЕФРИТ, ЦИНК, МАГНИЙ, МЕДЬ, ЖЕЛЕЗО, ДЕТИ.

Контактная информация:

Шилиев Рудольф Ростиславович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета Ивановской государственной медицинской академии
Адрес: 153000, Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8, тел. (0932) 30-17-66
Статья поступила 16.11.2007 г., принята к печати 10.03.2007 г.

В настоящее время в биологии и медицине активно развивается учение о микроэлементах. Не вызывает сомнения значительная роль макро- и микроэлементов в многообразных функциях всего организма и каждой клетки в отдельности. Согласно современным представлениям, каждой патологии у детей свойственны определённые отклонения в элементном состоянии. При этом дисбаланс элементного гомеостаза не просто сопровождает, а провоцирует развитие различных заболеваний (в зависимости от отягощённости генетической информации, преморбидного фона), потенцирует течение, переводит эти заболевания в хроническую форму. Кроме того, деформированный минеральный обмен также изменяет и фармакокинетический, фармакодинамический ответ на лекарственное воздействие [1, 2]. Анализ результатов отечественных и зарубежных исследований неопровержимо свидетельствует о том, что нарушения обмена макро- и микроэлементов составляют одну из патогенетических основ формирования почечной патологии у детей. Пиелонефрит у детей остается серьезной медико-социальной проблемой. Хронический пиелонефрит не только доминирует в структуре патологии почек, но и имеет тенденцию к увеличению частоты. Хронический воспалительный процесс приводит к необратимым повреждениям почечной паренхимы с замещением поражённых областей соединительной тканью и развитием хронической почечной недостаточности [3, 4]. При пиелонефрите у детей наиболее изучены нарушения гомеостаза таких эссенциальных элементов, как цинк, магний, медь, железо.

Значение цинка для организма человека активно обсуждается в течение последних лет. Это связано с его участием в обмене белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот. Несмотря на малую концентрацию в крови, стабильные связи цинка с макромолекулами и координационная лабильность делают его доступным для всех тканей организма для удовлетворения потребности в этом микроэлементе белков и ферментов. Цинк входит в состав более 300 металлоферментов; является частью генетического аппарата клетки, представляя до 100 цинксодержащих нуклеопротеидов и незаменим на многих ключевых этапах экспрессии генов. Участие цинка в процессах регенерации определяет его высокую концентрацию в быстро делящихся клетках (лимфоциты, энтероциты и др.). Цинк принимает активное участие в стабилизации клеточных мембран и

53

Ye.G. Kuznetsova, R.R. Shiliyev, O.Yu. Fadeyeva

Ivanovo State Medical Academy

Biological role of the essential major and microelements, disorders of their homeostasis during pyelonephritis among children

THE DISORDERS OF THE MAJOR AND MICROELEMENTS EXCHANGE CONSTITUTE ONE OF THE PATHOGENIC BASES FOR FORMATION OF THE NEPHRITIC PATHOLOGY AMONG CHILDREN. THE REVIEW DEALS WITH THE INFORMATION ON THE BIOLOGICAL ROLE AND DISORDERS OF HOMEOSTASIS OF THE MOST WELL-STUDIED ESSENTIAL MAJOR AND MICROELEMENTS (ZINC, MAGNESIUM, COPPER, IRON) DURING PYELONEPHRITIS AMONG CHILDREN.
KEY WORDS: MAJOR AND MICROELEMENTS, KIDNEYS, PYELONEPHRITIS, ZINC, MAGNESIUM, COPPER, IRON, CHILDREN.

является мощным фактором антиоксидантной защиты. Наиболее значимый фермент антиоксидантной системы — супероксиддисмутаза, преобразующий супероксидный радикал в перекись водорода, — является цинксодержащим. Цинк задерживает апоптоз (программируемую гибель) периферических клеток. Есть данные об участии цинка в энергетическом обмене. Особую роль играет цинк в обеспечении полноценной защиты организма от различных воздействий и чужеродных факторов. От обеспеченности организма цинком зависит становление иммунитета, при его дефиците имеет место атрофия тимико-лимфатической системы. Известно, что цинк является компонентом металлоферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот в пролиферирующих клетках тимуса, он необходим для образования биологически активной конформации гормона тимулина и является поликлональным Т-клеточным активатором. Цинк необходим для синтеза ряда медиаторов воспаления, например, С-реактивного белка [1, 5–16]. Кроме того, цинк является компонентом ферментных активаторов секреции и реабсорбции веществ в почечных канальцах [12]. Известно, что цинк выступает ингибитором мембранотоксического действия солей тяжёлых металлов [4, 16–18]. Цинк в организме находится в основном внутриклеточно. Всасывание цинка происходит в верхнем отделе тонкого кишечника и зависит от наличия специального носителя — металлотионеина, от состава пищи, а также от состояния слизистой оболочки тонкой кишки. Выделение цинка из организма происходит главным образом с фекалиями (90%), остальное — с мочой и потом (от 2 до 10%). Экскреция цинка с мочой в норме составляет около 0,1–0,7 мг в сутки. Содержание цинка в моче не зависит от количества поступающего с пищей цинка или введенного внутривенно, исключая чрезмерно высокие дозы. Цинк поступает в мочу в основном из ультрафильтрата плазмы крови. В дистальных почечных канальцах он обычно на 95% подвергается реабсорбции и его количество в моче хорошо коррелирует с её объёмом и содержанием в ней креатинина. При увеличении объёма мочи происходит некоторое повышение выделения цинка, связанное, по-видимому, с усилением тубулярного тока [1, 5]. Дети с хроническими воспалительными заболеваниями почек относятся к группе риска по развитию дефицита цинка в силу его повышенного расходования [5]. Кроме того, достаточное поступление цинка с пищей и хорошее его всасывание не предупреждает цинковую недостаточность при патологии почек, так как экскреция его с мочой у таких детей более высокая [12]. В работах А.А. Жаворонкова суммированы цинкдефицитные состояния и выделены три фракции цинка: комплексированная с α_2 -макроглобулином, глобулиновая и ультрафильтруемая, связанная с белками малой молекулярной массы. Увеличение последней фракции сопровождается цинкурией и является основой развития цинкдефицитных состояний при патологии почек [19]. При исследовании элементного состава волос детей с хроническим пиелонефритом было показано, что распространённость дефицита цинка у них достигает 50% [20]. Следует принимать во внимание, что наличие воспалительного процесса непосредственно является причиной увеличения потребления элементов для нужд репарации, напряжённой антиоксидантной защиты и восстановления нарушенного энергобаланса повреждённых клеток и их структур. Нарушение гомеостаза цинка при микробно-воспалительных поражениях тубулоинтерстициальной ткани почек характеризуется достоверным снижением его уровня в сыворотке крови, повышением клиренса экскретируемой фракции [21–23]. Активация свободнорадикального окисления, сопровождающаяся течением многих патологических процессов, в том числе и воспаления, нередко является одним из главных патогенетических звеньев развития клеточной альтерации [24]. В ряде исследований убедительно доказана взаимо-

связь концентрации цинка в сыворотке крови с уровнем фермента супероксиддисмутаза. Показано, что при наличии хронического воспалительного процесса в почках отмечается снижение уровня не только цинка, но и указанного фермента [25, 26].

Цинк является кофактором процессов регенерации и репарации, а также стабилизации проницаемости цитоплазматических мембран, повреждённого в результате перекисного окисления липидов. Также предполагается стабилизирующее действие цинка на цитоплазматические мембраны, препятствующее высвобождению гидролитических ферментов, таких как катепсин D и коллагеназа, контролирующих распад повреждённых тканей [1, 27]. По-видимому, в период обострения воспалительного процесса потребность в цинке повышается, происходит мобилизация его из крови, где уровень цинка, соответственно, становится низким.

Большое значение в развитии хронического пиелонефрита имеет снижение иммунитета. В ряде исследований установлена чёткая взаимосвязь дефицита цинка с иммунными нарушениями у детей. К проявлениям недостаточности цинка в организме относят вторичный иммунодефицит с гипогаммаглобулинемией, лимфаденопатией [11, 28, 29]. На фоне пиелонефрита дефицит цинка способствует формированию устойчивого снижения иммунитета. Установлены прямые корреляционные связи между уровнем цинка в сыворотке крови и содержанием Т лимфоцитов и Т хелперов у детей с пиелонефритом. Дефицит цинка при пиелонефрите способствует уменьшению популяции естественных киллеров, снижению способности нейтрофилов к внутриклеточному киллингу микроорганизмов [5, 11, 21–23, 30].

Эссенциальность цинка не является залогом его безопасности в случае потенцирования действием ряда токсичных микроэлементов. Т.П. Макаровой с соавт. установлено влияние нарушений гомеостаза цинка при пиелонефрите на функциональное состояние канальцев почек. Так, с повышенной экскрецией цинка коррелировали реабсорбция фосфатов ($r = -0,77$), степень аминоацидурии ($r = +0,39$), процессы ацидо- и аммонийогенеза ($r = -0,64$) [21–23].

Таким образом, обобщая данные литературы, можно сделать вывод о том, что одной из ведущих причин развития дефицита цинка у данной категории больных, по-видимому, является усиление процессов выделения с мочой в результате поражения тубулоинтерстициальной ткани почек и нарушения реабсорбции, а также усиленное его потребление в условиях воспалительного процесса и окислительного стресса. Кроме того, значительная роль принадлежит повышенному потреблению цинка в процессах репарации и регенерации, а также метаболическим сдвигам в организме. В свою очередь, следствием развивающейся недостаточности цинка у исследуемых пациентов может быть усиление перекисного окисления липидов и формирование своеобразного «порочного круга». Дефицит цинка может обуславливать повреждение клеток и внутриклеточных структур, в том числе и в почках и поддерживать в них воспалительные и дистрофические изменения. Магний является одним из ключевых внутриклеточных катионов, в качестве универсального регулятора биохимических и физиологических процессов участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обмене [31, 32].

Среди катионов магний занимает 4-е место после калия, натрия и кальция по содержанию в организме и 2-е после калия — по содержанию в клетке. Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней концентрация магния. Ионы магния участвуют в выработке энергии, окислении жирных кислот, активации аминокислот и построении белков организма, в метаболизме глюкозы; являются кофактором различных ферментов, большая часть которых утилизирует АТФ. Магний выступает в роли физиологического регулятора клеточного роста, поддерживая адекватный запас пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК. Через продуцирование

ДНК и РНК нуклеотидов он принимает участие в передаче генетической информации. Магний чрезвычайно важен для нормального функционирования нервной системы, снижает возбудимость нейронов и передачу нервных импульсов. Учитывая тесные взаимосвязи ЦНС с внутренними органами, становится понятным, что ионы магния необходимы для многосторонних процессов регуляции деятельности всего организма [31, 33–39].

Магний является природным и физиологическим антагонистом кальция. Вследствие меньшего радиуса иона и большей энергии ионизации ион магния образует более прочные связи, чем ион кальция, и поэтому является более активным катализатором ферментативных процессов. Оказывая прямое антагонистическое кальцию действие, магний конкурирует с ним на всех уровнях клетки [31, 34]. Являясь антагонистом кальция, магний играет важную роль в действии противосвертывающей системы крови. При дефиците магния выявлено укорочение времени свертывания крови, повышение агрегации тромбоцитов, активация процессов тромбообразования [34, 35].

Магний влияет на тонус сосудистой стенки, способствуя её дилатации. Низкая концентрация внеклеточного магния приводит к спазму сосудов, повышая их чувствительность к прессорным агентам [35]. Недостаток магния влияет на жирнокислотный состав липидов: при дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности, при этом снижен уровень липопротеидов высокой плотности [31, 34].

Недостаток магния снижает антиоксидантную защиту организма; повышает чувствительность организма к вирусной и бактериальной инфекции. Недостаточность магния сопровождается снижением общей иммунорезистентности организма, что способствует формированию различных воспалительных заболеваний. При дефиците магния микроорганизмы более активно продуцируют β -лактамазу, определяющую устойчивость к воздействию антибиотиков пенициллинового ряда [31, 35, 37].

Магний способствует детоксикации и вытеснению токсичных металлов (бериллий, никель, свинец, алюминий) из различных компартментов организма [31, 32].

Известно, что в определённой степени магний может предупреждать образование конкрементов в почках, и снижение его концентрации в моче является фактором риска камнеобразования [40–44].

Ежедневно с пищей поступает около 300 мг магния, большая часть которого абсорбируется в тонкой кишке. Практически любая патология кишечника вызывает развитие дефицита магния за счёт снижения его абсорбции. Усвоению магния может препятствовать кальций, поскольку оба эти металла делят между собой общую систему транспорта в кишечнике [31, 33–36].

Почки являются основным регулятором поддержания постоянного содержания магния в организме. За сутки почки выделяют в первичную мочу 2–2,5 г магния, а из организма выводится всего 100 мг. Таким образом, 95% отфильтрованного магния реабсорбируется. Основными участками реабсорбции магния являются проксимальные канальцы (там реабсорбируется 40% профильтрованного магния) и толстый отдел восходящего колена петли Генле (60%). Транспорт магния в восходящем колоне петли Генле объясняется двумя механизмами: пассивным, обусловленным разницей потенциалов, образовавшейся за счёт активного транспорта хлоридов, и активным. Терминальный сегмент нефрона, по-видимому, играет незначительную роль в процессе реабсорбции магния в нормальных условиях. Реабсорбция зависит от содержания в моче солей и скорости прохождения жидкости через почечные канальцы. Любые патологические процессы в канальцах почек усиливают экскрецию магния с мочой [31, 34, 35, 37, 38, 46–49].

Для больных пиелонефритом характерна высокая распространённость дефицита магния (42%) [20]. Пиелонефрит, вероятно, является фактором риска развития недостатка магния за счёт нарушения ионорегулирующей функции почек. С.Л. Моисеева с соавт. выявили статистически достоверное снижение содержания магния в эритроцитах, увеличение содержания магния в моче и увеличение фракционной экскреции магния у девочек-подростков с хроническим пиелонефритом [50, 51]. При остром пиелонефрите отмечено достоверное повышение фракционной экскреции магния. Авторы предлагают рассматривать показатель снижения эритроцитарного магния в качестве критерия хронизации воспалительного процесса в тубуло-интерстициальной ткани почек. Ими были проанализированы кривые суточной экскреции магния с мочой у девочек-подростков с хроническим пиелонефритом и выявлены нарушения циркадного ритма экскреции данного катиона [50, 51].

Однако, по данным А.Н. Ни с соавт., у детей с пиелонефритом, сочетающимся с кристаллурией, экскреция магния с мочой достоверно снижена, повышена экскреция кальция и соотношение Ca/Mg . Ими отмечена отрицательная корреляция между показателями кальция и магния в моче ($r = -0,56$), а также отрицательная взаимосвязь между уровнями оксалурии и магния в моче ($r = -0,54$) [52].

С учётом данных литературы, в основе дефицита магния при пиелонефрите, очевидно, лежит повышенное выведение его почками вследствие нарушения реабсорбции в проксимальных канальцах. Кроме того, магний способствует растворению солей, замещая ион кальция в связи с оксалат-ионом, тем самым влияя на коллоидную стабильность мочи и поддерживая соли в растворённом состоянии, что имеет особое значение для детей с пиелонефритом, развившимся на фоне кристаллурий. Известно, что потребность в магнии возрастает на фоне стрессов и воспалительных процессов. У детей с хроническим пиелонефритом имеет место повышенная потребность в магнии, обусловленная расходом данного элемента на реализацию воспалительного процесса и поддержание функций антиоксидантной системы. Медь — один из важнейших незаменимых микроэлементов является кофактором более чем 30 различных ферментов [1, 53, 54].

Значительная часть меди плазмы крови находится в церулоплазмине. Церулоплазмин — мультифункциональный белок, обладающий активностью феррооксидазы, аминooksидазы и частично супероксиддисмутазы, участвует в гомеостазе меди и играет роль реактанта острой фазы в воспалительных процессах, защищает липидные мембраны от перекисного окисления. Значение меди для организма человека обусловлено наличием её в структуре ферментов (супероксиддисмутазы, цитохромоксидазы и др.), участием в процессах тканевого дыхания, кроветворения, утилизации железа в организме, синтезе фосфолипидов, эластина и коллагена, инактивации инсулиназы и некоторых других процессах. Медь обладает выраженным противовоспалительным свойством, смягчает проявление некоторых аутоиммунных болезней, способствует более успешному сопротивлению организма инфекциям, связывает микробные токсины, усиливает противомикробное действие ряда лекарств [1, 7, 28, 33, 54–57].

Токсические эффекты меди обусловлены тем, что металл может легко переходить из одной валентности в другую, инициируя тем самым свободно-радикальные реакции окисления, в первую очередь, перекисное окисление липидов, приводящее к образованию активных форм кислорода. Это приводит к нарушению целостности клеточных мембран, меняется их вязкость, извращается работа мембраноассоциированных белков, происходит свободнорадикальное повреждение ДНК и РНК. Запускаются процессы патологического апоптоза. При избытке меди в организме происходит ингибирование тиоловых групп, извращение

всех видов метаболизма. Развивается избыточная реакция перекисного окисления с развитием некрозов и прогрессирующим фибропластическим процессом [28, 58]. Основные процессы всасывания меди происходят в желудке и тонком кишечнике, слизистая оболочка которого содержит металлотионеин, образующий комплексные соединения с медью. Ведущую роль в метаболизме этого микроэлемента играет печень — около 80% всосавшейся меди выводится с желчью, примерно 16% стенками желудочно-кишечного тракта. С мочой выделяется около 4% меди [1, 54, 55].

Данные об обмене меди при почечной патологии противоречивы. Ряд авторов указывают на то, что в группе больных с пиелонефритом распространенность дефицита меди достигает 50% [20]. Т.П. Макарова с соавт. при обследовании детей с пиелонефритом выявили достоверное снижение уровня меди в сыворотке крови, в основе которого лежали повышенная экскреция и высокий клиренс данного элемента [22, 23, 30].

Недостаток меди в организме, вызванный в эксперименте, ведет к значительным патологическим изменениям. Выраженность этих изменений коррелирует с истощением медьсодержащих ферментных групп. При этом понижается каталитическая активность ферментов (супероксиддисмутазы, оксидазы цитохрома и др.), что, в свою очередь, способствует накоплению активных радикалов. При дефиците меди резко возрастает число хромосомных aberrаций [33].

А.И. Сафина, напротив, выявила достоверное повышение уровня меди в сыворотке крови у больных с пиелонефритом [4]. В литературе имеются данные о том, что повышение уровня меди в крови может развиваться на фоне дефицита цинка и селена, которые часто сопровождают течение хронического пиелонефрита [28].

Железо — один из важнейших микроэлементов, входящих в состав организма. Оно является обязательным и незаменимым компонентом различных белков и ферментных систем, обеспечивающих необходимый уровень системного и клеточного аэробного метаболизма, а также окислительно-восстановительного гомеостаза организма человека. Традиционно наиболее известно физиологическое значение железа, входящего в состав гемоглобина и участвующего в процессах доставки к тканям кислорода и удаления из них углекислого газа.

Физиологической ролью гемосодержащих ферментов (каталазы, пероксидазы) является защита организма от избытка перекисей, образующихся в большом количестве при воспалительных процессах. Данные литературы свидетельствуют о влиянии железа на развитие механизмов оксидантного взрыва и миелопероксидазную активность при хроническом бактериальном процессе. Гемосодержащие цитохромы участвуют в тканевом дыхании. Доказано участие железа в выработке ключевых ферментов энергетического цикла.

К негемовым железосодержащим субстратам, кроме трансферрина (осуществляет транспорт железа), ферритина, и гемосидерина (тканевое депонирование железа), относятся ксантиноксидаза, участвующую в образовании мочевой кислоты, и ряд дегидрогеназ, осуществляющих катализ окислительно-восстановительных реакций.

Железо участвует в процессах иммунобиологической реактивности, в частности, в синтезе ключевых ферментов в

нейтрофилах. Дефицит данного элемента в сыворотке крови определяет нарушение иммунного ответа в виде снижения количественного содержания и функций Т-клеток. Железо потребляется в цикле клеточного размножения лимфоцитов, необходимо для экспрессии поверхностных маркеров Т-лимфоцитов. Нормальное содержание железа в организме необходимо для полноценного фагоцитоза, высокой активности естественных киллеров и бактерицидной способности сыворотки, а также достаточного синтеза пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона, секреторного IgA [28, 33, 59, 60].

Н.Д. Одинаева с соавт. зафиксировали дефицит железа в волосах у 25% детей с пиелонефритом [20]. Исследованиями А.И. Сафиной показано, что дефицит железа у детей увеличивается при рецидивировании хронического пиелонефрита и не восстанавливается даже в период ремиссии заболевания. В то же время у больных с острым пиелонефритом отмечаются более низкие показатели уровня железа в сыворотке крови по сравнению с таковыми у пациентов с хроническим пиелонефритом, что, вероятно, объясняется более высокой активностью воспалительного процесса при остром пиелонефрите [4]. По данным Т.П. Макаровой, дефицит железа влияет на показатели клеточного иммунитета у детей с хроническим пиелонефритом, в частности, выявлены корреляции между содержанием железа в сыворотке крови и содержанием Т-хелперов, а также взаимосвязь метаболической активности нейтрофилов с дефицитом железа [22, 23]. Ряд авторов указывают на возможность развития дефицита данного элемента в связи с потерей его с мочой. Так, в литературе имеются данные о статистически достоверном снижении концентрации железа в сыворотке крови и повышенной экскреции его с мочой у детей с пиелонефритом [4, 22]. Таким образом, с одной стороны, дефицит железа при хроническом пиелонефрите возникает в связи с наличием микробно-воспалительного процесса и может рассматриваться как метаболический, а с другой стороны, нарастающая тубулярная дисфункция приводит к повышенным его потерям с мочой.

У детей в связи с высочайшим и напряженным уровнем обмена веществ и его анаболической направленностью, а зачастую и в условиях транзитной незрелости различных ферментативных систем, дефицит железа ощущается наиболее остро. Снижение активности целого ряда железосодержащих энзиматических систем (цитохромы, каталазы, пероксидазы и др.) приводит к нарушению клеточного и тканевого метаболизма. Кроме того, следует также отметить, что дефицит железа способствует усиленной абсорбции ряда тяжелых металлов, в частности, свинца в желудочно-кишечном тракте [59].

Таким образом, обобщая данные литературы, можно сделать вывод о том, что на сегодняшний момент достигнуты определенные успехи в изучении влияния дисбаланса эссенциальных макро- и микроэлементов на патогенетические механизмы формирования хронического пиелонефрита у детей. Однако важным является дальнейшее исследование влияния этих нарушений. Выяснение роли макро- и микроэлементов в развитии нефропатий у детей должно способствовать не только пониманию молекулярных основ патогенеза, но и научному обоснованию диагностики, рациональной терапии и профилактики хронического пиелонефрита у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Скальный, А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). — М., 1999. — 80 с.
3. Гасилова Е.С. Пиелонефрит у детей: клинико-патогенетические варианты, особенности их диагностики и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 2003.
4. Сафина А.И. Клинико-патогенетическая роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Н. Новгород, 2005.
5. Щеплягина Л.А. Цинк в педиатрической практике: учебное пособие. — М.: Медпрактика, 2001. — 84 с.
6. Лаврова А.Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях // Рос. педиатрический журнал. — 2000. — № 3. — С. 42–47.

7. Оберлис Д. Новый подход к проблеме дефицита микроэлементов // Микроэлементы в медицине. — 2002. — Т. 3, вып. 1. — С. 2–7.
8. Дельва Ю.В., Нейко Е.М. Микроэлементозы как этиология заболеваний почек // Урология и нефрология. — 1990. — № 1. — С. 72–75.
9. Fraker P.J. Roles for cell death in zinc deficiency // J. Nutr. — 2005. — V. 135, № 3. — P. 359–362.
10. Aggett P.J. Iron, copper and zinc absorption and turnover the use of stable isotopes // Eur. J. Pediatr. — 1997. — V. 156, № 1. — P. 29–34.
11. Ripa S., Ripa R. Zinc and immune function // Minerva Med. — 1995. — V. 2. — P. 315–318.
12. Шейбак М.П., Шейбак Л.Н. Недостаточность цинка у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 1. — С. 48–51.
13. Alscher D.M., Braun N., Bieggler D. et al. Induction of metallothionein in proximal tubular cells by zinc and its potential as an endogenous antioxidant // Kidney Blood Press. Res. — 2005. — V. 28. — № 3. — P. 127–133.
14. Wei Q., Wang J., Wang M.H. et al. Inhibition of apoptosis by Zn²⁺ in renal tubular cells following ATP depletion // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2004. — V. 287, № 3. — P. 492–500.
15. Vallee B.L., Falchuk K.H. The Biochemical Basis of Zinc Physiology // Physiol. Reviews. — 1993. — V. 73, № 1. — P. 79–118.
16. Jacquillet G., Barbier O., Coughnon M. et al. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2006. — V. 290, № 1. — P. 127–137.
17. Barbier O., Dauby A., Jacquillet G. et al. Zinc and cadmium interactions in a renal cell line derived from rabbit proximal tubule // Nephron Physiol. — 2005. — V. 99, № 3. — P. 74–84.
18. Alonso M.L., Benedito J.L., Miranda M. Interactions between toxic and essential trace metals in cattle from a region with low levels of pollution // Arch. Environ. Contam. Toxicol. — 2002. — V. 42, № 2. — P. 165–172.
19. Жаворонков А.А. // Архив патологии. — 1983. — № 9. — С. 77–80.
20. Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Скальный А.В. Нарушения минерального обмена у детей // Росс. педиатр. журн. — 2001. — № 4. — С. 6–10.
21. Макарова Т.П. Изменение гомеостаза цинка при заболеваниях почек у детей // Казанский мед. журн. — 2001. — № 4. — С. 278–281.
22. Макарова Т.П. Роль нарушений обмена микроэлементов на этапах развития нефропатий у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Н. Новгород, 2001.
23. Макарова Т.П., Мальцев С.В., Агафонова Е.В., Валиев В.С. Роль микроэлементов в развитии пиелонефрита у детей // Росс. педиатр. журн. — 2002. — № 2. — С. 24–28.
24. Голованов С.А., Яненко Э.К., Ходырева Л.А. и др. Диагностическое значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите // Урология. — 2001. — № 6. — С. 3–6.
25. Podracka L., Sasinka M., Racz O. et al. Relation between metabolism of trace elements and the antioxidant defense system in chronic nephropathies // Cas. Lek. Cesk. — 1999. — V. 138, № 11. — P. 337–339.
26. Ongajooth L., Ongajyooth S., Likidilid A. et al. Role of lipid peroxidation, trace elements and anti-oxidant enzymes in chronic renal disease patients // J. Med. Assoc. Thai. — 1996. — V. 79, № 12. — P. 791–800.
27. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: КМК, 2000. — 537 с.
28. Громова О.А. Витамины и минералы в прекоцепции, у беременных и кормящих матерей: методическое пособие для врачей. — М., 2005. — 60 с.
29. Федосеенко М.В., Шилев Р.Р., Громова О.А. и др. Биологическая роль магния, кальция и цинка в регуляции функций и развитии заболеваний пищеварительной системы у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 6. — С. 67–72.
30. Макарова Т.П., Мальцев С.В., Валиев В.С. и др. Роль нарушений микроэlementного гомеостаза в развитии тубулоинтерстициального нефрита у детей // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 23–26.
31. Громова О.А. Дефицит магния в организме ребёнка с позиции практикующего врача // Рос. педиатр. журн. — 2002. — № 5. — С. 48–52.
32. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. Влияние Магне-В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — Т. 9, вып. 5. — С. 31–33.
33. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / Под ред. В.А. Тутельяна. — М.: Палей-М, 2001. — 560 с.
34. Святлов И.С., Шилов А.М. Магний — природный антагонист кальция // Клиническая медицина. — 1996. — № 3. — С. 54–56.
35. Титов В.Н. Диагностическое значение определения магния сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 1995. — № 2. — С. 3–7.
36. Шейбак М.П. Дефицит магния и его значение в патологии детского возраста // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 2003. — № 1. — С. 45–48.
37. Iannello S., Belfiore F. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutic aspects // Panminerva Med. — 2001. — V. 43, № 3. — P. 177–209.
38. Martini L.A., Wood R.J. Assessing Magnesium Status // Nutr. Clin. Care. — 2001. — V. 4, № 6. — P. 332–337.
39. Школьников М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врачей. — М.: ИД Медпрактика-М. — 2004. — 28 с.
40. Прахин Е.И., Реушев М.Ю., Бороздун С.В., Эверт Л.С. Оксалатно-кальциевый нефролитиаз в детском возрасте // Педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 67–70.
41. Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А., Новиков П.В. Дистрофическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. — М.: Оверлей, 2005. — 232 с.
42. Jaipakdee S., Prasongwatana V., Premgamone A. et al. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients // J. Med. Assoc. Thai. — 2004. — V. 87, № 3. — P. 255–263.
43. Allie S., Rodgers A. Effects of calcium carbonate, magnesium oxide and sodium citrate bicarbonate health supplements on the urinary risk factors for kidney stone formation // Clin. Chem. Lab. Med. — 2003. — V. 41, № 1. — P. 39–45.
44. De Swart P.M. The interrelationship of calcium and magnesium absorption in idiopathic hypercalciuria and renal calcium stone disease // J. Urol. — 1998. — V. 159, № 56. — 1650 p.
45. Бакумов П.А., Лялюев А.М., Барканова О.Н. Коррекция дефицита магния у больных оксалурией, оксалатным нефролитиазом // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т. 5, вып. 4. — С. 5–6.
46. Dai L.J., Ritchie G., Kerstan B. et al. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule // Physiol. Rev. — 2001. — V. 81, № 1. — P. 51–84.
47. Yucha C., Dungan J. Renal handling of phosphorus and magnesium // Nephrol. Nurs. J. — 2004. — V. 31, № 1. — P. 33–37.
48. Почки и гомеостаз в норме и при патологии / Под ред. С. Клара. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.
49. Quamme G.A., de Rouffignac C. Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney // Front. Biosci. — 2000. — № 5. — P. 694–711.
50. Моисеева С.Л., Иежица И.Н., Ледяев М.Я., Спасов А.А. Нарушение гомеостаза магния как дополнительный критерий диагностики хронического пиелонефрита у подростков // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т. 5, № 4. — 90 с.
51. Моисеева С.Л., Иежица И.Н., Спасов А.А., Ледяев М.Я. Обмен магния у девочек подросткового возраста с различными формами пиелонефрита // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 23–28.
52. Ни А.Н., Лучанинова В.Н., Попова В.В., Семешина О.В. Структура гомеостатических почечных функций при дисметаболических нефропатиях у детей // Нефрология. — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 68–72.
53. Ноздрихина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджур И.П. Микроэлементы и атеросклероз. — М.: Наука, 1985. — 224 с.
54. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М.: АЛЕВ-В, 2003. — 670 с.
55. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2004. — 272 с.
56. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. — Киев: Здоровья, 1989. — 152 с.
57. Wu C. Copper deficiency impairs immune cells // Sci. News. — 1995. — V. 148, № 7. — 102 p.
58. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. — 368 с.
59. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодофицитные анемии у детей: Руководство для врачей. — Владимир: Издательство «Посад», 1998. — 63 с.
60. Shah S.V. Oxidants and iron in chronic kidney disease // Kidney Int. Suppl. — 2004. — № 91. — P. 50–55.

Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова, И.А. Громов, Е.А. Вишнева, В.А. Баранник, А.А. Алексеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Приём витаминов: реальная необходимость или опасное излишество?

ВИТАМИНЫ — БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ РЕГУЛИРУЮТ МНОГИЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ. В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ ОСОБЕННОСТИ БЫТА И ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ НЕ ПОЗВОЛЯЮТ ПОЛНОСТЬЮ УДОВЛЕТВОРИТЬ ПОТРЕБНОСТЬ ВО ВСЕХ ВИТАМИНАХ ТОЛЬКО ЗА СЧЁТ ПИЩИ. В СВЯЗИ С ЭТИМ ЖЕЛАТЕЛЬНО ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМ РЕБЁНКА, КОТОРОЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОБЕСПЕЧЕНО ЗА СЧЁТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРИЁМА ДЕТСКИХ ПОЛИВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИТАМИНЫ, ДЕТИ, ГИПОВИТАМИНОЗ, ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС.

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный врач консультативно-
диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 15.01.2007 г.,
принята к печати 29.03.2007 г.

58

История изучения витаминов и их роли в обменных процессах человеческого организма насчитывает более ста лет. В результате многочисленных исследований было доказано, что витамины — биологически активные органические вещества — наряду с белками, жирами, углеводами и минералами абсолютно необходимы для нормальной жизнедеятельности человека [1, 2]. Но в отличие от белков, жиров и углеводов, витамины не служат источником энергии или «строительным» материалом для органов и тканей, а являются регуляторами физиологических и биохимических процессов, лежащих в основе большинства жизненно важных функций организма [2–5]. Хорошо известны свойства витаминов как биологических катализаторов, оказывающих влияние на обмен веществ и обеспечивающих защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды [3–5]. Сегодня у специалистов не возникает сомнений по поводу того, что витамины должны поступать в организм человека систематически, так как наиболее многочисленная группа водорастворимых витаминов не имеет депо, и лишь немногие из них синтезируются в нашем организме. Кроме того, на Земле нет ни одного продукта, который содержал бы все необходимые нам витамины одновременно [4–9]. Таким образом, именно использование витаминов и микроэлементов в профилактических и лечебных целях составляет основу существующей в настоящее время дискуссии, развернувшейся не только в медицинских кругах, но и среди родителей. Основные вопросы, интересующие всех:

- ◆ Можно ли обеспечить потребность организма в витаминах только за счёт продуктов питания?
- ◆ Кто особенно нуждается в дополнительных дотациях витаминов?
- ◆ Каким образом синергизм или антагонизм витаминов может влиять на их активность при комплексном применении?
- ◆ Витамины и минералы: «за» и «против» их совместного применения.
- ◆ Какова экономическая целесообразность витаминизации населения в профилактических целях?
- ◆ Не влечёт ли широкое применение поливитаминных препаратов дополнительную сенсibilизацию населения, особенно детского?

**R.M. Torshkhoeva, L.S. Namazova, I.A. Gromov,
Ye.A. Vishnyova, V.A. Barannik, A.A. Alekseyeva**

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

Vitamin intake: real necessary or dangerous excess?

VITAMINS ARE BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES, WHICH REGULATE MANY BIOCHEMICAL PROCESSES WITHIN THE HUMAN BODY. IN MODERN CONDITIONS, PECULIARITIES OF THE HOUSEHOLD AND CHILDREN'S NOURISHMENT DO NOT ALLOW FOR COMPLETE SATISFACTION OF THE NEED IN ALL THE VITAMINS ONLY THANKS TO THE FOOD. IN RELATION TO THIS, IT'S QUITE DESIRABLE TO PROVIDE THE ADDITIONAL INFLOW OF THE VITAMINS INTO THE CHILD'S BODY, WHICH MAY BE PERFORMED THROUGH THE INDIVIDUAL INTAKE OF THE CHILDREN'S MULTIVITAMIN MEDICATIONS.

KEY WORDS: VITAMINS, CHILDREN, HYPOVITAMINOSIS, VITAMIN AND MINERAL COMPLEX.

Бесспорен тот факт, что основным источником витаминов для человека является пища. Содержание витаминов в пищевом рационе может колебаться и зависит от разных причин: от сорта и видов продуктов, от способов и сроков их хранения, характера технологической обработки пищи, от выбора блюд и привычек в питании. Важное значение имеет состав пищи. При преобладании в пищевом рационе углеводов организму требуется больше витаминов В₁, В₂ и С. При недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В₂, никотиновой кислоты, витамина С, нарушается преобразование каротина в витамин А. Кроме этого, огромное значение в снижении поступления витаминов в организм имеет факт употребления высоко рафинированных продуктов (просеянная белая мука, белый рис, сахар и др.), из которых все витамины удалены в процессе обработки. Другой проблемой питания людей, особенно в городах, является употребление в пищу консервированных продуктов [4, 10–12]. Применяемые в настоящее время в коммерческом сельском хозяйстве методы культивирования овощей и фруктов привели к тому, что количество витаминов А, В₁, В₂ и С сократилось во многих овощных культурах на 30%. Например, витамин Е почти полностью исчез из салата «латук», горошка, яблок, петрушки. Количество витаминов в шпинате одного урожая может быть в 30 раз меньше того, что содержится в зелени другого урожая. Другими словами, даже строго сбалансированный рацион питания не всегда может обеспечить потребность организма в витаминах.

В зависимости от глубины и тяжести витаминной недостаточности выделяют три её формы: *авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальную обеспеченность витаминами* [6–8].

Классические авитаминозы в настоящее время встречаются крайне редко. Их основными причинами являются глубокие нарушения всасывания продуктов, и в том числе витаминов. Значительно более распространены гиповитаминозы, которые могут возникать у больных детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, при глубоких и длительных нарушениях принципов рационального питания детей, длительных инфекционных заболеваниях, а также у недоношенных детей.

Наиболее распространённой формой витаминной недостаточности в настоящее время является субнормальная обеспеченность витаминами, которая имеет место среди практически здоровых детей различного возраста. Её основными причинами служат: нерациональное вскармливание детей первого года жизни, нарушения в питании беременных и кормящих матерей, широкое использование в питании детей рафинированных продуктов, лишённых витаминов в процессе их производства, хранения и кулинарной обработки, гиподинамия, а также сезонная недостаточность витаминов, которую мы часто наблюдаем весной [6, 8, 17].

Субнормальная обеспеченность витаминами не сопровождается выраженными симптомами. Их признаками могут быть такие неспецифические симптомы, как быстрая утомляемость, общая слабость, пониженная работоспособность, сниженная сопротивляемость инфекциям, повышенная раздражительность, изменения состояния кожи и слизистых оболочек.

Развитию гиповитаминоза способствуют и некоторые состояния организма, требующие повышенного потребления витаминов при отсутствии такового. Это беременность и кормление грудью, усиленный рост в детском и подростковом возрасте, болезни, протекающие с повышением температуры, тяжёлое физическое и психическое

напряжение (стрессы). К недостатку витаминов могут привести длительное применение антибиотиков, слабительных средств, а также тиреотоксикоз, тяжёлые заболевания печени (они препятствуют депонированию жирорастворимых витаминов в печени), сахарный диабет, частые инфекционные заболевания. Состояние гиповитаминоза может наблюдаться и при достаточном поступлении витаминов с пищей, в частности у людей с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, когда нарушается процесс всасывания витаминов [10, 12, 17].

В многочисленных исследованиях изучено более 20 витаминов и витаминоподобных веществ, дефицит или отсутствие которых приводит к значительным нарушениям в организме. Однако не на все вопросы найдены ответы. Свидетельством этому могут служить работы, проводимые во многих странах, по выявлению связи между недостатком витаминов и развитием тех или иных патологических состояний [15–17].

По данным Института питания, практически все население России испытывает дефицит витамина С, 40–90% — дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты, 40–60% — бета-каротина. Даже при сбалансированном и разнообразном рационе современному человеку не хватает 20–30% большинства витаминов. При обследовании, проводившемся в разных регионах России, у большинства детей дошкольного и школьного возраста обнаружен недостаток необходимых витаминов: у 80–90% — витамина С, у 40–80% — витаминов группы В и фолиевой кислоты, у более чем у 40% — витаминов А, Е и каротина.

По данным Московского НИИ гигиены, в столичных школах-интернатах среди детей с гиповитаминозом С значительно больше неуспевающих учеников, чем среди школьников с нормальным содержанием этого витамина в организме. Обследование детей, находящихся в больницах Москвы, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода и некоторых других городов, выявило дефицит витамина С у 60–70%, витамина В₁ — у 40–45%, В₂ — 50–60%, Е — у 40–60% пациентов. Это снижало эффективность лечения, замедляло выздоровление.

При недостатке витамина А возникают кожные болезни, волосы становятся тусклыми и ломкими, снижается иммунитет к инфекционным заболеваниям, замедляется рост костей, ухудшается зрение; при недостатке витамина В₁ нарушается регуляция углеводного, белкового, жирового и минерального обмена; дефицит витамина В₂ приводит к ухудшению зрения, выпадению волос; при гиповитаминозе В₆ нарушается сон, развиваются раздражительность, депрессия; следствие недостатка витамина В₉ — хрупкость ногтей, выпадение волос; дефицит витамина В₁₂ вызывает малокровие; недостаток витамина С, в частности, повышает риск сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний; при дефиците витамина D развивается рахит у детей, увеличивается хрупкость костей; недостаток витамина Е увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов, ревматизма; при гиповитаминозе К нарушается процесс свертывания крови, возникают носовые кровотечения; дефицит витамина РР проявляется беспокойством, депрессией.

Обеспечить необходимое количество витаминов только с пищей невозможно. Гиповитаминозы — плата человечества за цивилизацию. По данным Всемирной организации здравоохранения, состояние здоровья человека лишь на 15% зависит от организации медицинской службы, столько же приходится на генетические особенности, а 70% определяется образом жизни и питанием. Как известно, большинство населения живет в неблагоприятных

экологических условиях, употребляет продукты с консервантами.

Таким образом, проблема обеспечения витаминами населения может быть разделена на три блока:

- государственные мероприятия по обогащению продуктов питания, назначение витаминных препаратов беременным женщинам и другим категориям населения из групп риска;
- обеспечение достаточного поступления витаминов с пищей (полноценный рацион);
- профилактический приём поливитаминных препаратов.

И если первые две позиции мало зависят от рядового члена нашего общества, то обеспечить себя самих, своих близких, своих пациентов витаминами мы не только можем, но просто обязаны.

Однако следует помнить о проблеме совместимости некоторых витаминов и микроэлементов, составляющих витаминные комплексы. Например, витамин С плохо «уживается» с медью, витамин Е теряет активность в присутствии избытка железа и т.д. Поэтому так важно при выборе поливитаминного препарата оценивать не только его состав и сбалансированность, но и соответствие содержания компонентов рекомендуемой дневной норме. Ведь переизбыток той или иной составляющей может привести к противоположным по отношению к ожидаемым результатам. Особенно это касается минералов, токсические дозы которых лишь немного отличаются от терапевтических. Подобную опасность таит в себе и такой любимый всеми витамин, как аскорбиновая кислота. Установлено, что аскорбиновая кислота в процессе окисления приводит к образованию двух токсичных метаболитов — дегидроаскорбиновой и дикетогулоновой кислот. Чем больше доза потребляемого витамина С, тем выше содержание в организме её окисленных форм. В недавних исследованиях, проведенных в Национальном институте здоровья США, — страны, опережающей все другие государства по количеству потребляемых витаминных препаратов, было показано, что человеческий организм не в состоянии потреблять более 100 мг витамина С ежедневно. Кроме того, до сих пор не сделаны выводы о характере

ре взаимодействия многих витаминов и минералов, находящихся в одном комплексном препарате. Поэтому согласно последним рекомендациям витаминные и минеральные комплексы предпочтительно принимать в разное время дня.

Очень часто особенности быта и питания детей в современных условиях не позволяют полностью удовлетворить их потребности во всех витаминах только за счёт пищи. В связи с этим желательно дополнительное поступление витаминов в детский организм. Оно может быть обеспечено за счёт индивидуального приёма детских поливитаминных препаратов.

Сейчас в России зарегистрировано более 200 поливитаминных комплексов, разрешённых к применению, но только небольшая часть из них может использоваться у детей. Есть ли сегодня в наших аптеках сбалансированные поливитаминные комплексы «на каждый день»? Да, таким примером может служить препарат Пиковит, разработанный специалистами компании «KRKA» (Словения). Пиковит выпускается в разных формах. Для детей с 1 года — в виде сиропа, для детей с 4-х лет — Пиковит пастилки, для детей старше 5 лет — Пиковит Плюс, а для школьников с 7 лет — Пиковит Форте (табл.). Проведённые исследования позволяют сделать вывод о том, что Пиковит, сбалансированный комплекс с адекватными дозировками отдельных компонентов, — это современный высококачественный низкоаллергенный препарат с приятным вкусом; который можно применять детям и подросткам разного возраста; показанный для приёма практически любой группе населения профилактическими курсами длительностью (в наших климатических условиях) от 1 до 4 мес, особенно в весенние месяцы. Комплекс (Пиковит сироп, Пиковит пастилки) рекомендован к применению Союзом педиатров России.

Не стоит повторять ошибок руководства Британского флота, которое в XVIII веке слишком долго ожидало дополнительных доказательств необходимости обогащения витаминами питания матросов на своих кораблях. Джеймс Линд еще в 1753 г. доказал, что цитрусовые способны предотвратить появление цинги и излечить ее. И лишь в 1795 г., спустя 42 года, когда почти 100 тыс. человек погибло на кораблях от авитаминоза, цитрусовые были включены в рацион британских моряков.

Таблица. Состав витаминов и микроэлементов в витаминно-минеральном комплексе Пиковит

Состав	1 ч. л. (5 мл) сиропа содержит	1 пастилка содержит
Ретинол (витамин А)	900 МЕ	600 МЕ
Холекальциферол (витамин D ₃)	100 МЕ	80 МЕ
Аскорбиновая кислота (витамин С)	50 мг	10 мг
Тиамин (витамин В ₁)	1 мг	0,25 мг
Рибофлавин (витамин В ₂)	1 мг	0,3 мг
Пиридоксин (витамин В ₆)	0,6 мг	0,3 мг
Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	1 мг	0,2 мг
Никотинамид	5 мг	3 мг
D-пантенол	2 мг	/
Кальций пантотенат (витамин В ₅)	/	1,2 мг
Фолиевая кислота	/	0,04 мг
Кальций (Са)	/	12,5 мг
Фосфор (Р)	/	10 мг

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Справочник по диетологии / Под ред. М.А. Самсонова, А.А. Покровского. — М., 1992. — 30 с.
2. Present knowledge in Nutrition. Ed. by Ekhard E.Ziegler and L.J. Filer, Washington, 1996. — 109 p.
3. Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 515–545.
4. Намазова Л.С., Громова О.А. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. — М., 2003. — 62 с.
5. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. — М., 2000. — С. 48, 74.
6. Nutrition of normal infants, ed. by Fomon S. — Mosby, 1993. — 420 p.
7. Nutrition in Pediatrics, B.C. Decker Inc. Publisher, 1997. — 800 p.
8. Ладодо К.С., Спиричев В.Б. Витамины и здоровье детей // Педиатрия. — 1987. — № 3. — С. 5–10.
9. Витамины и минеральные вещества: Полная энциклопедия / Сост. Т.П. Емельянова. — СПб., ИД «Весь», 2001. — 368 с.
10. Зиц С., Варпаховская И. Российскому фармрынку авитаминоз не грозит // Ремедиум. — 2001. — № 4. — С. 3–13.
11. Bendich A., Mallick R., Leader S. Potential health economic benefits of vitamin supplementation // West J. of Medicine. — 1997. — May. — P. 306–312.
12. Botto L.D., Mulinare J., Erickson J.D. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use // Am. J. of Epidemiology. — 2000. — May — P. 878–884.
13. Hort A., Brand H. Periconceptional multivitamin administration result in reduction of congenital abnormalities: adequate evidence for formulating national recommendations for Germany // Gesundheitswesen. — 1997. — Apr. — P. 248–251.
14. Kumar A., Aitas AT., Hunter AG. et al. Sweeteners, dyes, and other excipients in vitamin and mineral preparation // Clinical Pediatrics. — 1996. — Sep. — P. 443–450.
15. Preston-Martin S., Pogoda J.M., Mueller B.A. et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors // Int. J. Cancer Suppl. — 1998. — № 11. — P. 17–22.
16. Shaw G.M., Lammer E.J., Wasserman C.R. et al. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally // Lancet. — 1995. — Aug. — P. 393–396.
17. Szumska A., Mazur J. Evaluation of knowledge, attitudes and practice in healthy women of childbearing age concerning prophylactic folic acid-preliminary report // Med. Wieku Rozwoj. — 1999. — Oct-Dec. — P. 509–520.



**Пиковит®
Витамины
и минералы
для успеха
Вашего
ребенка.**

**НОВИНКА
Пиковит®
ПЛЮС**

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

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

Представительство в РФ, 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. E-mail: info@krka.ru
 Товар сертифицирован. На правах рекламы. Перед употреблением прочитайте инструкцию.
 Рег. уд. МЗ РФ ПНН№ N013559/01-2001, ПНН№ N013559/02-2001, ПНН№ 013771/01-2002, ПНН№ 013746/01-2002

KRKA

М.З. Каркашадзе, Г.В. Кузнецова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные аспекты магнитно-резонансной томографии в педиатрии: возможность применения парамагнитных контрастных препаратов

ВНЕДРЕНИЕ ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ ПРИВЕЛО К БОЛЕЕ ШИРОКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ. ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИХ СПЕЦИФИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ТКАНЯХ ЯВЛЯЮТСЯ ВАЖНЕЙШИМИ ФАКТОРАМИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ И ИНФОРМАТИВНОЙ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ. МНОГИЕ ИЗ НИХ ОБЛАДАЮТ ОРГАНОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И ПОЗВОЛЯЮТ ВЫЯВИТЬ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОВЕСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ И УТОЧНИТЬ ДИНАМИКУ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ, КОНТРАСТНОЕ ВЕЩЕСТВО, ГАДОЛИНИЙ, ДЕТИ.

62

Контактная информация:

Каркашадзе Магда Зурабовна,
кандидат медицинских наук,
заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии
и денситометрии отделения
лучевой диагностики Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-10-65
Статья поступила 07.06.2006 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время является одним из приоритетных и высокоинформативных методов неинвазивной диагностики. Она нашла свое применение в самых разнообразных областях клинической практики.

Магнитно-резонансные (МР) исследования в педиатрии в настоящее время являются незаменимым компонентом диагностики и контроля лечения детей с патологией центральной нервной системы, брюшной полости и забрюшинного пространства, органов мочеполовой системы, суставов. Сферы применения МРТ постоянно расширяются, охватывая практически весь человеческий организм.

С развитием магнитно-резонансной томографии появилась возможность своевременной, эффективной, безопасной диагностики центральной нервной системы, гепатопанкреатодуоденальной зоны, мочеполовой системы и др. Особо незаменимым качеством данного исследования в педиатрии является его неинвазивность. Все большее значение приобретает МРТ в нефроурологии, поскольку доказана высокая информативность метода в визуализации почек, в диагностике их опухолей, кист, гидронефроза, поли- и мультикистоза [1]. Благодаря применению парамагнитных контрастных средств, быстрых и сверхбыстрых последовательностей стало возможным изучение не только анатомического строения, но и функционального состояния почек [2]. В диагностике заболеваний печени и желчных путей у детей до настоящего времени используются такие традиционные методики, как ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), биопсия печени, радиоизотопное исследование с использованием технеция-99m, чрескожная холецистохолангиография. Однако нередко эти методы являются недостаточно информативными или имеют ряд недостатков,

M.Z. Karkashadze, G.V. Kuznetsova

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

**Modern aspects of magnetic
resonance imaging
in pediatrics and opportunity
of paramagnetic contrast
media application**

IMPLEMENTATION OF HIGH TECHNOLOGIES IN MODERN CLINICAL MEDICINE HAS LED TO A WIDER USE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING AIDED BY CONTRAST MEDIA. PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF CONTRAST MEDIA AND SPECIFIC CHARACTER OF THEIR DISTRIBUTION IN TISSUES ARE THE MOST IMPORTANT FACTORS TO PROVIDE QUALITATIVE AND INFORMATIVE TOMOGRAPHIC DIAGNOSTICS. MANY OF THEM HAVE ORGANOTROPIC ACTION AND ALLOW US TO DISCOVER CHANGES AND CONDUCT DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS, AS WELL AS TO SPECIFY DYNAMICS OF THE DISEASE RUN.

KEY WORDS: MAGNETIC RESONANCE IMAGING, CONTRAST MEDIUM, GADOLINIUM, CHILDREN.

технических сложностей, прежде всего таких, как осложнения после проведения диагностической процедуры [3]. Использование скоростных программ получения магнитно-резонансных изображений, и в частности, МР холангиопанкреатографии (МРХПГ), как альтернативного метода диагностической ЭРХПГ, создаёт новые возможности для обнаружения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Возможность сочетания МРХПГ с традиционной МРТ существенно повышает диагностическую ценность метода, даёт реальную физиологическую картину состояния протоков печени и поджелудочной железы [4] (рис. 1). На сегодняшний день МРТ стала методом выбора при обследовании неврологических больных, и поэтому наибольшее количество публикаций посвящено применению МРТ именно в неврологии [5]. Большая часть статей освещает вопросы дифференциальной диагностики объемных процессов головного и спинного мозга. Это связано с возможностью чёткой визуализации всех анатомических структур центральной нервной системы, высокой дифференциацией объемных процессов (с определением их локализации, истинных размеров, зоны перифокального отёка и т.д.). Применение парамагнитных контрастных средств на основе гадолиния позволяет повысить точность информации при объёмных поражениях головного и спинного мозга, а также улучшает разрешение получаемого изображения, сделав более эффективной диагностику многих групп заболеваний (рис. 2).

Благодаря МРТ уже не представляет сложностей диагностика демиелинизирующих процессов головного мозга, таких как рассеянный склероз. При рассеянном склерозе (РС) МРТ вносит существенный вклад в оценку стадии заболевания и его прогрессирования путём выявления контрастируемых и неконтрастируемых поражений одновременно. При этом контрастные парамагнитные средства помогают уточнить степень активности этого процесса.

Рис. 1. МРХПГ (3d MRCP) пациента 9 лет. Увеличение желчного пузыря, расширение внутрипеченочных желчных протоков

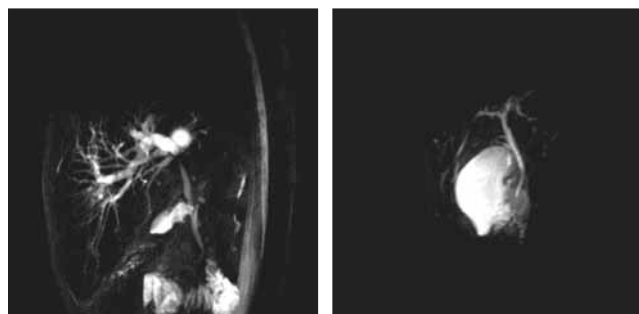
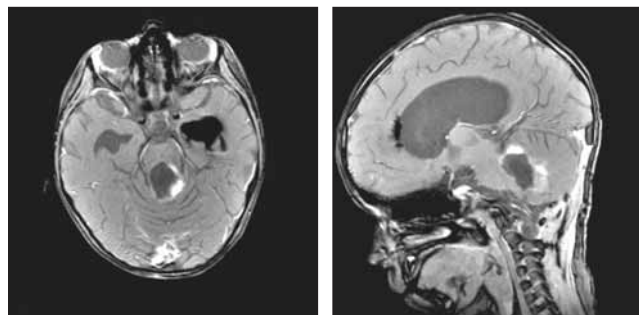


Рис. 2. Пациент 12 лет с медуллобластомой IV желудочка (состояние после операции). При ИП GE T1 В1 с контрастным усилением (Гадовист 1,0) визуализируется зона активного накопления контрастного вещества структурами мозжечка

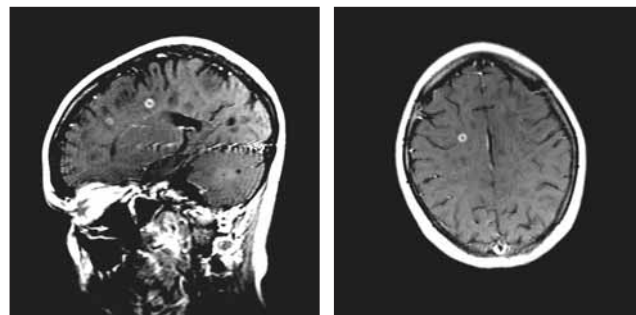


Контрастируемые поражения при T1-взвешенной визуализации (время спин-решёточной релаксации) относятся к «активным» поражениям, сопровождающимся нарушением гематоэнцефалического барьера, вызванным воспалением, и свидетельствуют об обострении РС (рис. 3). Контрастными веществами (КВ) в МР-томографии являются препараты, которые повышают информативность МР-исследования за счёт изменения контрастности одной ткани относительно другой. Механизм действия КВ основан на изменении локального магнитного поля и тем самым на укорочении времён релаксации T1 и T2 (T1 — время спин-решёточной релаксации и T2 — время спин-спиновой релаксации).

Парамагнитные свойства применяемых нами КВ (Магневист, Гадовист 1,0) определяются гадолинием — редкоземельным элементом, который изменяет время релаксации (T1 или T2) сильнее, чем ионы других металлов. Современные КВ содержат комплексы, которые фармакологически инертны и практически полностью выделяются организмом в неизменном виде. Гадолиний термодинамически стабильных препаратов (Магневист, Гадовист 1,0) не обменивается с другими ионами металлов, а менее стабильных комплексов (Омнискан, гадодиамид) может при ряде патологий, таких как конечная стадия почечной недостаточности, накапливаться в организме, вызывая тяжёлую отсроченную побочную реакцию — системный нефрогенный фиброз (Thomsen H., 2006). Недостаточная стабильность гадодиамида является также причиной псевдогипокальциемии при количественном определении уровня кальция в биологических жидкостях. Поэтому в детской практике наиболее безопасно использовать стабильные комплексы типа Магневиста, который имеет самый широкий спектр показаний к применению и может быть использован без ограничения в возрасте.

Рассматривая разные КВ на основе гадолиния, следует отметить высококонцентрированный внеклеточный магнитно-резонансный контрастный препарат Гадовист 1,0. Преимущество Гадовиста 1,0 перед полумолярными МРКС состоит в более сильной контрастирующей способности, а также в том, что, несмотря на двойную концентрацию, значения его осмолярности и вязкости находятся в пределах, соответствующих хорошей переносимости для внутривенных контрастных средств. Это позволяет использовать препарат в высоких дозах, как это требуется при МР-ангиографии и перфузионных исследованиях. МР-ангиография с Гадовистом 1,0 даёт возможность заменить инвазивную катетерную рентгеновскую ангиографию с использованием йодированных контрастных средств и получать достоверную клинически значимую информацию о патологии сосудистой системы.

Рис. 3. Пациент 15 лет, с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза. При ИП GE T1 В1 отмечается кольцевидное накопление контрастного вещества (Гадовист 1,0) в лобной доле правого полушария головного мозга



В диагностике множества заболеваний контрастные вещества являются незаменимыми. У детей контрастирование в первую очередь используется для определения свежих очагов рассеянного склероза, злокачественности внутримозговых опухолей, при проведении дифференциальной диагностики невринома слухового нерва с другим типом опухоли, абсцессов мозга с другими объемными образованиями [5, 6].

Первые КВ, специфичные для печени и ретикулоэндотелиальной ткани — Эндорем (Laboratory Guerbet, Paris) (в США он зарегистрирован под торговым названием Feridex) и Резовист (Schering AG, Германия), представляют собой суперпарамагнитные частицы оксида железа. После внутривенного введения эти частицы аккумулируются в ретикулоэндотелиальной системе, а метастазы и многие опухоли их не накапливают, так как они или совсем не содержат или содержат небольшое количество макрофагов. Оксиды железа поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы (4–5% всех клеток печени) и оказывают контрастирующий эффект на T2-взвешенных изображениях. При этом их способность увеличивать сигнал меньше, чем МРКС с гадолинием. Teslascan (Никомед, Норвегия), нестабильный комплекс марганца, предложен для контрастирования печени. Свободные ионы марганца аккумулируются, в основном, в здоровой паренхиме печени после внутривенного введения, укорачивают время релаксации T1 и, тем самым, увеличивают интенсивность сигнала. Теслаксан не получил широкого распространения из-за того, что его невозможно вводить болюсно, а значит получать визуализацию в артериальную фазу (т.е. визуализировать сосуды опухоли) и из-за частых побочных реакций (у 76% больных при проведении клинических испытаний), быстрой распадаемости комплекса марганца и его депонированием в ЦНС. Именно поэтому наиболее плодотворными оказались поиски гепатотропных КВ в ряду хелаторов гадолиния, которые могут поглощаться гепатоцитами, составляющими 80% печёночной паренхимы. Благодаря интенсивной работе учёных компании Schering разработан новый органотропный препарат Примовист, который позволяет осуществлять динамические исследования в печени и желчевыводительной системе. После внутривенного введения первоначально Примовист аналогично внеклеточным контрастным средствам, содержащим хелат Гадолиния, быстро распределяется в кровеносном русле, но затем, в отличие от них, поглощается гепатоцитами. Элиминация из крови и организма в неизменном виде происходит быстро.

Несмотря на то, что Примовист вследствие специфического поглощения временно находится внутри клеток (гепатоцитов) клинически значимых изменений в активности печёночных ферментов (например, аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы) или ферментов маркёров статуса желчной системы (например, щелочной фосфатазы или гамма-глутамилтрансферазы) в сыворотке не наблюдается. Следовательно, переход Примовиста через клетки печени и последующая экскреция с желчью не сказывается на энергетическом метаболизме и/или функции гепатоцитов. Поглощение Примовиста здоровой тканью печени приводит к позитивному контрастному усилению на T1-взвешенных изображениях и не влияет на T2-взвешенные изображения в клинических дозах. T1-взвешенная визуализация может выполняться во время ранней (динамической) фазы, позволяющей получить информацию о кровоснабжении печени и патологических образований. Последующее избирательное накопление в печени значительной части дозы Примовиста (около 50%) приводит к выраженному контрастному усилению парен-

химы печени, что позволяет получать T1-взвешенную МР визуализацию патологических очагов.

Наконец, при экскреции вещества в желчную систему можно наблюдать контрастирование внутри- и внепечёночных желчных протоков. Благодаря этому не только одновременно можно выявлять локализацию и размеры поражения, но и проводить дифференциальную диагностику. Кроме указанных преимуществ Примовист также даёт фармакоэкономические выгоды, обусловленные исключением необходимости проведения биопсии и/или хирургического вмешательства.

Применение МРХПГ с контрастным усилением позволяет визуализировать дренажные системы и оценивать их функционирование у пациентов после хирургического лечения, тогда как стандартная МРХПГ лучше позволяет выявлять и оценивать анатомические детали [7]. Использование КВ при МРХПГ также необходимо при выявлении стриктур желчных протоков, так как при МРХПГ без контрастного усиления достаточно сложно дифференцировать участок протока не наполненный желчью от стриктуры. Оценка состоятельности и проходимости стента является ещё одним важным моментом в использовании контрастных препаратов при МРХПГ. Стандартное исследование может подтвердить состоятельность стента только основываясь на отсутствии расширения проксимальных участков протока, в то время как контрастирование может обеспечить визуализацию желчи не только на участках расположенных выше и ниже пластикового стента, но и внутри него. МРХПГ с контрастным усилением может оказать неоценимую помощь в визуализации внутри- и внепечёночных билиарных затёков [4].

Внедрение в клинику магнитно-резонансной визуализации и особенно новых технологий, включающих использование КС, быстрых и сверхбыстрых импульсных последовательностей спин-эхо и программ подавления сигнала от жировых тканей открыло новые возможности одновременной оценки как морфологии, так и функциональных особенностей почек, а также проведения перфузионных исследований первого пассажа КС через сосудистую систему почек. Контрастирование с помощью гадолинийсодержащих контрастных средств позволяет оценивать различные состояния перфузии и судить об экскреторной функции почек.

В современной детской нейровизуализации существует несколько перспективных направлений: диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), МР-спектроскопия, фазоконтрастная МРТ.

Диффузионно-взвешенные изображения используются для количественной оценки коэффициента диффузии молекул воды. В настоящее время ДВИ является основным компонентом исследования в диагностике различной патологии ЦНС у детей:

- определение опухолевой патологии у детей (в том числе и дифференциальная диагностика новообразований головного мозга, оценка степени злокачественности глиальных опухолей) [5, 6];
- изучения процессов созревания мозга [5];
- оценка степени ишемии на ранних этапах у детей рождённых в состоянии асфиксии, с субдуральными и субарахноидальными кровоизлияниями [8, 9];
- определение степени поражения при нейродегенеративных заболеваниях (глутаровая ацидурия тип 1, болезнь Лея, болезнь Тэй–Сакса, болезнь Канавана) [10];
- изучение детей с острым распространённым энцефаломиелитом и подострым рассеянным панэнцефалитом [11];

- проведение трактографии для оценки целостности и направления нервных трактов.

В зарубежной литературе множество исследований посвящено этим проблемам, определены нормальные показатели измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для различных возрастных групп (в том числе и для детей первых дней жизни) [12–14].

Также новым направлением в детской нейрорентгенологии является протонная МР-спектроскопия (МРС), благодаря которой можно неинвазивно получить информацию о химическом составе исследуемой ткани. Особенностью спектров у детей является их значительное различие в разных возрастных группах. В настоящее время МР-спектроскопия достаточно широко используется для более точного определения объёмных образований у детей. Также возможно её использование в диагностике эпилепсии, лейкодистрофических и метаболических поражений головного мозга, в изучении развития мозга у детей.

Консультативно-диагностический центр Научного центра здоровья детей РАМН оснащён современной диагностической системой магнитно-резонансного томографа

Signa Twin speed Excite 1.5 TI, General Electric, USA. Данная модель магнитно-резонансного томографа позволяет проводить исследования, как у детей, так и у взрослых пациентов за короткий промежуток времени (время сканирования в 1,5–2 раза меньше, чем на других томографах с такой же напряжённостью магнитного поля). Применение аппаратно-масочного наркоза даёт возможность проводить исследования детям раннего и дошкольного возраста.

Спектр исследований достаточно широк и позволяет изучить структурные и функциональные изменения при разных заболеваниях центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Разработанные методики МРТ с контрастным усилением обладают выраженным преимуществом по сравнению со всеми другими методами лучевой диагностики, позволяя одновременно оценивать структуру и функции внутренних органов (в первую очередь, печени, почек, сердечно-сосудистой системы), а также получать точную информацию об объёмных образованиях центральной нервной системы (опухоли, метастазы, кисты, очаги воспалений) без использования ионизирующего облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беличенко О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке эффективности лечения больных артериальной гипертензией: дис. ... докт. мед. наук. — М., 1989.
2. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Шмырев В.И. и др. Применение ЯМР-томографии в клинической практике // Тер. архив. — 1984. — № 11. — С. 10–14.
3. Maayers R.L., Book L.S., O'Gorman M.A. et al. // J. Pediatr. Surg. — 2004. — V. 39, № 1. — P. 16–18.
4. Sheppard D., Allan L., Martin P. et al. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using mangafodipir compared with standart T2W MRC sequences: a pictorial essay // J. Magn. Reson. Imaging. — 2004. — V. 20, № 2. — P. 256–263.
5. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. Нейрорентгенология детского возраста. — М.: Антидор, 2001.
6. Алиханов А.А. Преимущества использования одномолярного гадолинийсодержащего контрастного средства в магнитно-резонансной томографии у детей. — М., 2006.
7. Vitellas K.M., El-Dieb A., Vaswani K. et al. Using contrast-enhanced MR cholangiography with IV mangafodipir trisodium (Teslascan) to evaluate bile duct leaks after cholecystectomy: a prospective study of 11 patients // AJNR Am J. Roentgenol. 2002. — V. 179. — P. 409–416.
8. Barkovich A.J., Westmark K.D., Bedi H.S., Partidge J.C. et al. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after

perinatal asphyxia: preliminary report // AJNR. — 2001. — V. 22. — P. 1786–1794.

9. Wolf R.L., Zimmerman R.A., Clancy R., Haselgrove J.H. Quantification apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic brain injury: initial experience // Radiology. — 2001. — V. 218. — P. 825–833.

10. Oksuzler Y., Cakmakci H., Kurul S., Oksuzler M., Dirik E. Diagnostic value of diffusion weighted MR imaging in pediatric cerebral neurological diseases // 21st Annual Meeting European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology, September 9–12, 2004, Copenhagen/Denmark.

11. Engelbrecht V., Scherer A., Rassek M., Witsack H.J., Modder U. Diffusion-weight MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain with white matter diseases // Radiology. — 2002. — V. 222. — P. 410–418.

12. Forbes R.P., Pipe J.G., Bird C.R. Changes in brain water diffusion during the 1st year of life // Radiology. — 2002. — V. 222. — P. 405–409.

13. Arzoumanian Y., Mirmiran M., Woolley K., Ariagno R.I. et al. Diffusion tensor drain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants // AJNR. — 2003. — V. 24. — P. 1646–1653.

14. Huang A.H., Robertson R.L. Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates // AJNR. — 2004. — V. 25. — P. 469–475.

И.И. Балаболкин, Л.Д. Ксензова, Е.В. Беляева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Поллинозы у детей и подростков

В РАБОТЕ НА ОСНОВЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И АНАЛИЗА ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ ОСВЕЩЕНА ПРОБЛЕМА ПОЛЛИНОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. РАССМОТРЕНЫ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПОЛЛИНОЗА, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИЕТО- И ФАРМАКОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОКАЗАНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОЛЛИНОЗЫ, АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ.

Контактная информация:

Балаболкин Иван Иванович,
член-корреспондент РАМН,
профессор, заведующий
аллергологическим отделением
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119296, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-77
Статья поступила 09.10.2006 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

66

Поллинозы — распространённая форма аллергии у детей. Как единственная причина развития аллергического заболевания, сенсibilизация к пыльце растений выявлена у 20% школьников [1]. На Мальте поллиноз выявлен у 14,7% детей в возрасте от 5 до 8 лет [2]. В Европе и США поллинозом страдает 20% подростков. С 1991 по 2000 г. заболеваемость поллинозами увеличилась более чем в 2 раза [3].

Развитие поллиноза у детей и подростков вызывается широко распространёнными в регионе проживания растениями, способными продуцировать большое количество лёгкой, способной распространяться на большие расстояния пыльцы, обладающей выраженной аллергенной активностью. В Европейской части Российской Федерации ведущей причиной развития поллиноза является сенсibilизация к пыльце злаковых и сорных трав, большинства деревьев, некоторых сложноцветных. Амброзийный поллиноз является краевой патологией для детей, проживающих на Северном Кавказе [3]. В Центральной Сибири развитие поллиноза у детей чаще всего связано с сенсibilизацией к пыльце деревьев, злаковых, лебеды и полыни [4]. В Приморье (Владивосток и прилегающие районы) поллиноз у детей чаще всего обуславливается сенсibilизацией к пыльце одуванчика, подсолнечника, полыни. Встречаются в этом регионе и случаи амброзийного поллиноза [5].

Для средней полосы Европейской части Российской Федерации характерны в основном три периода цветения растений. В весенний период с апреля по май наблюдается пыление деревьев: березы, ольхи, орешника и др. В летний период с июня по июль отмечается, в основном, пыление злаковых трав: тимофеевки, ежи, овсяницы, райграса и др. Летне-осенний период (июль, сентябрь) — время пыления сложноцветных и маревых: подсолнечника, лебеды, полыни, циклохены.

В этиологической структуре поллиноза у детей Москвы и Московской области преобладают клинические формы этой патологии, обусловленные поливалентной пыльцевой сенсibilизацией [6]. В табл. 1 представлена частота выявления сенсibilизации к пыльце растений при поллинозе у 218 детей и подростков Московского региона (168 детей в возрасте от 2 до 10 лет и 50 подростков в возрасте от 10 до 15 лет).

Сенсibilизация к двум группам пыльцевых аллергенов и более выявляется у 82,6% обследованных детей и подростков. Среди поллинозов, вызванных сенсibilизацией к одной группе пыльцевых аллергенов, преобладали клинические формы болезни, обусловленные повышенной чувствительностью к пыльце деревьев. Из общего числа обследованных детей и подростков с поллинозом, сенсibilизация к пыльце злаковых трав была обнаружена у 86,7%, деревьев — у 81,2%, сложноцветных — у 56,6% больных.

При проведении кожного тестирования с аллергенами пыльцы деревьев наиболее часто выявляется сенсibilизация к пыльце березы и ольхи, соответ-

I.I. Balabolkin, L.D. Ksenzova, E.V. Beliaeva

Scientific Center of childrens Health, Russian Academy
of Medical Sciens, Moscow

Pollinosis in children and adolescents

THE PROBLEM OF POLLINOSES IN CHILDREN AND ADOLESCENS ARE DISCUSSED IN THE ARTICLE ON THE BASIS OF OWN INVESTIGATIONS AND THE DATE OF LITERATURE. THE USSUES OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS POLLINOSES, AS CLINIC, DIET THERAPY, PHARMACOTHERAPY ARE DISCUSSED BY AUTHORS IN THIS WORK. IT IS SHOWN, THAT ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY POSSESSES WITH HIGH EFFECTIVENES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, SUFFERING FROM POLLEN SENSITISATION DISEASES.

KEY WORDS: POLLINOSES, ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY, CHILDREN, ADOLESCENS.

Таблица 1. Причины пыльцевой сенсибилизации при поллинозах у детей и подростков

Аллергены пыльцы	Абсолютное число	%
Деревьев	22	10,1
Злаковых	14	6,4
Сложноцветных	2	0,9
Деревьев, злаковых, сложноцветных	115	52,8
Деревьев, злаковых	35	16,0
Деревьев, сложноцветных	5	2,3
Злаковых, сложноцветных	25	11,5
Всего	218	100,0

ственно в 62,8 и 40,4% случаев. При постановке кожных проб с аллергенами пыльцы злаковых трав, — к пыльце ежи сборной, лисохвоста, овсяницы (соответственно в 43,6, 41,7 и 37,2% случаев). При проведении тестирования с аллергенами пыльцы сложноцветных чаще всего отмечаются положительные результаты с аллергенными экстрактами пыльцы подсолнечника и полыни (соответственно в 32,1 и 26,1% случаев). В табл. 2 представлена сравнительная частота обнаружения сенсибилизации к пыльцевым аллергенам по данным кожных проб у детей и подростков с поллинозом.

Патогенетическую основу поллиноза у детей и подростков составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции. Поллиноз является атопическим заболеванием, для которого характерны гиперпродукция специфических IgE-антител, наличие дисбаланса иммунорегуляторных Т лимфоцитов, семейное предрасположение к возникновению аллергических реакций и заболеваний.

Таблица 2. Частота сенсибилизации к пыльцевым аллергенам у детей и подростков с поллинозами (по данным кожных проб)

Береза	62,8%
Ежа	43,6%
Лисохвост	41,7%
Ольха	40,4%
Овсяница	37,2%
Райграс	33,5%
Пырей	33,0%
Подсолнечник	32,1%
Костер	28,0%
Полынь	26,1%
Дуб	26,1%
Тимофеевка	25,2%
Одуванчик	25,2%
Кукуруза	23,4%
Рожь	22,0%
Амброзия	21,1%
Мятлик	21,1%
Ясень	19,3%
Лебеда	13,8%
Орешник	12,4%
Лещина	11,0%
Клен	3,7%

При проведении аллергологического обследования детям и подросткам, страдающим поллинозом, повышение уровня общего IgE в сыворотке крови обнаруживается у 98,4% больных. Наибольшие концентрации общего IgE в сыворотке крови у них регистрируются в сезон цветения причинно-значимых растений. Наиболее высокое содержание общего IgE в периферической крови отмечается у детей и подростков с поллинозом, у которых при постановке кожных проб выявляется высокий (+++ или +++) уровень сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, а также у больных с поливалентной сенсибилизацией и тяжелым течением поллиноза [6]. После окончания сезона цветения растений более высокое содержание общего IgE выявляется у детей старшего возраста и подростков. Для амброзийного поллиноза у детей характерно чрезвычайно высокое содержание противо-амброзийных IgE-антител, в два раза превышающее уровень специфических антител, относящихся к 4 классу IgE [3]. Влияние наследственной предрасположенности на чистоту возникновения поллиноза среди детского населения подтверждается данными семейных исследований. При обследовании клинко-генеалогическим методом 228 детей и подростков с поллинозом отягощение наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями было отмечено у 71,5% больных, из них по материнской линии у 44,2%, по отцовской — у 28,8%, по линии обоих родителей — у 27% [6]. У родственников пробандов выявлялись такие заболевания, как бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит, крапивница и отёк Квинке, пищевая, лекарственная, инсектная аллергия. У ряда детей, страдающих поллинозом, выявляется семейное предрасположение к его возникновению, что свидетельствует о возможной генетической детерминированности поллиноза у ряда детей и подростков.

Анализ данных аллергологического анамнеза свидетельствует о том, что возникновению поллинозов у детей и подростков нередко предшествуют атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма, круглогодичный аллергический ринит, рецидивирующая крапивница и отёк Квинке. У 40% больных поллинозом детей и подростков до манифестации проявлений пыльцевой аллергии отмечается непереносимость таких продуктов как мед, цитрусовые, орехи, шоколад, коровье молоко, рыба, яйца, белки злаков, а также многие овощи и фрукты.

Доказано наличие общих антигенных детерминант у пищевых и пыльцевых аллергенов [7]. У больных с поллинозом, вызванным сенсибилизацией к пыльце березы, чаще, чем у пациентов с другими этиологическими формами заболевания, обнаруживается непереносимость овощей, фруктов, зелени [8]. При аллергологическом обследовании больных поллинозом, вызванным сенсибилизацией к пыльце березы, клинические признаки аллергии к орехам обнаружены в 27% случаев, яблокам — в 22%, персикам — в 10%, вишне — в 9%, груше — в 8%, миндалю — в 8%, сливе — в 7%, моркови — в 7%, картофелю — в 3% случаев. Наиболее частыми проявлениями пищевой аллергии у больных поллинозом являются аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит, гастроинтестинальная аллергия. У 6% больных с амброзийным поллинозом регистрируются аллергические реакции после употребления в пищу дыни и бананов. При непереносимости пыльцы злаковых трав возможно возникновение аллергических реакций на пищевые злаки (пшеницу, овес, ячмень и др.), щавель. У больных поллиным поллинозом реакция может быть на цитрусовые, подсолнечное масло, халву, цикорий, мёд. У больных поллинозом, обусловленным сенсибилизацией к пыльце лебеды, могут возникать аллергические реакции на шпинат, свеклу.

Сходство антигенных структур овощей, фруктов и некоторых видов пыльцы растений и, обусловленное им образование перекрестно реагирующих антител могут способствовать развитию поллиноза и манифестации клинических проявлений пищевой аллергии. Для поллиноза у детей и подростков характерно наличие клинического полиморфизма, широкого диапазона клинических вариантов болезни. Своеобразие клинической картины поллиноза определяется сезонностью возникновения аллергических симптомов с преимущественным вовлечением в аллергический процесс слизистой оболочки глаз, дыхательных путей, режы кожи, внутренних органов. Характер и выраженность проявлений поллиноза зависит от уровня сенсибилизации к причинно-значимым пыльцевым аллергенам и концентрации их в атмосферном воздухе.

Наиболее часто клиническими проявлениями поллиноза в детском возрасте являются аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, аллергический бронхит.

Аллергический ринит, обусловленный пыльцевой сенсибилизацией, обнаруживается у 97% больных этим заболеванием детей и подростков и характеризуется возникновением заложенности носа, частого чихания, зуда в носовых ходах, появлением обильного серозно-слизистого отделяемого или выделения белесой слизи из носа. У отдельных больных в клинической картине сезонного аллергического ринита превалирует выраженная заложенность носа. Иногда сезонный аллергический ринит наслаивается на предшествующий круглогодичный аллергический ринит.

Сезонное аллергическое поражение органа зрения относится к наиболее частым проявлениям поллиноза у детей и подростков. Оно обнаруживается у 91,2% больных и проявляется аллергическим конъюнктивитом, а в случае массивной экспозиции к пыльцевым аллергенам и развитием краевых кератитов.

Как изолированное проявление поллиноза аллергический ринит и аллергический конъюнктивит встречаются сравнительно редко (соответственно в 2 и 0,4% случаев поллиноза). Клинические проявления поллиноза в виде одновременного развития аллергического ринита и аллергического конъюнктивита обнаруживаются у 15% детей и подростков с этими заболеваниями. У остальных больных с риноконъюнктивальным синдромом имели место и другие проявления поллиноза.

Возможно возникновение случаев стенозирующего ларинготрахеита у детей в связи с экспозицией к пыльцевым аллергенам [9].

Обусловленные пыльцевой сенсибилизацией аллергический бронхит и бронхиальная астма выявляются соответственно у 22,8 и 48,4% больных поллинозом детей и подростков. Пыльцевая бронхиальная астма у подростков в 1,4 раза чаще диагностируется по сравнению с детьми в возрасте до 10 лет.

Рецидивирующая крапивница и отёки Квинке относятся к более редким проявлениям поллиноза у детей и подростков. Они регистрируются соответственно в 10,2 и 11,8% случаев, при этом сочетание их отмечается у 8,6% больных.

Как было указано выше, у 65,2% детей и подростков развитию поллиноза предшествовал атопический дерматит. У 8,2% больных поллинозами в сезон цветения причинно-значимых растений наблюдалось обострение атопического дерматита. К редким проявлениям поллиноза у детей относится контактный дерматит, синдром Менъера, вульвовагинит.

Лечение поллиноза у детей и подростков связано с воздействием на различные стадии развития IgE-опосредуемых аллергических реакций, составляющих их патогенетическую основу. В терапии поллиноза выделяют три этапа:

- лечение в остром периоде патологии;
- противорецидивное лечение;
- аллергенспецифическая иммунотерапия.

Выявление у некоторых пыльцевых аллергенов общих аллергенных детерминант с пищевыми антигенами диктует необходимость корректировать питание больных поллинозами. В связи с этим детей и подростков, чувствительных к пыльце берёзы, следует ограничивать, а в сезон цветения и исключать из питания яблоки, морковь, лесные орехи, томаты, картофель, сельдерей. При сенсибилизации к пыльце подсолнечника исключают халву, семечки, подсолнечное масло. При непереносимости пыльцы орешника из питания исключают орехи.

Терапия острого периода поллиноза у детей и подростков включает проведение мероприятий по уменьшению контакта с пыльцевыми аллергенами (сокращение поездок за город, отказ от прогулок в парках, лесу, рощах, а также уменьшение уровня пыльцы в жилых помещениях, применение безаллергенных палат).

Основу проводимой в остром периоде поллинозов фармакотерапии составляет назначение антигистаминных препаратов, блокирующих H_1 -гистаминовые рецепторы и тормозящих дальнейшее развитие аллергической реакции. Наиболее часто применяются системные антигистаминные препараты нового поколения, обладающие меньшим седативным эффектом, например, цетиризин (Парлазин).

Высоко эффективно при сезонном аллергическом рините применение топического антигистаминного препарата для местного лечения — Аллергодила, обладающего одновременно и противовоспалительной активностью. Препарат назначается детям старше 6 лет интраназально по 1–2 инсuffляции в каждую половину носа 2 раза в сут. После эндоназального введения Аллергодила терапевтический эффект наступает через 15–20 мин и проявляется прекращением чихания, выделений из носа, зуда и улучшением назальной проходимости. Лечение препаратом позволяет через 2–3 нед достичь ремиссии болезни. Отмечается хорошая переносимость препарата и способность его предупреждать обострение болезни. Длительность лечения антигистаминными препаратами нового поколения колеблется от 3–4 нед до 2–3 мес. В терапии поллинозов у детей и подростков в течение непродолжительного периода (от 5–7 дней до 2–3 нед) могут применяться антигистаминные препараты первого поколения (например, Супрастин). В основном, они используются при возникновении вызванных пыльцевой сенсибилизацией крапивницы, аллергических отёков (Супрастин при распространённых проявлениях крапивницы и аллергических отёков вводится парентерально), обострениях атопического дерматита. В целом, наличие у антигистаминных препаратов первого поколения седативного действия ограничивает применение этой группы препаратов при поллинозе, как и при других аллергических болезнях.

При отсутствии эффекта от выбранного для лечения антигистаминного препарата в течение нескольких дней производится замена его на другие препараты этой же группы. Уже на основе данных аллергологического анамнеза во многих случаях удаётся выявить антигистаминные препараты, наиболее эффективные в остром периоде поллинозов у детей и подростков. Об эффективности антигистаминных препаратов можно судить по их способности тормозить развитие вызванной причинно-значимым аллергеном кожной аллергической реакции.

При сезонном аллергическом рините антигистаминные препараты недостаточно влияют на назальную обструкцию, обусловленную развитием аллергического воспаления и отёка слизистой оболочки. Назальную проходимость у таких больных можно восстановить назначением местных, обладающих преимущественно альфа-адренер-

гической активностью симпатомиметических средств, приводящим к уменьшению или полному устранению воспалительного отёка. Эффективно эндоназальное применение при сезонном аллергическом рините растворов Нафтизина (0,05%), Санорина, Галазолина (0,05%), Отривина, Виброцила 2–3 раза в сут в течение 5–7 дней; более длительное использование их чревато возникновением синдрома «рикошета», проявляемого увеличением отёка слизистой оболочки носовых ходов.

Восстановлению назальной проходимости при сезонном аллергическом рините может способствовать назначение комбинированных фармакологических препаратов, в состав которых входят антигистаминные препараты и симпатомиметические средства, обладающие деконгестантным действием. К таким препаратам относятся Антистин-провин, представляющий собой смесь 0,05% раствора имидазолина сульфата и 0,025% раствора имидазолина нитрата, и Ринопронт, содержащий карбиноксамин и фенилпропаноламин, который оказывает сосудосуживающее действие.

Воспалительный процесс в слизистой оболочке носа быстро и эффективно может быть снят применением эндоназальных топических кортикостероидов в виде мазей (0,5% гидрокортизоновая мазь), или аэрозолей, например — будесонида (Ринокорт), флутиказона (Фликсоназе), или мометазона (Назонекс). Противопоказано назначение топических эндоназальных глюкокортикостероидов больным аллергическим ринитом при наличии сопутствующей назальной или грибковой инфекции. Аэрозоли Беклометазона дипропионата назначают эндоназально по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 3–4 раза в день. Препарат 2-го

поколения Фликсоназе или Назонекс используют в зависимости от возраста ребёнка по 1–2 впрыскиванию 1 раз в день. После достижения положительного терапевтического эффекта его назначают по 1 впрыскиванию в обе половины носа 1 раз в день, продолжительность курса лечения составляет 1,5–2 нед.

Возникновение симптомов острой бронхиальной астмы, связанной с пылением растений служит показанием для назначения ингаляционных селективных бета-2-агонистов (например, Сальбутамола). При развитии, обусловленных пыльцевой сенсibilизацией, тяжёлых приступов бронхиальной астмы, вывести больных из критических ситуаций позволяет небулайзерная терапия растворами бронхоспазмолитиков (Вентолин, Беродуал) и глюкокортикостероидов (пульмикорт) или инфузионная терапия эуфиллином и системными глюкокортикостероидами.

При сезонном аллергическом конъюнктивите возникший выраженный воспалительный отёк конъюнктивы может быть снят назначением агонистов альфа-адренорецепторов. Терапевтический эффект может быть достигнут введением в конъюнктивальный мешок 0,05% раствора Нафтизина или 0,25–0,5% раствора Метазолина по 1–2 капли 2–3 раза в сут на протяжении нескольких дней. Достаточно эффективно в таких случаях и использование топического препарата Сперсаллерга, обладающего антигистаминным и вазоконстрикторным действием. Купированию обострения сезонного аллергического конъюнктивита способствует применение топических антигистаминных препаратов Аллергодила и Гистимета в виде глазных капель.

Супрастин®

хлоропирамин

От аллергии

№1*

* ФармЭксперт, Рынок антигистаминных препаратов в России, МАТЗQ 2006, COMCON, R-TGI, 2006, COMCON, MEDI-Q, 2006



Рег. № ПН012426/01

В случаях развития выраженных симптомов аллергического воспаления глаз и недостаточной эффективности лечения антигистаминными препаратами целесообразно местное применение глюкокортикостероидов: 0,3% раствора преднизолона, 0,1% офтандексаметазона, 0,5% гидрокортизоновой мази. Обязательным условием для их назначения является отсутствие герпетической инфекции и язвенного поражения роговицы.

При обострении атопического дерматита, вызванного пыльцевой сенсибилизацией, эффективным может быть наружное применение местного иммуномодулятора Элидела и топических глюкокортикостероидов (Авантана, Элокома, Локоида, Афлодерма).

Превентивная фармакотерапия проводится больным, у которых по данным аллергологического анамнеза в период цветения причинно-значимых растений развиваются выраженные обострения поллиноза. Имеются данные о предупреждении развития симптомов поллиноза при назначении парлазина (Цетиризина) с профилактической целью за 1–2 нед до начала пыления причинно-значимых растений.

При пыльцевой бронхиальной астме применение кромонов (Интал, Тайлед, Кропоз) способствует урежению обострений бронхиальной астмы, более легкому её течению и достижению у некоторых больных клинической ремиссии болезни. Однако, при их неэффективности назначаются ИГКС. При сезонном аллергическом рините достаточно эффективно эндоназальное применение аэрозолей интала (например, Кромогексал), 1% назального аэрозоля Тайлед. Применение препаратов интала при сезонном аллергическом конъюнктивите в виде глазных капель способствует уменьшению и обратному развитию его проявлений. При пыльцевой бронхиальной астме, сезонном аллергическом рините и сезонном аллергическом конъюнктивите препараты интала назначают до 4 раз в день на протяжении 1–3 мес.

Аллергенспецифическая иммунотерапия — наиболее эффективный метод лечения поллинозов у детей и под-

ростков. Предсезонная парентеральная аллергенспецифическая иммунотерапия пыльцевыми аллергенами после первого года лечения эффективна у 92,7% больных, при этом с увеличением продолжительности лечения до 2–3 лет возрастает число отличных результатов лечения (отсутствие обострения болезни в сезон пыления причинно-значимых растений) [6]. Позитивное влияние аллергенспецифической иммунотерапии на течение поллинозов сопровождается снижением общего и специфических IgE, увеличением синтеза IgG, снижением уровня CD4 лимфоцитов при тенденции к увеличению количества CD8 лимфоцитов, что свидетельствует о связи лечебного эффекта аллергенспецифической иммунотерапии с развивающимися изменениями в системе клеточного иммунитета [3, 6]. Благоприятное влияние на течение поллинозов у детей и подростков оказывает аллергенспецифическая иммунотерапия пыльцевыми алергоидами [6]. Под влиянием аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми алергоидами у больных поллинозами наблюдается снижение уровня общего IgE, IgG4 и повышение содержания общего IgG в сыворотке крови.

За последние годы в детской аллергологической практике для лечения поллиноза широко используется сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия, позволяющая достичь достаточно высокого терапевтического эффекта при этом заболевании [10, 11]. Наиболее эффективна сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с сочетанными проявлениями сезонного аллергического ринита и аллергического конъюнктивита [11, 12]. Преимущество сублингвальной иммунотерапии, по сравнению с парентеральной, состоит в отсутствии травмирующего эффекта и в хорошей переносимости данного метода лечения. Аллергенспецифическая иммунотерапия в настоящее время является единственным методом лечения, оказывающим позитивное влияние на естественное течение поллиноза у детей и подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лыскова И.В. Распространённость аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы ISAAC: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 20 с.
2. Montefort S., Museat H.A., Caruana S., Lenicker H. Allergic conditions in 5–8 year-old Maltese schoolchildren: prevalence, severity, and associated risk factors [ISAAS] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2002. — № 13. — Р. 98–104.
3. Садовничая Л.Т. Амброзийный поллиноз у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2002. — 48 с.
4. Коротков Н.В., Рыкова Н.Е. Этиология поллинозов у детей Центральной Сибири // *Актуальные проблемы аллергии в педиатрии*. Ч. 1. — Кобулет, 1987. — 50 с.
5. Рыжова Е.Г., Присяжная М.М. Клинико-иммунологические особенности поллинозов у детей в Приморском крае // *Пульмонологическая помощь детям: Сб. науч. тр.* — Владивосток: Изд-во Дальневосточного ун-та, 1990. — С. 27–31.
6. Балаболкин И.И., Кориюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. — М., Медицинская книга, 2004. — 158 с.
7. Thriel C. Nahrungsmittelallergien bei Pollenallergien (sogenannte pollenassozierte Nahrungsmittelallergen) // *Allergologie*. 1998. — Bd. 11. — № 10. — S. 397–410.
8. Dreborg S., Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen-allergy // *J. Allergy*. — 1983. — V. 38. — P. 167–172.
9. Кориюкина И.П. Клинико-патогенетические особенности острых стенозов верхних дыхательных путей у детей (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1992. — 35 с.
10. Молокова Т.М. Клинико-иммунологические особенности поллиноза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1997. — 18 с.
11. Балаболкин И.И., Кувшинова Е.Д., Ксензова Л.Д., Рылеева И.В. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии детей, страдающих поллинозами // *Аллергол. и иммунол.* — 2001. — Т. 2. — С. 171–175.
12. Ксензова Л.Д., Балаболкин И.И., Беляева Е.В. Применение парентеральной и сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей и подростков, больных поллинозом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2003. — Т. 2. — Прил. 2. — 55 с.

Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.С. Куликов, Е.В. Деева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Пимекролимус (1% крем) в лечении атопического дерматита у детей: эффективность и безопасность

ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА — ДОСТИЖЕНИЕ ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. НЕСМОТРИ НА ВНЕДРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ СТЕПЕНЬ КОНТРОЛЯ БОЛЕЗНИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ КАК «УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ» НЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТСЯ ВОЗМОЖНЫМ. ТАКАЯ СИТУАЦИЯ ОБУСЛОВЛЕНА ДВУМЯ ОСНОВНЫМИ ПРИЧИНАМИ: ВО-ПЕРВЫХ, В 37,4% СЛУЧАЕВ ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОЦЕНИВАЕТСЯ НЕВЕРНО, ЧТО ВЛЕЧЁТ ЗА СОБОЙ НАЗНАЧЕНИЕ НЕАДЕКВАТНОЙ СТЕПЕНИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТЕРАПИИ; ВО-ВТОРЫХ, КАК СРЕДИ ВРАЧЕЙ, ТАК И ПАЦИЕНТОВ СОХРАНЯЕТСЯ ЯВЛЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОФОБИИ, ЧТО ПРИВОДИТ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В ТЕРАПИИ СРЕДСТВ С НИЗКИМ ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ, А В ДАЛЬНЕЙШЕМ, В СВЯЗИ С ОТСУТСТВИЕМ КОНТРОЛЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ ФОРМ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ. В ЭТОЙ СВЯЗИ РЕШЕНИЕМ ДАННОЙ ПРОБЛЕМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЛЁГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, С ЦЕЛЬЮ ДОСТИЖЕНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА (ПИМЕКРОЛИМУС 1% КРЕМ — ЭЛИДЕЛ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ПИМЕКРОЛИМУС, ЛЕЧЕНИЕ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ.

Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой
факультетской педиатрии
(с курсом детских болезней лечебного
факультета) Сибирского государственного
медицинского университета
Адрес: 634050, Томск,
ул. Московский тракт, д. 2,
тел. (3822) 53-23-04
Статья поступила 21.12.2006 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Современная концепция атопического дерматита (АтД), прежде всего, ассоциирована с персистирующим атопическим воспалением кожи и, как следствие этого, — с процессами ремоделирования дермы и эпидермиса. По данным эпидемиологических исследований, распространённость АтД в детской популяции варьирует от 10 до 28% [1]. Актуальность проблемы АтД обусловлена не только хроническим течением и высокой распространённостью заболевания, но и значительной устойчивостью клинических проявлений к лекарственной терапии [1, 2].

В настоящее время разработаны согласительные документы Союза педиатров России по диагностике и лечению АтД у детей (Национальная программа, Клинические рекомендации), в которых сформулированы критерии тяжести болезни, изложены принципы профилактики и фармакотерапии заболевания. Тем не менее, проблема неконтролируемого течения АтД у большинства больных детей сохраняется. Результаты Национального клинико-эпидемиологического исследования АтД у детей позволяют выделить две основные причины недостаточного контроля болезни. В первую очередь следует отметить ошибочное определение степени тяжести АтД (в 30% случаев), зачастую всё ещё основанное на клиническом суждении врача (без использования стандартизированных шкал оценки тяжести). Как следствие назначается терапия,

L.M. Ogorodova, I.A. Deyev, Ye.S. Kulikov, Ye.V. Deyeva

Siberian State Medical University, Tomsk

Pimecrolimus (1% cream) in treatment of atopic dermatitis among children: efficiency and safety

THE MAIN OBJECTIVE FOR TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IS TO ACHIEVE THE FULL CONTROL. DESPITE THE FACT THAT CONTROL FUNDAMENTALS FOR TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN ARE IMPLEMENTED IN THE CLINICAL PRACTICE, IT'S PRACTICALLY IMPOSSIBLE AS OF NOW TO DEEM THE CONTROL OF A DISEASE AS SATISFACTORY. SUCH A SITUATION IS DUE TO TWO MAIN REASONS: FOR ONE THING, IN 37.4% OF CASES THE SEVERITY OF A DISEASE IS INCORRECTLY ASSESSED, WHICH ENTAILS THE PRESCRIPTION OF A THERAPY THAT IS INADEQUATE TO THE DEGREE OF CLINICAL PRESENTATIONS; SECONDLY, AMONG BOTH DOCTORS AND PATIENTS THERE IS STILL A GLUCOCORTICOIDOPHOBIA, WHICH LEADS TO APPLICATION OF MEDICATIONS WITH LOW EFFICIENCY PROFILE IN THERAPY AND THEN DUE TO NO CONTROL OF ATOPIC DERMATITIS IT JUSTIFIES THE NECESSITY TO PRESCRIBE PERORAL GLUCOCORTICOID. IN THIS RESPECT, APPLICATION OF CALCINEURIN INHIBITORS (PIMECROLIMUS 1% CREAM — ELIDEL) AS A BASIC THERAPY MAY BE A REAL SOLUTION TO THIS PROBLEM FOR THE CHILDREN, SUFFERING FROM MILD AND MODERATE ATOPIC DERMATITIS, TO ACHIEVE THE LONG-TERM CONTROL OVER THE DISEASE SYMPTOMS.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, PIMECROLIMUS, TREATMENT, EFFICIENCY, SAFETY.

неадекватная степени выраженности клинических проявлений. Вторая причина неудовлетворительного контроля АтД заключается в сохраняющейся глюкокортикоидофобии как со стороны пациентов, так и медицинских работников, что приводит к назначению средств с низким профилем эффективности (кетотифен, монотерапия увлажняющими средствами, народные средства и др.) существенной части больных, особенно в отдельных регионах России [3]. Проведённое эпидемиологическое исследование также показало, что для детей с неконтролируемым АтД характерны низкое качество жизни, частые госпитализации в течение года в связи с обострением болезни, обуславливающим необходимость применения системных глюкокортикоидов. Родители таких больных отмечают низкую степень удовлетворения лечением [3].

Вместе с тем, в лечении АтД у детей в настоящее время существует альтернатива топическим глюкокортикоидам — ингибитор кальциневрина пимекролимус (1% крем — Элидел, Новартис, Швейцария). Как показало уже упомянутое выше национальное эпидемиологическое исследование, пимекролимус назначают неоправданно редко и, вопреки показаниям, только тяжёлым больным. В согласительных документах (Национальная программа, Клинические рекомендации) пимекролимус (1% крем) рекомендован как препарат стартовой терапии при лёгком и среднетяжёлом АтД у детей (SCORAD < 40).

Пимекролимус принадлежит к классу аскомициновых макролактамов. Он обладает избирательным действием в отношении провоспалительных медиаторов кожи и не оказывает влияния на местный и системный иммунный ответ. Пимекролимус обладает кожной селективностью, что выгодно отличает его от топических глюкокортикоидов, не имеющих такого механизма действия. Реализация терапевтического эффекта препарата основана на торможении в Т лимфоцитах экспрессии и высвобождения таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 8, ИЛ 10 и др. У пимекролимуса выявлено ингибирующее действие на пролиферацию Т лимфоцитов в ответ на стимуляцию Т клеточных рецепторов. Таким образом, препарат селективно угнетает продукцию провоспалительных цитокинов, вызывающих типичные для АтД патологические изменения дермы и эпидермиса, что позволяет купировать клинические проявления болезни (отёк, гиперемия и зуд).

Учитывая, что 1% крем пимекролимуса на сегодняшний день является единственным зарегистрированным на территории России нестероидным противовоспалительным средством для базисной терапии АтД у детей, интерес исследователей к обсуждению его эффективности и безопасности достаточно высок.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Клиническая эффективность пимекролимуса оценена в большом количестве публикаций, основанных на результатах многоцентровых рандомизированных исследований. Так, данные, полученные К. Rapp et al. (дети, n = 76), свидетельствуют о достижении стойкого контроля над клиническими проявлениями болезни при раннем начале терапии с использованием 1% крема пимекролимуса у детей с АтД. Применение данного препарата с момента появления первых симптомов болезни у детей первого года жизни позволяло купировать гиперемия, отёк и зуд уже к третьему месяцу лечения (снижение индекса EASI в 4 раза по сравнению с исходным значением) и контролировать течение АтД на протяжении 24 мес терапии (рис. 1) [4].

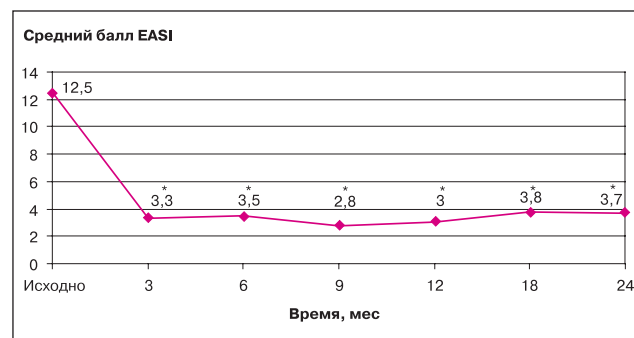
В исследовании U. Wahn et al. (рандомизированное исследование, дети, n = 469) также показана эффективность

использования 1% крема пимекролимуса в отношении обострений заболевания и достижения контроля над симптомами АтД. Использование препарата на протяжении 12 мес ассоциировалось с выраженным снижением индекса IGA (Investigators' Global Assessment scores) в 2 раза уже через полгода терапии (рис. 2) [5].

Исследования, проведённые M. Meurer et al. (рандомизированное исследование, дети, n = 1092) демонстрируют, что использование в базисной терапии АтД 1% крема пимекролимуса позволяет значительно снизить количество обострений заболевания и уменьшить потребность в топических глюкокортикоидах. Среди детей, получавших в качестве базисной терапии ингибитор кальциневрина в течение 2 лет, у 67,6% обострения заболевания отсутствовали и топические глюкокортикоиды не применялись. В то же время, у 70% детей, не применявших ингибитор кальциневрина, возникла необходимость в терапии топическими глюкокортикоидами [6].

Регулярное применение 1% крема пимекролимуса (2 раза в день) приводит не только к уменьшению количества обострений АтД, но и способствует увеличению интервала между ними. Результаты E. Siegfried et al. (рандомизированное исследование, дети, n = 192) свидетельствуют о возможном достижении длительной ремиссии заболевания, причём продолжительность интервалов между обострениями у пациентов, получавших пимекролимус по сравнению с детьми, у которых в базисной терапии АтД ингибитор кальциневрина не использовали, увеличивалась в 2 раза (p = 0,02) (рис. 3). Аналогичные данные были получены этим же исследователем в 2006 г. на большей популяции детей с АтД (n = 275) [7, 8].

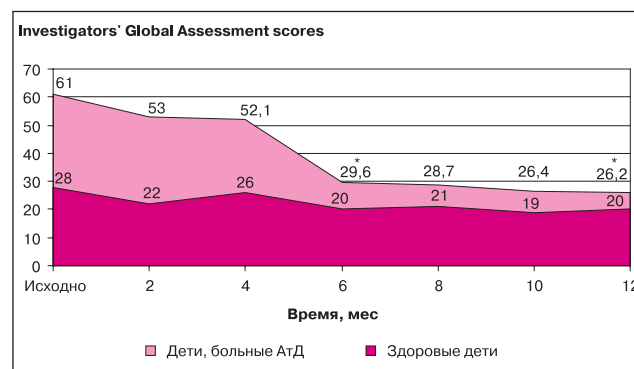
Рис. 1. Динамика индекса EASI у детей, больных АтД, на фоне применения 1% крема пимекролимуса [4]



Примечание:

* p < 0,05 по сравнению с исходными значениями.

Рис. 2. Динамика Investigators' Global Assessment score у детей, больных АтД, на фоне применения 1% крема пимекролимуса [5]



Примечание:

* p < 0,001 по сравнению с исходными значениями.

Нестероидный

ЭЛИДЕЛ

(пимекролимус) крем 1 %

Атопический дерматит под контролем



- Не имеет аналогов в России
- Разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста
- Быстро устраняет зуд и другие симптомы атопического дерматита¹
- Безопасен при длительном применении, не вызывает атрофии кожи²
- Может применяться на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, кожные складки^{3,4}

... Теперь у нас
есть решение



Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании Новartis Фарма Сервисез Инк. по адресу: 123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15. Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76. www.novartis.ru

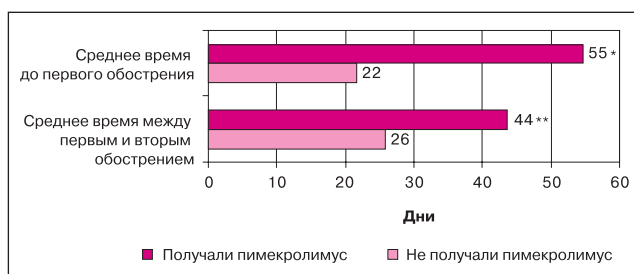
1. Wellington K., Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. Drug. 2002; 62 (5): 817-840.
2. Queille-Roussel C. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not include skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. Br J Dermatol. 2001; 144: 507-513.
3. Eichenfield L. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. Am J Acad Dermatol. 2002; 46: 495-504.
4. Lubbe J. et al. Clinical use of pimecrolimus in atopic eczema: a 6-month open label trial in 947 patients. Poster presented at EADV, 2003, Barcelona.

Наибольшая эффективность пимекролимуса у детей, страдающих АтД, по данным L. Eichenfield et al. (динамика индекса EASI — Eczema Area and Severity Index), отмечена при использовании крема на чувствительных участках кожи. Установлено также значимое снижение индекса EASI на других участках поражения в сравнении с плацебо (рис. 4) [9]. Аналогичные результаты были получены J. Lubbe et al. (2006) на популяции детей с АтД (n = 947) [10].

Клинические исследования, проведённые у детей с АтД (n = 19 000), убедительно доказали высокую эффективность препарата при длительном его использовании. Применение 1% крема пимекролимуса было ассоциировано с купированием симптомов АтД (особенно зуда кожи), уменьшением площади поражения, степени тяжести заболевания, увеличением длительности ремиссии в 2 раза, а также снижением количества обострений заболевания в 4 раза [11].

Результаты исследований клинической эффективности 1% крема пимекролимуса, проведённые в России у детей с АтД (n = 86), показали, что при лёгком АтД гиперемия кожи была купирована к концу вторых суток, а инфильтрация кожи и высыпания — на 4–5-е сут. Индекс SCORAD на фоне применения ингибитора кальциневрина уменьшался в 5 раз через 6 дней терапии. Наиболее выраженный эффект был получен у детей на ранних стадиях АтД, при эритемато-сквамозной форме АтД и при аппликации крема на чувствительные участки кожи [12].

Рис. 3. Продолжительность интервала между обострениями у детей, больных АтД [7]

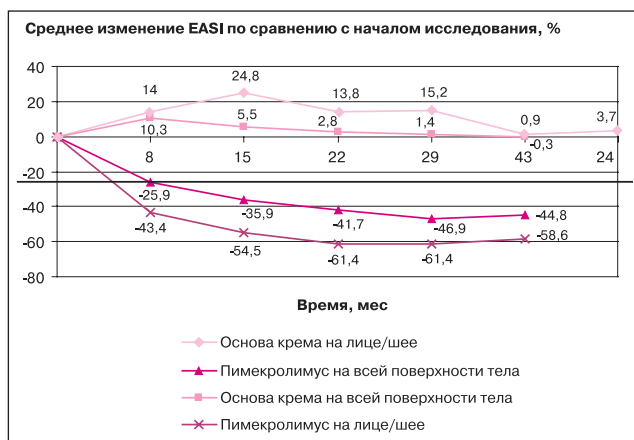


Примечание:

* $p = 0,02$ по сравнению с детьми, не получавшими пимекролимус;

** $p < 0,001$ по сравнению с детьми, не получавшими пимекролимус.

Рис. 4. Среднее изменения индекса EASI на фоне терапии 1% кремом пимекролимуса детей в зависимости от локализации аппликаций [9]



По данным D. Simon et al. (открытое мультицентровое исследование, дети, n = 109), регулярное применение 1% крема пимекролимуса (2 раза в день в течение 6 мес) позволило достичь критериев хорошего и полного контроля АтД у 71,4% детей, сходные данные описаны в исследовании A. Kreuter et al. (2006) [13].

Таким образом, учитывая результаты значительного количества клинических исследований, показавших клиническую эффективность 1% крема пимекролимуса (Элидел) можно утверждать, что данный препарат является средством, позволяющим достичь оптимального контроля АтД, его использование ассоциировано с увеличением длительности ремиссии при лёгком и среднетяжёлом течении заболевания.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Относительно профиля безопасности 1% крема пимекролимуса в настоящее время накоплено достаточное количество информации. Исследования в этой области проводятся особенно интенсивно. Результаты фармакокинетических исследований демонстрируют, что после нанесения на кожу препарат практически полностью задерживается в верхних слоях эпидермиса, не проникая за кожный барьер, при этом концентрация пимекролимуса в крови не превышает 2 нг/мл, остаётся постоянно низкой на протяжении длительной терапии и не зависит от площади обработанных участков кожи. В этой связи ингибитор кальциневрина не имеет системных побочных эффектов, что определяет благоприятный профиль его безопасности [14]. Безопасность длительного использования препарата у детей с АтД была убедительно доказана клиническими исследованиями K. Papp et al. (n = 11 000, из них детей грудного возраста 3 000). Применение 1% крема пимекролимуса ассоциировано с низкой вероятностью возникновения ожидаемых нежелательных явлений, при этом в большинстве работ появления непредсказанных побочных эффектов не описано [15].

Исследования C. Queille-Roussel et al., посвящённые безопасности использования 1% крема пимекролимуса, продемонстрировали отсутствие изменений толщины кожи по данным ультразвукового исследования по сравнению с бетаметазоном ($p < 0,001$) и триамцинолоном ($p < 0,001$), при этом незначительные изменения дермы при назначении пимекролимуса сопоставимы с таковыми плацебо [16].

Таким образом, использование 1% крема пимекролимуса (Элидела) позволяет контролировать симптомы заболевания (зуд, покраснение, отёк) у больных с АтД. Применение крема в течение первых 3 нед у большинства пациентов с лёгким и среднетяжёлым АтД сопровождается купированием основных симптомов болезни. Стратегия терапии на основе крема 1% пимекролимуса — стратегия долговременного контроля АтД, направленная на предотвращение обострений болезни. 1% крем пимекролимуса хорошо переносится взрослыми и детьми (с 3-месячного возраста) даже при аппликациях на чувствительные области лица и шеи, при этом в отличие от топических глюкокортикоидов не приводит к атрофическим изменениям кожи. В связи с этим 1% крем пимекролимуса в настоящее время позиционируется как препарат выбора и средство первой линии терапии в случаях лёгкого и среднетяжёлого АтД у детей. При назначении препарата важно помнить, что предпочтительной при его применении является стратегия ранней фармакологической интервенции, что позволяет достичь оптимальной эффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Педиатрия (под ред. академика РАМН А.А. Баранова). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 17–35.
2. Shaw J.C. Atopic dermatitis // UpToDate — December 29, 2003.
3. Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А. и др. Результаты Национального многоцентрового клинко-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей // Аллергология. — 2006. — № 1. — С. 3–10.
4. Papp K., Kapp A., Bingham et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004. — № 50. — 65 p.
5. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic eczema in children // Pediatrics. — 2002. — № 110.
6. Meurer M., Fartasch M., Albrecht G. et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis // Dermatology. — 2004. — № 208. — P. 365–372.
7. Siegfried E., Korman N., Molina C. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% in infants and children with atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004. — № 50. — 3 p.
8. Siegfried E., Korman N., Molina C. et al. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis // J. Dermatolog. Treat. — 2006. — V. 17, № 3. — P. 143–150.
9. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild

- and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — № 46. — P. 495–504.
10. Lubbe J., Friedlander S.F., Cribier B. et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice // Am. J. Clin. Dermatol. — 2006. — V. 7, № 2. — P. 121–131.
11. Kapp A., Bingham A. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — № 110. — P. 277–284.
12. Смирнова Г.И. Современная концепция контроля атопического дерматита у детей с помощью Элидела // РМЖ. — 2006. — № 1. — С. 10–16.
13. Simon D., Lubbe J., Wuthrich B. et al. Benefits from the use of a pimecrolimus-based treatment in the management of atopic dermatitis in clinical practice. Analysis of a Swiss cohort // J. Dermatology. — 2006. — V. 213, № 4. — P. 313–318.
14. Lakhanpaul M., Davies T., Allen B. et al. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) cream 1%: Minimal systemic absorption in infants with atopic dermatitis during long-term treatment // Ann. Dermatol. Venerol. — 2002. — № 129. — 1S415.
15. Papp K., Staab D. et al. Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis // Int. J. Dermatol. — 2002. — V. 43, № 12. — P. 978–983.
16. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomised, double-blind controlled study // Br. J. Dermatol. — 2001. — № 144. — 507 p.

Информация Союза педиатров России

Об авторах журнала «Педиатрическая фармакология», работы которых были опубликованы в 2006 г.

За прошедший год в журнале «Педиатрическая фармакология» были опубликованы статьи 189 авторов. Из них 22 человека представили по 2 статьи, 7 авторов — по 3 статьи, четверо опубликовали по 4 работы и двое — по 5 статей.

Если проанализировать клинические направления, по которым работали наши авторы, то 12 из них излагали проблемы аллергологии, 4 — вакцинации, 3 — системных заболеваний соединительной ткани, по 4 учёных посвятили свои статьи гастроэнтерологии, дерматологии, нефрологии, неврологии и инфекционным заболеваниям. Были опубликованы 10 лекций, 18 работ по фармакотерапии и фармакоэкономике, 16 оригинальных статей, а также 9 клинических рекомендаций и 5 обзоров литературы.

I место по количеству работ занимает наш ведущий учёный-педиатр, д.м.н., профессор, многолетний эксперт ВОЗ **В.К. Таточенко**, опубликовавший 10 статей по аллергологии, фармакотерапии, вакцинации, а также клинические рекомендации (НЦЗД РАМН, Москва).

II место поделили известный детский врач из Сибири профессор **Л.М. Огородова** (5 статей по аллергологии и клинические рекомендации, Сибирская государственная медицинская академия, Томск) и молодой учёный к.м.н. **К.Е. Эфендиева** (5 статей по аллергологии и клинические рекомендации, НЦЗД РАМН, Москва).

III место — ещё у одного нашего почтенного учителя — профессора **И.И. Балаболкина** (4 статьи по аллергологии и клинические рекомендации, НЦЗД РАМН, Москва), другой молодой учёной к.м.н. **Ю.Г. Левиной** (4 публикации по аллергологии и клинические рекомендации, НЦЗД РАМН, Москва) и сотрудником Минздравсоцразвития РФ д.м.н. **О.В. Чумаковой** (4 статьи по нефрологии, вакцинации и клинические рекомендации, Москва).

7 авторов написали по 3 статьи (В.В. Ботвиньева, Н.И. Вознесенская, И.А. Деев, К.И. Сайткулов, Г.А. Самсыгина, А.Г. Сурков, А.Н. Цыгин). 22 человека опубликовали по 2 статьи (С.Г. Алексина, Т.Э. Боровик, В.А. Булгакова, М.Г. Галицкая, З.А. Извольская, А.Г. Ильин, Н.И. Капранов, Л.К. Катосова, А.С. Колбин, О.В. Комарова, Н.И. Косякова, А.А. Лягина, Л.П. Мазитова, В.Н. Садовникова, Т.Б. Сенцова, Т.В. Сергеева, М.К. Соболева, О.А. Солнцева,

Р.М. Торшхоева, А.Г. Тимофеева, В.Ф. Учайкин, В.Н. Яблонева). Остальные авторы (Е.А. Агафонова, И.Э. Азнаурян, А.Е. Александров, Е.И. Алексеева, Л.А. Андреева, Л.К. Асламазян, Е.Н. Арсеньева, И.С. Багрова, М.И. Баканов, М.Д. Бакрадзе, А.Л. Барсук, Е.Н. Басаргина, Н.В. Башилова, Н.Р. Белова, М.Б. Белогурова, М.В. Беседина, М.Р. Богомилский, А.Н. Бойко, Э.Г. Бойченко, О.К. Ботвиньев, А.П. Брейль, О.В. Быкова, С.В. Бычковская, С.И. Валиева, Ю.И. Васильева, В.В. Васильченко, А.В. Васюнин, Х.М. Вахитов, М.В. Вигант, Т.Д. Викторович, Л.М. Высоцкая, И.А. Гарбузова, Е.А. Галеева, А.К. Геворкян, Н.А. Геппе, Т.Г. Голосова, Е.Б. Гражданкин, И.А. Громов, Д.В. Дадашин, Г.М. Дворянская, С.В. Дьяченко, А.В. Екимовских, М.К. Ерофеева, О.Н. Ершова, Л.П. Жаркова, М.В. Жданова, А.М. Закирова, В.А. Иванов, Ю.В. Иванова, М.Б. Ивановская, И.И. Иванчук, Н.Л. Избенко, Н.В. Казачевич, Л.Ф. Казначеева, М.О. Караваева, Г.А. Каркашадзе, О.В. Карнеева, Н.Ю. Каширская, Г.Г. Кетова, Е.А. Кислякова, Л.В. Козлова, Д.В. Козырицкая, О.Л. Колобова, И.Л. Колыванова, Д.С. Коростовцев, Т.И. Крайнова, Е.И. Краснова, Л.М. Кузенкова, Т.Н. Кулакова, Т.В. Куличенко, Т.Е. Лаврова, К.С. Ладодо, М.С. Лившиц, В.Р. Липина, О.В. Любшина, В.И. Макарова, Т.А. Макарова, С.Г. Макарова, В.Л. Максакова, Н.В. Малахова, Т.Б. Мороз, О.И. Маслова, Н.А. Мюкке, О.И. Немченко, Ж.В. Нефедова, В.М. Николаева, О.В. Обидина, М.Л. Огнева, Ю.С. Огородникова, Г.Н. Окунева, Осам Аль-Хенди, А.А. Оснач, Е.Б. Павлинова, Л.П. Парменова, С.И. Петрова, Ю.А. Петровская, Ф.И. Петровский, О.И. Пикуза, В.Г. Пинелис, Н.С. Подчерняева, М.Г. Позднякова, А.П. Помогаева, Г.Г. Радулеску, В.А. Ревякина, И.В. Рылеева, А.В. Саверский, Е.А. Самороднова, Т.И. Сафонова, Б.Ф. Семенов, И.В. Сидоренко, Л.А. Сильверстова, О.И. Симонова, А.И. Синопальников, Н.Д. Скрипченко, И.О. Скугаревская, А.В. Смирнов, Н.А. Смирнов, И.О. Смитиенко, Т.В. Спиричева, Ю.Л. Солдатский, М.М. Соколова, А.А. Степанов, И.Э. Сулаберидзе, Т.Г. Таги-заде, Т.Е. Таранушенко, Г.Д. Тарасова, Е.И. Темникова, Е.Л. Тимошина, Е.Е. Тихомиров, С.Ю. Терещенко, В.Д. Толстова, И.А. Торопова, А.А. Трефилов, Е.В. Уварова, Г.И. Улейская, С.В. Усова, А.М. Федоров, С.А. Хмызова, А.Н. Цыгин, С.Э. Цыпленкова, Э.Д. Чавпецова, И.Л. Чащина, Б.А. Черняк, И.В. Чибисов, О.И. Чиркова, Н.В. Шараров, Ж.П. Шарнова, М.А. Шульгина, М.Ю. Щербак, О.В. Щербицкая, С.Г. Юровский, Н.В. Юхтина, Г.В. Яцык) написали лишь по одной статье в 2006 г. **Надеемся, в нынешнем году все наши авторы покажут лучший результат!**

Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов

Российский государственный медицинский университет, Москва
Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Применение антибактериальных и противогрибковых средств в наружной терапии детей с атопическим дерматитом различной степени тяжести, осложнённым вторичной инфекцией

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГЕНТАМИЦИН + БЕТАМЕТАЗОН + КЛОТРИМАЗОЛ (ТРИДЕРМ, ШЕРИНГ-ПЛАУ, США) В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ОСЛОЖНЁННОГО ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ. ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ НАХОДИЛОСЬ 40 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 17 ЛЕТ. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРОВОДИЛАСЬ С ПОМОЩЬЮ КОЭФФИЦИЕНТА SCORAD. ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ СОСТАВИЛ 3 НЕД. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ПО ИСТЕЧЕНИИ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ У 20 БОЛЬНЫХ ОТМЕЧЕНО ДОСТИЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, У 19 — ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УЛУЧШЕНИЕ, У 1 — УЛУЧШЕНИЕ. ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НЕ БЫЛО. ТАКИМ ОБРАЗОМ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЗВОЛЯЮТ РЕКОМЕНДОВАТЬ ШИРОКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА В ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ГЕНТАМИЦИН + БЕТАМЕТАЗОН + КЛОТРИМАЗОЛ.

Контактная информация:

Короткий Николай Гаврилович,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАЕН,
заведующий кафедрой кожных
и венерических болезней педиатрического
факультета Российского государственного
медицинского университета
Адрес: 117513, Москва,
Ленинский проспект, д. 117,
тел. (495) 434-44-47
Статья поступила 16.01.2007 г.,
принята к печати 29.03.2007 г.

Как известно, атопический дерматит (АД), это одно из наиболее распространенных в мире кожных заболеваний у младенцев и детей. На сегодняшний день морфология АД у детей характеризуется более ранними клиническими проявлениями в возрасте от 1 мес жизни и раньше, более тяжёлым течением заболевания с увеличением площади поражения, вплоть до развития эритродермии. Также мы отмечаем увеличение количества детей с непрерывно рецидивирующим течением АД и частым присоединением вторичной бактериальной, грибковой и вирусной инфекции [1].

Кожа детей, страдающих АД, отличается повышенной неспецифической гиперреактивностью на действие триггерных раздражителей, нарушением барьерной функции кожи, увеличением трансэпидермальной потери воды с развитием выраженной сухости, изменением микроциркуляции с парадоксальной сосудистой реакцией, а также повышенным уровнем обсеменённости различной микрофлорой. Так, например, 90% больных АД являются носителями *Staphylococcus aureus*, а у 60% больных обнаруживается ассоциация

N.G. Korotkiy, A.A. Tikhomirov, B.N. Gamayunov

Russian State Medical University, Moscow
Russian Children's Clinical Hospital, Federal Agency
for Healthcare and Social Development, Moscow

Application of the antibacterial and antifungal medications in the external therapy of the children with atopic dermatitis of various severity aggravated by the secondary infection

THE ARTICLE DEALS WITH THE RESEARCH FINDINGS OF THE CLINICAL EFFICIENCY AND TOLERANCE OF THE COMBINED MEDICATION GENTAMICIN + BETAMETHASONE + CLOTRIMAZOLE (TRIDERM, SCHERING-PLOUGH, USA) IN THE EXTERNAL THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS OF VARIOUS SEVERITY AGGRAVATED BY THE SECONDARY SKIN INFECTION. THE RESEARCHERS MONITORED 40 CHILDREN AGED BETWEEN 2 AND 17 YEARS OLD. THE EVALUATION OF THE DISEASE SEVERITY AND THERAPY EFFICIENCY WAS PERFORMED WITH THE AID OF THE SCORAD COEFFICIENT. THE MONITORING PERIOD MADE UP 3 WEEKS. THE RESEARCH FINDINGS SHOWED THAT AFTER THE MONITORING PERIOD ELAPSED, THE CLINICAL REMISSION OF ATOPIC DERMATITIS WAS OBSERVED AMONG 20 PATIENTS, WHILE 19 PATIENTS HAD A CONSIDERABLE IMPROVEMENT OF THE STATE, WHEREAS 1 PATIENT HAD AN IMPROVEMENT OF HIS STATUS. NO SIDE EFFECTS WERE REGISTERED.

THUS, THE RESEARCH FINDINGS ALLOW ONE TO RECOMMEND THE WIDE APPLICATION OF THE MEDICATION IN THE CHILDREN'S DERMATOLOGIC PRACTICE.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, TREATMENT, GENTAMICIN + BETAMETHASONE + CLOTRIMAZOLE.

стафилококка и стрептококка. При локализации высыпаний на коже лица и шеи специфические IgE антитела к белкам *Malassezia furfur* обнаруживаются в 100% случаев [1–3].

Можно выделить несколько причин инфекционных осложнений АД: изменение состава эпидермальных липидов (снижение содержания ненасыщенных жирных кислот); наличие входных ворот для инфекции вследствие зуда и полостных элементов; экссудация на поверхность кожи белков плазмы крови; изменения иммунного ответа (сдвиг в сторону Th2-типа иммунного ответа, снижение секреции IgA и продукции интерферона γ); изменения pH на поверхности кожи в сторону алкалоза и др. У 60% больных с АД выделенные штаммы *Staphylococcus aureus* продуцируют суперантигены (энтеротоксины A, B, C, D), которые в свою очередь вызывают непосредственную стимуляцию антиген-презентирующих клеток и кератиноцитов, поликлональную активацию Т лимфоцитов, стимуляцию Т-клеточной пролиферации с инфильтрацией кожи Т лимфоцитами. Стафилококковые суперантигены действуют в качестве классических аллергенов, на которые идёт образование специфических IgE, оказывают прямое повреждающее действие на кожу [4].

Среди инфекционных осложнений АД выделяют:

- бактериальные (импетиализация, пустулизация);
- вирусные (варицеллеформный пустулез Капоши);
- грибковые (чаще это поверхностная грибковая инфекция, вызываемая *Trichophyton rubrum* и *Malassezia furfur* или *Pityrosporum orbiculare*);
- кандидозные (часто встречающиеся у детей).

К наиболее часто встречающимся пиококковым осложнениям АД относятся эритематозно-сквамозная стрептодермия, щелевидное импетиго, микробный хейлит, микробный фолликулит, стрептококковое импетиго и др. [3]. Наружная терапия применяется в комплексном лечении всех пиодермий, однако при поверхностных формах пиодермий обычно ограничиваются только местным лечением. При этом наиболее выраженный эффект достигается использованием комбинированных препаратов.

Основными принципами наружной терапии поверхностных пиодермий у больных с АД являются:

- рациональное воздействие на очаг: подавление инфекции — наружные антибактериальные препараты широкого спектра действия (гентамицин и др.);
- препятствие диссеминации процесса;
- купирование воспаления и, как следствие, зуда, боли, отёка, предотвращение сенсибилизации (топический глюкокортикостероид);
- включение в состав наружной терапии антимикотиков, т.к. применение антибиотиков подавляет размножение бактерий, создавая благоприятные условия для активизации грибковой флоры.

Поливекторное патогенетическое действие при инфекциях кожи оказывает комбинированный препарат Тридерм (Шеринг Плау, США), активными компонентами которого являются топический глюкокортикостероид сильной группы бетаметазона дипропионат 0,05%, антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов гентамицина сульфат 0,1% и противогрибковый препарат из группы азолов с выраженным фунгицидным действием клотримазол 1%. Гентамицин обладает бактерицидным действием, высокоактивен в отношении аэробных грамположительных кокков — стафилококков (в том числе устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам) и стрептококков, а также в отношении аэробной

грамотрицательной флоры, в т.ч. протей, кишечной палочки, сальмонелл (является одним из основных средств борьбы с тяжёлой гнойной инфекцией). Следует отметить, что резистентность микроорганизмов к гентамицину развивается крайне медленно. Наружное применение гентамицина показано в лечении пиодермий различной этиологии, вторичного бактериального инфицирования при хронических воспалительных заболеваниях кожи, а также в терапии гнойных ран, ожогов, трофических язв и других. Механизм действия противогрибкового компонента препарата — клотримазол заключается в торможении синтеза эргостерола, необходимого для построения клеточной мембраны грибов. При наружном применении высокоактивен в отношении грибов: *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Candida*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale* и *orbiculare*), *Aspergillus* и других [5].

Таким образом, комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол (Тридерм), благодаря своим активным компонентам, оказывает выраженное антибактериальное, фунгицидное и противовоспалительное действие. Комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол разрешён к применению у детей, начиная с 2-х лет, он выпускается в двух лекарственных формах — крем и мазь, что позволяет использовать его на любых стадиях воспалительного процесса.

С целью оценки клинической эффективности и переносимости, мы использовали комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол в наружной терапии АД у детей лёгкой, средней и тяжёлой степени, осложнённого вторичным инфицированием кожи.

Под нашим наблюдением находились 40 детей в возрасте от 2-х до 17 лет, которые имели подтверждённый диагноз АД, осложнённого вторичной инфекцией, и были в состоянии обострения кожного процесса с лёгкой, средней или тяжёлой степенью тяжести заболевания.

Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии у наблюдаемых нами детей мы использовали коэффициент SCORAD (kS). Этот коэффициент объединяет площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул / везикул, мокнутие, экскориации, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и/или нарушение сна) симптомов. При максимальной распространённости процесса и выраженности объективных и субъективных симптомов значение коэффициента SCORAD = 103 баллов, а при их полном отсутствии — 0.

Используя kS, объективно оценивали степень тяжести течения кожного процесса у каждого обследуемого ребёнка: $0 \leq kS \leq 20$ баллов — лёгкая степень, $20 \leq kS \leq 40$ баллов — средняя степень, $kS > 40$ баллов — тяжёлая степень заболевания.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, без эффекта, ухудшение и отражали в виде графика изменения значения kS во времени по истечении 1-й, 2-й и 3-й нед от начала лечения. В соответствии с полученными значениями kS при первичном осмотре до начала лечения препаратом Тридерм мы разделили всех участвовавших в исследовании детей на 3 группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, I группу больных (с лёгкой степенью течения заболевания,

Таблица 1. Распределение больных атопическим дерматитом на группы в зависимости от значения коэффициента SCORAD (кS) на первичном осмотре

Группы больных	Степень тяжести заболевания (кS)	Среднее значение кS	Число больных
I	Лёгкая/ 0–20	17,8	12
II	Средняя/ 20–40	32,6	20
III	Тяжёлая/ > 40	48,5	8
Всего			40

кS ≤ 20 баллов) — составили 12 больных со средним значением кS в целом по группе — 17,8 баллов. Во II группу вошли 20 пациентов со средней степенью тяжести кожного процесса. Среднее значение кS в целом по группе было равным 32,6 баллам. 8 больных составили III группу с тяжёлым течением заболевания (кS > 40 баллов). Среднее значение кS в этой группе равнялось 48,5 баллов.

Клиническая картина АД у больных I группы (с лёгкой степенью течения заболевания) в общем, характеризовалась ограниченной площадью поражения кожных покровов. Патологический процесс локализовался в локтевых сгибах, подколенных ямках, периоральной области и был представлен слабо выраженной эритемой, единичными мелко-папулёзными элементами, эксфолиациями, серозно-гнойными корками, умеренно выраженной сухостью кожи и мелко пластинчатым шелушением. Кроме этого отмечался незначительный зуд кожи и лихенификация в очагах поражения.

Среди преобладающих симптомов у пациентов II группы (средней тяжести заболевания) мы выделили более интенсивный зуд кожи по сравнению с предыдущей группой больных, в ряде случаев сопровождающийся нарушением сна. Кожный процесс носил распространённый характер и локализовался на коже лица (периорбитальная и периоральная области), передней поверхности шеи, локтевых сгибах, сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, подколенных ямках. Отмечалась более выраженная острота воспалительной реакции: умеренно выраженные эритема и отёк, папулёзные элементы ярко-красного цвета, пустулезные элементы, серозно-геморрагические и гнойные корки, эксфолиации, трещины на фоне очагов лихенификации, выраженной сухости кожи и значительного шелушения, как в очагах АД, так и на непоражённой коже.

У детей из III группы (с тяжёлым течением заболевания), патологический процесс локализовался на коже лица, передне- и заднебоковых поверхностях шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, где на фоне значительно выраженной отёчной эритемы отмечались многочисленные папулезные и пустулезные элементы, серозно-геморрагические и гнойные корки, эксфолиации, трещины, выраженная лихенификация кожи. Больные отмечали более интенсивный зуд кожи, сопровождающийся нарушением сна.

Всем больным, в зависимости от выраженности воспалительного процесса и его распространённости наносили комбинированный препарат гентамицин + бетаметазон + клотримазол в форме крема или мази, ежедневно тонким слоем 2 раза в сут на поражённые участки кожи. Общая продолжительность применения препарата составила 3 нед и включала первичный осмотр с контрольными осмотрами после окончания 1-й, 2-й и 3-й

нед от начала лечения. Кроме этого в процессе лечения некоторые больные с тяжёлым и среднетяжёлым течением АД получали антигистаминные препараты, седативные средства. Какие-либо другие традиционные средства местной терапии, антибактериальные и противогрибковые препараты в процессе лечения не использовались.

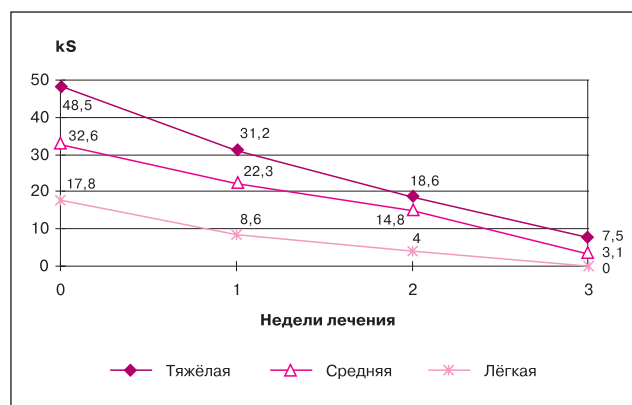
Применение комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в сроки от 1-й до 3-х нед оказалось высокоэффективным у всех наблюдаемых нами пациентов (рис. 1).

Снижение среднего значения кS на фоне наружной терапии комбинированным препаратом гентамицин + бетаметазон + клотримазол отмечалось нами уже с первых дней лечения и отражало положительную динамику как со стороны разрешения основных проявлений АД, так и со стороны купирования признаков вторичной инфекции кожи.

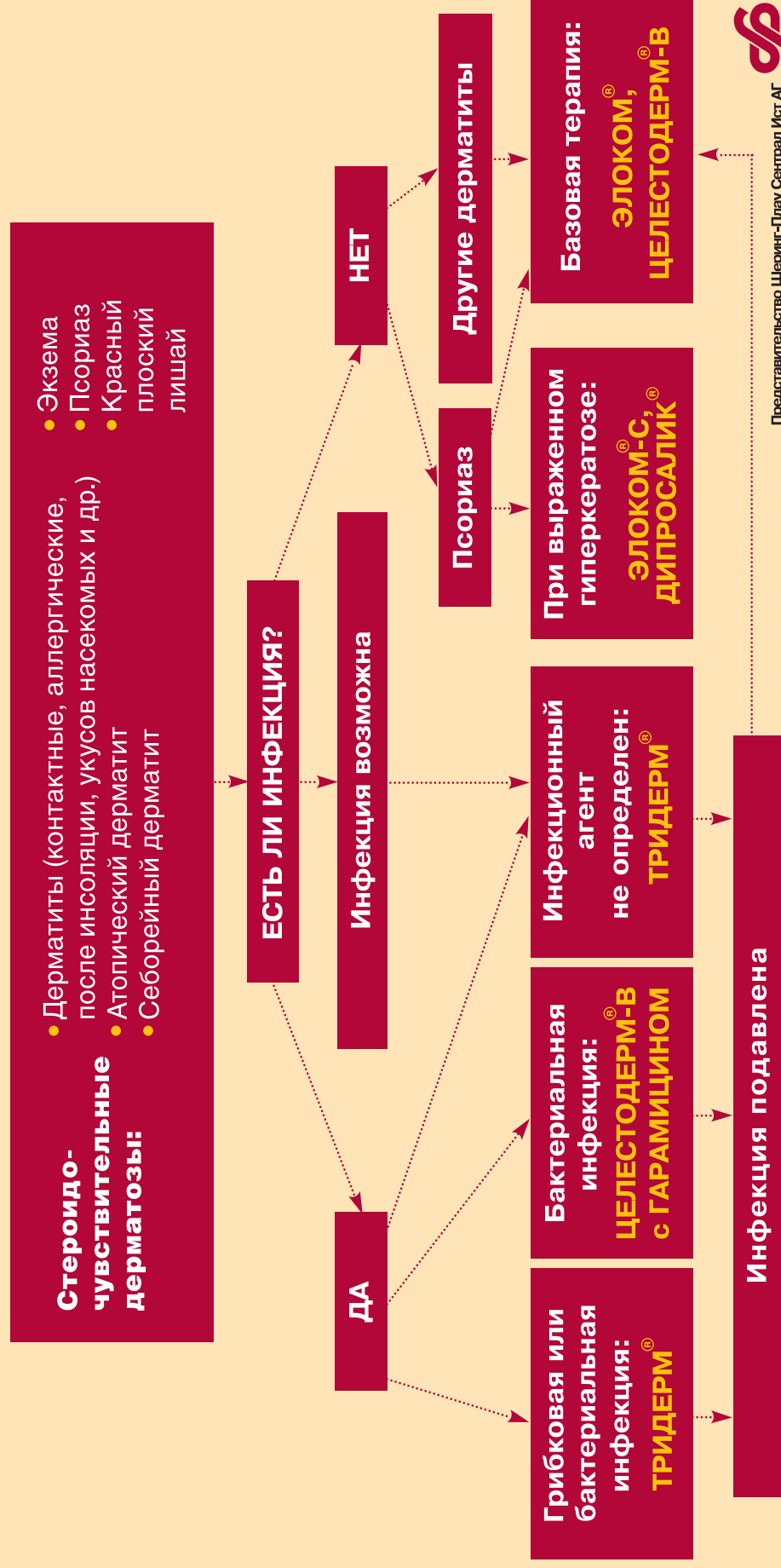
Обобщая результаты 3-недельного применения комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в форме крема и мази в терапии детей, больных атопическим дерматитом легкой, средней и тяжёлой степени тяжести заболевания, с наличием вторичной инфекции мы констатировали клиническую ремиссию у 20 (50%) пациентов, значительное улучшение у 19 (47,5%) больных, улучшение у 1 (2,5%) больного. Случаев отсутствия эффекта и ухудшения в течении заболевания на фоне проводимой терапии нами не зарегистрировано (табл. 2).

Переносимость комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в форме крема и мази у детей в возрасте от 2-х до 17 лет, больных атопическим дерматитом, на протяжении всего курса лечения оценена нами как очень хорошая и хорошая.

Рис. Динамика коэффициента SCORAD (кS) у детей, страдающих АД, осложнённым вторичной инфекцией, в процессе применения комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол



АЛГОРИТМ ЗДОРОВОЙ КОЖИ



Представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ
Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, 33, стр. 1. Тел: (495) 916 7100. Факс: (495) 916 7094

Под подробную информацию о препаратах см. в инструкции по медицинскому применению.
Инструкция предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

Таблица 2. Клиническая эффективность применения комбинированного препарата гентамицин + бетаметазон + клотримазол в терапии детей с atopическим дерматитом, различной степени тяжести, осложнённым вторичной инфекцией

Результат лечения	Степень тяжести заболевания			Всего
	лёгкая (n = 12)	средняя (n = 20)	тяжёлая (n = 8)	
Клиническая ремиссия	12	7	1	20
Значительное улучшение	—	13	6	19
Улучшение	—	—	1	1
Без изменений	—	—	—	—
Ухудшение	—	—	—	—
Всего	12	20	8	40

Таким образом, в ходе 3-х недельной терапии, была продемонстрирована высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Тридерм в лечении atopического дерматита у детей разных возрастных

групп с лёгкой, средней и тяжёлой степенью тяжести заболевания, осложнённого вторичной инфекцией, что позволяет рекомендовать его к широкому использованию в детской дерматологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). — Тверь: «Губернская медицина», 2001. — 528 с.
2. Федоров С.М., Селицкий Г.Д., Кулагин В.И. Вклад русских исследователей в учение о пиодермитах // Вестн. дерматол. и венерол. — 1995. — № 6. — С. 54–56.
3. Скрипкин Ю.К., Зверькова Ф.А., Шарапова Г.Я. Руководство по детской дерматовенерологии. — Л.: Медицина. 1983. — 474 с.
4. Skov-L., Baadsgaard-O. Bacterial superan-tigens and inflammatory skin diseases // Clin. Exp. Dermatol. — 2000. — V. 25. — P. 57–61.
5. Rasmussen B.A., Bush K., Tally F.P. Anti-microbial resistance in anaerobes // Clin. Infect. Dis. — 1997. — V. 24, Suppl. 1.

Информация Союза педиатров России

Продолжение. Начало на стр. 14.

Учитывая основные европейские и международные тенденции в фармации, можно ожидать оптимизации программы ДЛО путём введения «предельной» цены возмещения государством определённого МНН, а также участие пациента в оплате выбранного им ЛС, появление новых программ, таких как высокотехнологичные дорогостоящие методы терапии, финансирование госпитального сектора, развитие системы добровольного медицинского страхования, усовершенствование ОМС.

Заведующая лабораторией фармакоэкономики ММА им. И.М. Сеченова, доктор фармацевтических наук, профессор Р. Ягудина в докладе определила основные перспективы использования фармакоэкономических исследований в России, подчеркнув их возрастающую необходимость. Крайне низкая информационная доступность результатов отечественных ФЭИ наводит на мысль о применении результатов зарубежного фармакоэкономического анализа, но здесь возникают методологические проблемы России: различный уровень экономического развития регионов; отсутствие единых стандартов лечения на практике; свои особенности российского фармацевтического рынка (преобладание генерических препаратов, широкая распространённость «традиционных» препаратов, большой процент синонимии). Сложившаяся ситуация предопределила создание Лаборатории фармакоэкономики в ММА им. И.М. Сеченова. В число решаемых ею задач входят: разработка методологических основ проведения ФЭИ, методические основы ценообразования ЛС по программе ДЛО, анализ зарубежного опыта государственного возмещения за ЛС и теоретическое обоснование системы управления качеством лекарственной помощи российским гражданам, имеющим право на государственную социальную поддержку, а также проведение обучающих семинаров по современным требованиям к проведению фармакоэкономического анализа.

В современных условиях востребованность фармакоэкономических исследований для руководителей всех звеньев системы здравоохранения, для ученых, для специалистов фармацевтических и дистрибуторских компаний неуклонно растет. Экономическая оценка наравне с клиническими исследованиями представляет собой рациональный метод создания условий, позволяющих распределять ресурсы наиболее экономичным способом.

Президент ISPOR, директор Центра экономики здравоохранения Йоркского университета (Великобритания) проф. Майкл Драммонд в своем выступлении рассказал о требованиях к качеству современных фармакоэкономических исследований и дал методические рекомендации. Он подчеркнул наличие различного набора критериев качества проведения ФЭИ в разных странах, а также противоречия в руководствах: согласованность методологии проведения ФЭИ в разных странах составляет около 75% за счёт перспектив исследований (например, включение немедицинских расходов), экономических результатов (годы сохраненной качественной жизни QALY), методологических ошибок. Национальный институт здоровья и клинического Excellence (NICE, Великобритания) в 2004 г. начал разработку стандартных требований к ФЭИ, которые нашли бы решение следующих методологических, практических и стратегических задач: непрямого сравнения (при отсутствии клинических исследований с прямым сравнением); экстраполяция за пределы продолжительности клинических исследований; анализ международных клинко-экономических исследований; учёт аспектов справедливости (социально-экономический статус и состояние здоровья пациента). Он отметил важность проведения собственных клинко-экономических исследований для стран с ограниченными ресурсами и существование факторов, ограничивающих возможность обобщения экономических исследований (различная демографическая ситуация и эпидемиология заболевания, различная клиническая практика, специфика оценки состояния здоровья и медицинской помощи в популяции в целом, относительная разница в цене препаратов).

Алан Верненегре — профессор университета СТУ (Франция) изложил в своем докладе специфику французского здравоохранения, а также привел структуру затрат на пациентов с онкологической патологией. Несмотря на высокие ставки возмещения и высокие больничные сборы, ежегодно фиксируемый Парламентом бюджет, общие размеры финансирования для каждой категории здравоохранения и регулирование цен, полный контроль расходов на медицинскую помощь пока не достижим. В своем выступлении он подчеркнул неизбежность общей экономической оценки и её перспективы, часто наличие недостаточного количества информации при сравнении затрат и результатов и необходимость включения экономических аспектов в клинические исследования.

Продолжение — см. стр. 91.

И.В. Макарова, Р.Н. Аракелян, Н.Б. Бальцерович, С.Г. Лазарева, Э.В. Мухараева

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Опыт применения сиропа цетиризина в лечении atopического дерматита у детей

В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ЦЕТИРИЗИН В ФОРМЕ СИРОПА (ЗОДАК, ЗЕНТИВА, ЧЕХИЯ) НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У 36 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 6 ЛЕТ. ПОКАЗАНО, ЧТО ВКЛЮЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДОСТИЖЕНИЕ БЫСТРОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА. ЦЕТИРИЗИН В ФОРМЕ СИРОПА ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ ДЕТЬМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ЦЕТИРИЗИН, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Макарова Ирина Вадимовна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии,
главный детский аллерголог комитета
по здравоохранению администрации
Санкт-Петербурга
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 274-09-90
Статья поступила 11.01.2007 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Среди лекарственных препаратов для лечения atopического дерматита (АД) у детей антигистаминные препараты являются обязательным компонентом терапии. При этом в качестве препаратов выбора рассматриваются антигистаминные препараты нового поколения, отличающиеся от препаратов старого поколения наличием противовоспалительной активности и отсутствием седативного действия. Современные антигистаминные препараты представлены активными метаболитами (цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) и пролекарствами (лоратадин, эбастин). Среди современных антигистаминных препаратов, являющихся активными метаболитами, первым был создан цетиризин. Цетиризин является метаболитом гидроксизина (Атаракс). Более чем 15-летний клинический опыт применения цетиризина и множество экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность. В нашей стране цетиризин зарегистрирован под 10-ю торговыми названиями, среди которых оригинальным является Зиртек (USB Fachim S.A., Швейцария), остальные — препаратами-дженериками.

В 2005 г. в России зарегистрирован препарат Зодак (Зентива, Чехия), активным веществом которого также является цетиризин. Препарат выпускается в трёх формах: таблетки, капли и сироп.

В качестве вспомогательных веществ в сироп входят метилпарабен, пропилпарабен, глицерол, пропиленгликоль, сорбинол жидкий, сахарин натрия, натрия ацетат, кислота уксусная леденая, банановый ароматизатор, вода очищенная. Важно понимать, что банановый вкус и запах препарата обеспечивает ароматизатор, а не натуральный банановый экстракт. Поэтому проводить параллель между наличием аллергии на бананы и запретом на использование лекарственных средств с банановым ароматом не обосновано.

Среди педиатров бытует мнение, что при применении препарата в форме сиропа чаще возникают аллергические реакции. В связи с этим целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата цетиризин в форме сиропа у детей, страдающих АД.

Проведено открытое несравнительное исследование, в которое включено 36 детей в возрасте от 2 до 6 лет, больных АД. В работе участвовали детские аллергологи амбулаторных аллергокабинетов Санкт-Петербурга, имеющие опыт работы по специальности более 10 лет.

**I.V. Makarova, R.N. Arakelian, N.B. Baltserovich,
S.G. Lazareva, E.V. Mukharayeva**

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

**Application experience
of cetirizine syrup
in the treatment of atopical
dermatitis among children**

THE ARTICLE GIVES THE FINDINGS OF THE SCIENTIFIC RESEARCH, WHOSE PURPOSE WAS TO STUDY THE IMPACT OF CETIRIZINE SYRUP (ZODIAC, ZENTIVA, CZECH REPUBLIC) ON THE RUN OF ATOPIC DERMATITIS AMONG 36 CHILDREN AGED BETWEEN 2 AND 6 YEARS OLD. THE WORK SHOWS THAT INTRODUCTION OF THE MEDICATION INTO THE COMPLEX THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN PROVIDES A FAST CLINICAL EFFECT. CETIRIZINE SYRUP IS WELL TOLERATED BY THE CHILDREN.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, CETIRIZINE, TREATMENT.

Вводный период составил 7 дней. Во время вводного периода разрешались к использованию только нестероидные наружные средства. В течение всего периода исследования и за 2 нед до него был запрещён приём любых антигистаминных препаратов, включая кетотифен, и глюкокортикостероидов в любых формах.

Период исследования составил 4 нед и включал 3 визита: визит 0 (В0) — окончание вводного периода, визит 1 (В1) — через 14 дней, визит 2 (В2) — через 28 дней от В0. В период исследования к проводимой терапии был добавлен цетиризин в сиропе в дозе 5 мг один раз в сут, ежедневно, утром. В течение лечебного периода не разрешено изменение наружной терапии.

Для контроля лечения болезни использовали дневники самооценки, которые вели родители пациентов и формализованные истории болезни (ФИБ). В дневниках самооценки фиксировалась интенсивность зуда и нарушение сна из-за зуда кожи. Оценка тяжести зуда и нарушение сна проводили по шкале от 0 до 10 баллов, утром и вечером. В ФИБ врач на каждом визите фиксировал распространённость кожного процесса (А), интенсивность кожных проявлений (В). При оценке интенсивности кожного процесса учитывали наличие и выраженность (оценка по 4-балльной шкале от 0 до 3 баллов) эритемы, отёка, папулезных высыпаний, корок, мокнутий, эскориаций, лихенификации и сухости кожи. Кроме того, в ФИБ фиксировали субъективные симптомы (С): нарушение сна и зуд кожи. Обобщающей оценкой состояния кожи на каждом визите являлся индекс SCORAD, рассчитывающийся по формуле $A/5 + 7B/2 + C(3)$.

Значения SCORAD могут находиться в диапазоне от 0 (нет проявлений поражения кожи) до 103 баллов (максимально выраженные проявления АД). Включение пациентов в исследование происходило при значении индекса SCORAD не менее 30 баллов в день окончания вводного периода.

В результате проведённого отбора пациентов в группу вошли 36 детей с диагнозом АД, верифицированным на основании критериев М. Hanifin, G. Rajka [4]. Из них 4 детей имели тяжёлое лечение АД (индекс SCORAD > 60 баллов, площадь кожного поражения более 20% площади тела), и 32 ребёнка имели АД средней степени тяжести (индекс SCORAD от 30 до 59 баллов, площадь кожных поражений менее 20% площади тела). Проявление АД у всех детей было в форме нейродермита.

В течение вводного и лечебного периода практически все дети, кроме 4-х, получали наружную терапию. Из них пимекролимус (1% крем) применяли у 23 детей, пиритион цинка — у 9 детей. Одновременно с наружными лекарственными средствами использовали средства ухода за кожей только у 3 детей.

Все показатели для оценки симптомов АД рассчитывали как средние в группе на день визита. В истории болезни

фиксировали побочные явления, перенесённые заболевания и приём препаратов, кроме исследуемого.

Для статистического анализа полученных данных использовали t-критерий Стьюдента.

В табл. представлена динамика средних значений в баллах объективных (распространённость и интенсивность кожного процесса) и субъективных симптомов (индексы зуда и нарушения сна), а также обобщающая оценка состояния кожи — индекс SCORAD в течение всего периода наблюдения.

На фоне проводимой терапии, включавшей соблюдение гипоаллергенной диеты и применение нестероидных наружных средств, к началу лечения цетиризином индекс зуда и индекс SCORAD составили 5,4 и 44,8 баллов соответственно. К концу второй недели лечения цетиризином индекс зуда уменьшился в 2 раза и составил 2,7 балла, а значение индекса SCORAD — почти в 2 раза и составил 23,6 баллов. Однако эти различия были статистически недостоверны. Все остальные показатели также имели положительную динамику к концу второй недели лечения.

На рис. представлено изменение интенсивности кожного процесса на фоне лечения цетиризином по основным клиническим симптомам АД: эритема, папулезные элементы, эскориации, лихенификация, сухость кожи.

Наиболее динамично на фоне лечения цетиризином уменьшалась выраженность эскориаций: с 2,7 баллов исходно до 0,5 баллов через 2 нед. К концу лечения эскориации практически отсутствовали (0,1 балла). Достаточно быстро уменьшалась выраженность эритемы и папулезных элементов: с 2,5 баллов исходно до 1,2 балла через 2 нед. К концу лечения выраженность эритемы уменьшилась до 0,8 балла, а папулезных элементов — до 0,4 балла. Более медленная динамика наблюдалась у лихеноидных элементов: с 1,7 балла исходно до 0,9 через 2 нед и 0,7 к концу лечения. Лихенификация кожных покровов отражает глубокие нейродистрофические изменения в коже и является характеристикой хронизации аллергического воспаления. Проводимая противоаллергическая терапия не приводит к быстрой эволюции лихеноидных изменений кожи [5].

Для достижения существенного и более быстрого уменьшения лихеноидных элементов требуется сочетание курса современных антигистаминных препаратов с местной противовоспалительной терапией глюкокортикостероидами.

Практически никак не изменилась выраженность сухости кожи за весь период наблюдения, составив 2,4 балла исходно и 2,1 балла к концу лечения. Уменьшение сухости кожи при АД требует восстановления гидролипидной плёнки кожи, что достигается при включении в комплексную терапию современных средств лечебной косметики для ухода за кожей больных АД. В нашем исследовании современные средства ухода за кожей получали только 3 детей. К концу лечения интенсивность сухости кожи у них существенно уменьшилась и составила 0,5 балла.

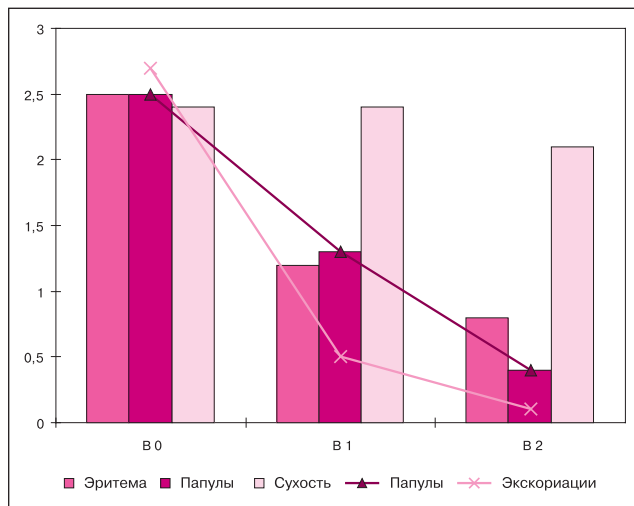
Таблица. Изменение выраженности симптомов атопического дерматита на фоне лечения цетиризином

Показатели	Окончание вводного периода (В0)	Период лечения цетиризином		Динамика показателей	
		2-я нед В1	4-я нед В2	В2–В0	%
Индекс распространённости кожного процесса А/5	5,5	3,6	2,3*	-3,2	58,2
Индекс интенсивности кожного процесса 7В/2	31,7	14,9	9,0*	-22,7	71,6
Индекс зуда кожи	5,4	2,7	0,7*	-4,7	87,0
Индекс нарушения сна	2,2	1,0	0,1*	-2,1	95,5
Индекс SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$	44,8	23,6	12,9*	-31,9	71,2

Примечание:

* $p < 0,05$, сравнение показателей вводного периода (В0) с показателями четвёртой недели приёма сиропа цетиризина.

Рис. Динамика выраженности кожного процесса на фоне лечения цетиризином



После завершения 4-недельного курса лечения цетиризином все показатели существенно и статистически достоверно снизились. Индекс распространённости кожного процесса уменьшился на 58,2% и составил 2,3 балла по сравнению с 5,5 баллами до начала лечения. Индекс интенсивности кожного процесса уменьшился на 71,6% и составил 9,0 баллов по сравнению с 31,7 баллами до начала лечения (табл.). Одним из убедительных доказательств высокой клинической эффективности препарата при АД у детей явилась быстрая динамика уменьшения кожного зуда и улучшение сна. Интенсивность зуда уменьшилась на 87,0% и составила 0,7 балла против 5,4 баллов до лечения. Качество сна улучшилось на 95,5%, составив 0,1 балла против 2,2 до начала лечения. Сон нормализовался по мере уменьшения зуда. Индекс SCORAD уменьшился на 71,2% к концу 4-недельного курса лечения цетиризином и составил 12,9 баллов по сравнению с 44,8 баллами в начале лечения. Таким образом, 4-недельный курс лечения сиропом цетиризина детей с АД в возрасте от 2 до 6 лет позволил достичь существенного клинического улучшения в лечении болезни. Переносимость препарата была хорошей. Побочных явлений, связанных с приёмом цетиризина, не зарегистрировано.

На основании проведённого исследования можно сделать заключение, что применение цетиризина является эффективным методом лечения atopического дерматита у детей и позволяет у большинства больных достичь ремиссии заболевания. Включение цетиризина в форму сиропа в комплексную терапию АД у детей первых лет жизни обеспечивает достижение быстрого клинического эффекта, в первую очередь, за счёт уменьшения зуда, эксфолиаций, эритемы и папулезных элементов. Препарат Зодак в форме сиропа (Зентива, Чехия) хорошо переносится пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». — Москва, 2000.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 11000 «РЛС», 2004.
3. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при atopическом дерматите // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 39–43.
4. Hanifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopical dermatitis // Acta. Dermatol. Venerol (Stockh). — 1980. — № 11. — P.146–148.
5. Hoare C., Li Nan POA., Williams H. Systematic review of treatment for atopical eczema // Health. Technol. Assess. — 2000. — № 7. — P.25–180.

цетиризин **ЗОДАК** МИР БЕЗ АЛЛЕРГИИ



Атопический дерматит

*Круглогодичный
аллергический ринит*

Поллиноз

Аллергический конъюнктивит

Крапивница

Отек Квинке



ZENTIVA

МЫ ДЕЛАЕМ НЕОБХОДИМОЕ ДОСТУПНЫМ

119017, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 40/4, 604, тел. (495) 721-16-66/67/68
факс (495) 721-16-69, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

Противопоказания указаны в инструкции

Рег.номера: № ЛС-000433(капли), № ЛС-000432(сироп), П №013867/01(таблетки)

А.С. Потапов¹, Е.В. Комарова¹, А.В. Петрова¹, Л.Ф. Подмаренкова², И.В. Дворяковский¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Научный центр колопроктологии Росздрава, Москва

Роль спазмолитической терапии в лечении хронических запоров у детей

В СТАТЬЕ ОБОСНОВЫВАЕТСЯ ПРИМЕНЕНИЕ СПАЗМОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА (БУСКОПАН, БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА, ГЕРМАНИЯ). БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОДТВЕРЖДЕНО НЕ ТОЛЬКО КЛИНИЧЕСКИ, НО И ПРИ ПОМОЩИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ. ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА ПОЗВОЛЯЮТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЕГО В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИД.

Контактная информация:

Потапов Александр Сергеевич,
доктор медицинских наук,
заведующий гастроэнтерологическим
отделением с гепатологической группой
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-15-82
Статья поступила 08.01.2007 г.,
принята к печати 30.03.2007 г.

84

В последние годы, несмотря на значительный прогресс в области гастроэнтерологии, сохраняется неуклонный рост числа заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Особое место среди них занимает нарушение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Существуют данные, что запоры наблюдаются у 10–25% детского населения и выявляются в три раза чаще у детей дошкольного возраста [1]. Однако, истинная распространённость запоров у детей неизвестна ввиду низкой обращаемости родителей к врачу и недостаточного знания данной патологии педиатрами. По результатам опроса детских гастроэнтерологов, распространённость запоров может достигать более 70% [2]. В то же время, несмотря на высокую частоту встречаемости данной патологии у детей, вопрос о совершенствовании методов и схем лечения остается актуальным, так как сохраняется большая доля пациентов, не реагирующих на традиционную терапию, включающую слабительные препараты, ферменты и прокинетики [3].

В условиях гастроэнтерологического отделения было обследовано 44 ребёнка (26 мальчиков и 18 девочек в возрасте от 6 до 12 лет) с хроническими запорами. При поступлении в отделение большинство детей (97,9%) предъявляли жалобы на урежение ритма дефекации, быструю утомляемость и снижение аппетита. У 61% детей задержка стула была свыше 3 дней у 25% — до 3 дней, и у 14% детей стул отмечался 1 раз в 2 дня.

Всем детям было проведено клиническое обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, включающее пальцевое ректальное обследование, общеклинические анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование кишечника, ирригография. На основании полученных данных у всех обследованных было исключено органическое поражение толстой кишки.

Для уточнения характера моторных нарушений толстой кишки 23 детям проведено баллонографическое исследование. Показанием для проведения баллонографии являлась длительная задержка стула — более 3 дней. При обследовании *per rectum* у 41% детей был повышен тонус сфинктеров. У всех детей определялось расширение ампулы прямой кишки разной степени выраженности. Позыв на дефекацию был сохранён у 21% больных. Частота встречаемости различных типов нарушений моторной активности толстой кишки у обследованных детей представлена в табл. Как видно из таблицы, у 21 (91%) ребёнка при исходном обследовании выявлен гипокинетический тип моторной активности, характеризующийся снижением амплитуды всех волн с выраженным уменьшением времени активности.

A.S. Potapov¹, Ye.V. Komarova¹, A.V. Petrova¹,
L.F. Podmarenkova², I.V. Dvoriakovsky¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

² Scientific Center of Coloproctology, Federal Agency
for Healthcare and Social Development, Moscow

**The role of spasmolytic
therapy in therapy of chronic
constipations among children**

THE ARTICLE GROUNDS THE APPLICATION OF THE SPASMOLYTIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATIONS AMONG CHILDREN BY THE EXAMPLE OF HYOSCINE BUTYLBROMIDE (BUSCOPAN, BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, GERMANY). FAVOURABLE IMPACT OF THE MEDICATION ON THE MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF THE LARGE INTESTINE HAS BEEN PROVED BOTH CLINICALLY AND BY MEANS OF FUNCTIONAL AND ULTRASONIC METHODS OF THE LARGE INTESTINE EXAMINATION. GOOD TOLERANCE OF THE MEDICATION ALLOWS FOR ITS APPLICATION IN PEDIATRIC PRACTICE.

KEY WORDS: CHILDREN, CHRONIC CONSTIPATION, DIAGNOSTICS, TREATMENT, HYOSCINE BUTYLBROMIDE.

Таблица. Типы моторики толстой кишки у детей с хроническими запорами

Тип моторной активности	Абс.	%
Гипокинетический:	21	91
1 степень «умеренный гипокинез»	6	26
2 степень «гиперсегментарный гипокинез»	0	0
3 степень «гипертонический гипокинез»	15	65
Гиперкинетический 1 степени	2	9
Всего	23	100

После проведения пищевой нагрузки у 6 (26%) детей выявлена 1 степень гипокинетического типа моторной активности — «умеренный гипокинез». Дети из данной группы предъявляли жалобы на тянущие боли в животе во время дефекации, длительную задержку стула до 5–7 дней. В проекции сигмовидной кишки пальпировались плотно-эластичные каловые массы, что характерно для данного типа моторных нарушений. Форма кала соответствовала 2 или 3 типу по Бристольской классификации. Данное состояние расценивалось нами как атонический запор.

Вторая степень гипокинетического типа моторной активности — «гиперсегментарный гипокинез» — выявлена у 3 (12%) детей. Жалобы и клинические проявления при этом типе моторных нарушений сходны с таковыми при «гипертоническом гипокинезе». Дифференциальная диагностика этих состояний возможна только при проведении баллонографического исследования.

«Гипертонический гипокинез» или 3 степень гипокинетического типа моторной активности, диагностирована у большинства детей — 15 (65%). Этот пик нарушений моторной активности толстой кишки характеризуется выраженным уменьшением всех показателей моторной активности и резким увеличением тонуса кишечной стенки. Данное состояние отмечалось у детей с хроническими запорами только после пищевой стимуляции, при этом фоновая или тощачовая моторика толстой кишки была снижена, а тонус кишечной стенки до пищевой нагрузки не отличался от такового у здоровых детей. Для данного типа моторных нарушений характерна задержка стула до 4–6 сут. Пальпаторно отмечался спазм нисходящего отдела толстой кишки и болезненность в проекции сигмовидной кишки. Форма кала соответствовала 1 или 2 типу по Бристольской шкале кала. На ирригографии у этих детей выявлено расширение ампулы прямой кишки и дистального отдела сигмовидной кишки, сочетающееся со спазмом вышележащих отделов толстого кишечника. При ультразвуковом исследовании дистальных отделов толстой кишки у 34% больных отмечался спазм сигмовидной кишки, при заполнении кишки жидкостью, ректо-сигмоидный сфинктер полностью перекрывал просвет кишки. Учитывая, что ведущим фактором нарушения моторики толстой кишки при 3 степени гипокинетического типа моторной активности является повышение тонуса кишечной стенки, было принято решение использовать для лечения данной группы спазмолитические препараты, как патогенетически обоснованные. В качестве спазмолитического препарата нами был выбран М-холиноблокатор гиосцина бутилбромид (Бускопан, Берингер Ингельхайм Фарма, Германия). Как медицинский препарат гиосцина бутилбромид был зарегистрирован и впервые применён в 1952 г. в Западной Германии [4]. С тех пор неоднократно была доказана эффективность и безопасность использования данного препарата во многих странах мира, как в эксперименте на животных моделях, так и у людей при различных заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом [5]. Предпочтение этому лекарственному средству было отдано в связи с его натуральной осно-

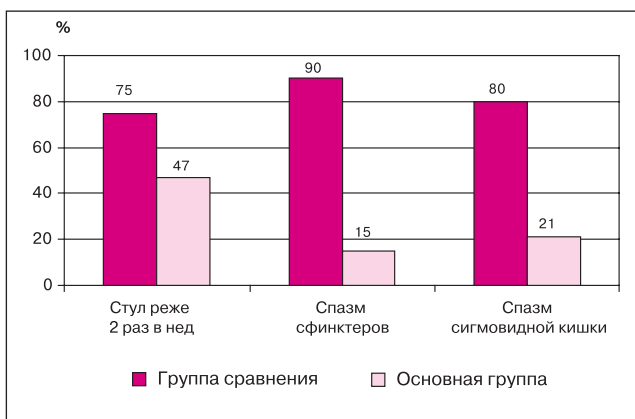
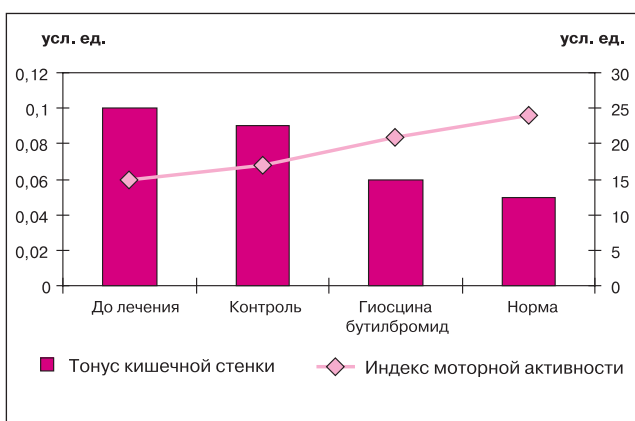
вой. Гиосцина бутилбромид получен из листа растения *Datura stramonium* и является спазмолитиком направленного действия, тропным к гладкой мускулатуре внутренних органов: желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих и мочевыводящих путей. Он также снижает секрецию пищеварительных желез. Будучи четвертичным аммониевым производным, гиосцина бутилбромид не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому антихолинэргическое влияние на ЦНС отсутствует [6]. Другим немаловажным преимуществом данного препарата, отличающим его от большинства других, является его избирательное действие на гладкую мускулатуру только в местах возникновения спазмов, благодаря этому действие гиосцина бутилбромида исключает комплексное влияние на организм [7, 8]. Именно это свойство препарата явилось решающим показателем при выборе спазмолитика для применения у детей с нарушением моторики толстой кишки, связанным с гипертонусом кишечной стенки. Также преимуществом гиосцина бутилбромида является его форма выпуска — в таблетках, покрытых сахарной оболочкой, и суппозиториях ректальных, что очень удобно для применения у детей. Гиосцина бутилбромид назначается детям старше 6 лет по 1–2 таблетки (10 мг) 3 раза в сут, или по 1 суппозитории (10 мг) 3 раза в сут *per rectum*. С учётом того, что гипертонус кишечной стенки возникал после пищевой стимуляции, гиосцина бутилбромид в таблетках назначался сразу после еды. Таблетки назначались пациентам с гипертонусом сигмовидной кишки. Свечи назначались детям с повышенным тонусом анального сфинктера, выявленном при ректальном пальцевом исследовании. Курс лечения составлял 8–10 дней. Доза подбиралась индивидуально, в зависимости от возраста ребёнка и часто использовалось сочетанное применение таблеток и суппозиториях.

Для оценки эффективности гиосцина бутилбромида в комплексной терапии спастических запоров, обследованные дети были разделены на 2 группы — основную (8 пациентов) и группу сравнения (7 детей). Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям. Всем детям проводилась традиционная терапия хронических запоров, включающая соблюдение диеты, очистительные клизмы в первые 3 дня лечения, желчегонные препараты, прокинетики (домперидон). В основной группе наряду с традиционной терапией применялся гиосцина бутилбромид, переносимость препарата была хорошей.

Под влиянием комплексной терапии через 10 дней у всех детей наблюдалась положительная динамика всех клинических симптомов, более выраженная у детей основной группы, пальпаторно тонус сигмовидной кишки был приближен к нормальному, отсутствовал спазм анального сфинктера, частота стула была в 1,5 раза чаще, чем у детей в группе сравнения (рис. 1).

Контроль моторной функции толстой кишки по данным баллонографического исследования показал, что у детей основной группы тонус кишечной стенки значительно снизился с $0,096 \pm 0,003$ до $0,056 \pm 0,004$ усл. ед. ($p < 0,01$), приближаясь к показателям здоровых детей. Индекс моторной активности толстой кишки у детей основной группы также повысился с $15,3 \pm 0,17$ до $21,6 \pm 0,15$ усл. ед. ($p < 0,01$) (рис. 2). У детей группы сравнения отмечалось незначительное повышение индекса моторной активности с $15,3 \pm 0,13$ до $17,6 \pm 0,46$ усл. ед. ($p < 0,05$), что можно объяснить действием очистительных клизм. Тонус кишечной стенки у детей из группы сравнения также значительно не изменился ($0,082 \pm 0,013$ до $0,078 \pm 0,008$ усл. ед. ($p > 0,05$)).

При ультразвуковом исследовании дистальных отделов толстой кишки после 10 дней приёма гиосцина бутилбромида, отмечалось равномерное заполнение прямой и сигмовидной

Рис. 1. Динамика клинических симптомов по группам**Рис. 2.** Динамика данных баллонографического обследования**Рис. 3.** УЗИ толстой кишки в динамике на фоне приёма гиосцина бутилбромида. На снимке А изображён ректосигмоидный переход в состоянии спазма (ректосигмоидный сфинктер перекрывает полностью просвет кишки). На снимке Б нормальное состояние кишки, после 10 дней применения гиосцина бутилбромида (ректосигмоидный сфинктер перекрывает просвет кишки на 2/3)**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка) / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской. — М., 1999. — 272 с.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Запоры у детей раннего возраста // CONSILIUM medicum. — 2003. — Т. 5, № 9.
3. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра. — М.: Издательство Мокеев, 2001. — 376 с.
4. Duboisia and the development of Buscopan // <http://www.buscopan.com/com/Main/buscopan/duboisia/forerunner/index.jsp>.
5. Jailwala J., Imperiale T., Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized,

кишок жидкостью, увеличение просвета сигмовидной кишки, ректосигмоидный сфинктер свободно проходим (рис. 3). Ни у одного ребёнка получавшего лечение гиосцином бутилбромидом не было отмечено побочных эффектов. Проведенное исследование позволило сделать следующее заключение:

- гиосцина бутилбромид обладает направленным действием на спазмированные участки кишки, не нарушая её перистальтическую активность, что способствует нормализации моторной функции толстой кишки;
- гиосцина бутилбромид предпочтителен для использования в педиатрической практике в виду его натуральной основы и монокомпонентного состава, обуславливающего гипоаллергенность препарата. К преимуществам препарата относится также форма выпуска: таблетки, покрытые сахарной оболочкой, и суппозитории ректальные;
- применение гиосцина бутилбромида в свечах, кроме прямого спазмолитического эффекта на сфинктеры прямой кишки, оказывало раздражающее действие, что способствовало облегчению акта дефекации у детей, страдающих хроническими запорами;
- использование гиосцина бутилбромида в комплексе с диетотерапией и традиционными методами лечения хронических запоров даёт выраженный клинический эффект;
- гиосцина бутилбромид хорошо переносится пациентами, улучшая их самочувствие. Побочных действий препарата не наблюдалось.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют рекомендовать гиосцина бутилбромид (Бускопан, Берингер Ингельхайм Фарма, Германия) как патогенетически обоснованный препарат для применения в клинической практике при лечении хронических гипокинетических запоров у детей, основной причиной возникновения которых в 64% случаях является гипертонус кишечной стенки.

Бускопан®

гиосцина бутилбромид
Таблетки по 10 мг
Суппозитории по 10 мг

Эффективный и безопасный препарат, оказывающий направленное спазмолитическое действие

- Эффективное спазмолитическое средство на натуральной основе
- М-холиноблокатор действует только в месте возникновения спазмов
- Препарат с высоким профилем безопасности
- Применяется во многих областях медицины: гастроэнтерология, урология, гинекология
- Имеет разные лекарственные формы: таблетки и суппозитории
- Производится немецкой компанией «Берингер Ингельхайм» в соответствии с высочайшими стандартами качества

Фармакологические свойства

БУСКОПАН оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов (желудочно-кишечного, желчного и мочевого трактов). Гиосцина бутилбромид не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому антихолинергическое влияние на ЦНС отсутствует.

Показания к применению

Спастические состояния желудочно-кишечного, желчного и мочеполового тракта (почечная колика, желчная колика, холецистит, кишечная колика, пилороспазм), спастическая дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии), альгодисменорея.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гиосцина бутилбромиду или другому компоненту препарата, закрытоугольная глаукома, миастения, мегаколон.

Побочные эффекты

Очень редки реакции повышенной чувствительности с кожными проявлениями, крайне редко сообщалось о появлении затрудненного дыхания. Сухость во рту, сухость кожных покровов, тахикардия, сонливость, парез аккомодации; возможна задержка мочи, которая обычно не выражена и разрешается самостоятельно.

Способы применения и дозы

Таблетки

Взрослые и дети старше 6 лет:
по 1–2 таблетке 3 раза в день, запивая водой.

Суппозитории

Взрослые и дети старше 6 лет:
ректально по 1–2 суппозитория 3 раза в сутки.



Таблетки, покрытые сахарной оболочкой: П №014393/01-2002 от 26.09.2002
Суппозитории ректальные: П №014739/01-2003 от 24.01.2003

Перед применением препарата ознакомьтесь с инструкцией.

В практику педиатров

Э.М. Кузьмина, И.И. Лысенкова

Московский государственный медико-стоматологический университет

Профилактика кариеса зубов как важнейший аспект сохранения стоматологического здоровья детей

ИЗУЧЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КАЛЬЦИНОВА (KRKA, СЛОВЕНИЯ) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА. В ИССЛЕДОВАНИИ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ 80 ДЕТЕЙ С ОЧАГАМИ ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ЭМАЛИ ЗУБОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 7 ДО 12 ЛЕТ. ВСЕ ДЕТИ ПРИНИМАЛИ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ПО 1 ТАБЛ. 3 РАЗА В СУТ НА ПРОТЯЖЕНИИ 3 МЕС. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПРИВОДИТ К НАСЫЩЕНИЮ СЛЮНЫ МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ТАКИМИ КАК КАЛЬЦИЙ, МАГНИЙ, ФОСФОР. ПРИЁМ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В ПЕРИОД РАЗВИТИЯ И СОЗРЕВАНИЯ ЭМАЛИ СПОСОБСТВУЕТ ПРИОСТАНОВЛЕНИЮ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ КАРИОЗНОГО ПРОЦЕССА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КАЛЬЦИЙ, КАРИЕС, ПРОФИЛАКТИКА, ДЕТИ, ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС.

Контактная информация:

Кузьмина Эдит Минасовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой профилактики
стоматологических заболеваний
Московского государственного
медико-стоматологического университета,
декан факультета повышения
квалификации стоматологов
и преподавателей медицинских вузов
Московского государственного
медико-стоматологического университета,
директор Сотрудничающего центра ВОЗ
Адрес: 103473, Москва,
ул. Делегатская, д. 20/1,
тел. (495) 973-56-68
Статья поступила 16.01.2007 г.,
принята к печати 29.03.2007 г.

Сохранение стоматологического здоровья ребёнка как составной части его общего здоровья является важной задачей стоматологов и педиатров во всех странах. Профилактика кариеса зубов предусматривает мероприятия, направленные на нормальное физиологическое развитие детей с самого раннего возраста, и включает в себя повышение резистентности организма, рациональное питание, соблюдение личной гигиены, просвещение и обучение родителей и детей уходу за полостью рта. Эта ответственная задача должна быть осуществлена в тесном контакте между педиатрами и стоматологами.

Кариес зубов особенно часто возникает и активно развивается у детей, имеющих различные сопутствующие заболевания: инфекционно-аллергические, простудные, длительно текущие заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушения обмена веществ и многие другие [1, 2]. Положительный результат лечения кариеса у таких детей связывают не только с качественным пломбированием, но и с терапией соматических заболеваний.

В то же время, не лечённые кариозные зубы являются очагами хронической инфекции, наличие которых способствует развитию или обострению имеющихся соматических заболеваний, таких как патология ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта и др.

К сожалению, на сегодняшний день у большей части детей нашей страны отмечается кариес как временных, так и постоянных зубов.

Поражённые кариесом зубы выявляются у детей, начиная с раннего возраста. По данным исследований, у 2-летних детей распространённость кариеса зубов составляет 10%, а в возрасте 3 лет — уже более 50%, и на каждого ребёнка приходится, в среднем, 4 поражённых зуба. Стремительный рост стоматологической заболеваемости в этот возрастной период объясняется отсутствием налаженной системы профилактических стоматологических осмотров детей раннего возраста, не посещающих детские учреждения, и обращением к стоматологу уже при наличии патологии твёрдых тканей зубов. Вследствие этого, к 6-летнему возрасту более 70% детей имеют поражённые кариесом временные зубы, и у 22% — регистрируется кариес постоянных зубов.

С возрастом наблюдается тенденция к увеличению распространённости и интенсивности кариеса постоянных зубов. По данным эпидемиологического ис-

E.M. Kuz'mina, I.L. Lysenkova

Moscow State Medico-Dental University

Caries Prevention as the most important aspect of children's dental health preservation

THE AUTHORS HAVE STUDIED THE EFFICIENCY OF THE VITAMIN AND MINERAL COMPLEX CALCINOVA (KRKA, SLOVENIA) IN THE CARIES PREVENTION. 80 CHILDREN AGED BETWEEN 7 AND 12 YEARS OLD, WITH NIDI OF TEETH ENAMEL DEMINERALIZATION TOOK PART IN THE RESEARCH. ALL THE CHILDREN RECEIVED THE VITAMIN AND MINERAL COMPLEX (1 PILL 3 TIMES DAY FOR 3 MONTHS). THE RESEARCH FINDINGS SHOWED THAT RATIONAL USE OF THE VITAMIN AND MINERAL COMPLEX LED TO THE SALIVA SATURATION WITH MINERALS, SUCH AS: CALCIUM, MAGNESIUM AND PHOSPHORUS. THE INTAKE OF THE VITAMIN AND MINERAL COMPLEX WITHIN THE PERIOD OF ENAMEL GROWTH AND MATURATION CONDUCTED TO THE SUSPENSION OF THE FURTHER CARIOUS PROCESS DEVELOPMENT.

KEY WORDS: CALCIUM, CARIES, PREVENTION, CHILDREN, VITAMIN AND MINERAL COMPLEX.

следования стоматологического населения России, проведённого в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ в 1996–1998 гг., в 46 регионах нашей страны, поражённые кариесом зубы выявлены у 78% 12-летних детей, а интенсивность кариеса по индексу КПУ (сумма кариозных, запломбированных и удалённых по поводу осложнений кариеса зубов), составляет 2,91. К 15 годам распространённость кариеса постоянных зубов достигает 88% при средней интенсивности кариеса по индексу КПУ 4,37 [3].

Таким образом, кариес зубов у детей в настоящее время является одной из наиболее актуальных стоматологических проблем. Её эффективное решение возможно только при тесном сотрудничестве врачей-стоматологов и педиатров, задачей которых является своевременное направление ребёнка к стоматологу, мотивация к посещению стоматолога не менее 2 раз в год, рекомендации по ограничению сладостей в рационе детей.

Как же происходит возникновение и развитие кариеса зубов? Следует отметить, что эмаль зуба является самой твёрдой тканью организма человека, так как содержание в ней неорганических компонентов, в основном, соединений кальция и фосфора, составляет около 95%.

Благоприятное воздействие на эмаль оказывает слюна, в которой также присутствуют высокие концентрации кальция и фосфора. Кроме того, слюна обладает рядом защитных функций, вследствие чего снижается активность патогенных микроорганизмов, находящихся в полости рта. Слюна способствует так называемому физиологическому созреванию эмали зубов у детей в период прорезывания зубов и в течение 2–3 лет после их прорезывания. В результате эмаль становится менее растворимой и более устойчивой к воздействию неблагоприятных факторов.

При отсутствии правильного гигиенического ухода за полостью рта на поверхности зубов откладывается зубной налёт, который представляет собой скопление различных видов бактерий, в основном, патогенных, находящихся внутри органической матрицы. Для своей жизнедеятельности бактерии зубного налёта используют углеводы пищи, в результате чего образуются органические кислоты, которые и растворяют эмаль. На первых этапах происходит растворение не поверхности, а подповерхностных слоёв эмали, откуда минеральные компоненты (в первую очередь, соединения кальция и фосфора) выходят в полость рта. На этой стадии процесс, называемый очаговой деминерализацией эмали (синонимы — начальный кариес, белое пятно эмали), является обратимым, и при применении профилактических мероприятий эти изменения подвергаются обратному развитию (так называемой реминерализации) и образования полости не происходит [1].

Таким образом, патогенез очаговой деминерализации можно представить в виде следующей схемы: бактерии зубного налёта + углеводы пищи = органические кислоты → эмаль → растворение → очаговая деминерализация.

Если гигиена полости рта остаётся плохой и никаких профилактических мер не предпринимается, то налёт продолжает скапливаться, кислоты постоянно воздействуют на эмаль, происходит разрушение твёрдых тканей зуба и образуется полость, которую надо лечить только методом пломбирования. Профилактические мероприятия направлены на максимальное устранение всех звеньев патогенеза кариеса, представленных выше. Для этого необходима тщательная гигиена полости рта — удаление зубных отложений (зубного налёта и зубного камня), ограничение содержания в пище легкоусвояемых углеводов и повышение резистентности (то есть укрепление) эмали зуба.

Кариесогенный эффект пищи и напитков определяется:

- частотой употребления сахарозы и других легкоусвояемых углеводов;

Кальцинова

для крепких костей и здоровых зубов



препарат кальция с фруктовыми вкусами,
разработанный специально для детей



Когда рекомендуется принимать таблетки Кальцинова?

- детям в период роста и развития
- детям, не употребляющим молока и молочных продуктов
- как дополнение к рациону питания для укрепления и защиты костей и зубов



Какая рекомендуется доза таблеток Кальцинова?

- дети от 2 до 4 лет:
 - 1 таблетка в сутки - профилактическая 2 - 3 таблетки в сутки - терапевтическая
 - дети от 4 лет: 2 таблетки в сутки - профилактическая, 4 - 5 таблеток в сутки - терапевтическая
- Таблетки Кальцинова имеют четыре фруктовых вкуса: малины, ананаса, черники и киви. Таблетки необходимо разжевывать.



Отпускается в аптеках без рецепта врача. Упаковка: 27 таблеток
Регистр. свид. МЗ РФ П№015024/01-2003 от 19.06.2003

www.krka.ru



- количеством кислоты, вырабатываемой из пищевого продукта или напитка;
- продолжительностью времени пребывания пищевого продукта на поверхности зуба;
- способностью к формированию зубного налета.

Следует отметить, что пища служит основным источником поступления в организм кальция, необходимого для «созревания» эмали после прорезывания зуба и повышения её резистентности после кислотных атак. Наибольшее количество кальция содержат молоко и молочные продукты, сыр и яйца. Суточная потребность в кальции для детей в возрасте до 6 мес составляет 210 мг в сут, 6–12 мес — 270 мг в сут, 1–8 лет — 800 мг в сут, 9–18 лет — 1300 мг в сут, для взрослых — 1000–1200 мг в сут [4].

После всасывания в желудочно-кишечном тракте и поступления в кровь кальций в стабильной концентрации поддерживается весьма сложной, но эффективной системой эндокринной регуляции, где ведущая роль отводится паратгормону (паратгивидные железы), кальцитонину (щитовидная железа) и кальцитриолу (производный витамина D). Кроме того, в регуляции обмена кальция участвуют другие гормоны (глюкокортикостероиды, инсулин, соматотропин), витамин С, микроэлементы, простагландины [5–7].

Методы профилактики кариеса зубов можно разделить на 2 большие группы: эндогенные, когда профилактические средства принимаются внутрь, и экзогенные, действующие непосредственно на ткани зубов, которые, в свою очередь, подразделяются на лекарственные и безлекарственные.

К эндогенным методам профилактики кариеса относятся:

- сбалансированная диета с содержанием в рационе продуктов, богатых минеральными веществами, в частности, кальцием;
- включение в рацион минеральных обогатителей;
- приём внутрь препаратов кальция (глицерофосфата, глюконата, лактата кальция и др.);
- употребление витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций.

К экзогенным методам профилактики кариеса относятся:

- аппликации и полоскания кальцийсодержащими растворами;
- использование кальцийсодержащих средств гигиены полости рта (зубных паст, жевательных резинок);
- применение биорастворимых реминерализующих плёнок и пластин с кальцием.

Методы безлекарственной профилактики кариеса включают в себя обеспечение сбалансированного питания (рациональное соотношение употребляемых белков, жиров и углеводов, полноценный и сбалансированный витаминный, минеральный и аминокислотный состав пищи, достаточное поступление этих веществ в организм).

Медикаментозную коррекцию питания необходимо проводить в случаях явной его неполноценности. В первую очередь, это касается восполнения в зимне-весенний период или в случаях наличия соматической патологии дефицита в организме ребёнка аскорбиновой кислоты, витаминов группы В. Во-вторых, не стоит забывать о минеральных компонентах, таких как кальций, который особенно важен в период роста зубов и костей. Поскольку витамины А, В, С, D способствуют усвоению кальция организмом, целесообразным является комплексное применение этих препаратов.

К одним из таких дополнительных средств относится витаминно-минеральный комплекс Кальцинова (KRKA, Словения).

Одна таблетка (1,8 г) витаминно-минерального комплекса содержит: кальция — 100 мг, фосфора — 77 мг, витамина А — 1000 МЕ, витамина D₃ — 100 МЕ, витамина В₆ — 0,4 мг, витамина С — 15 мг. Кроме того, в его состав входят: сахар, глюкоза, повидон, лимонная кислота, полисорбит 80, стеарат магния, красители, натуральные и искусственные ароматы (киви, черники, ананаса, малины). Действие дан-

ного препарата для коррекции костного метаболизма изучалось специалистами Научного центра здоровья детей РАМН у детей дошкольного возраста с нарушениями опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки, сколиоз), у большинства из которых наблюдалось снижение минеральной плотности костей. После приёма витаминно-минерального комплекса в течение 3 мес у детей наблюдалась нормализация биохимических показателей костного метаболизма, в частности, повышение средних значений остеокальцина, что можно расценивать как признак активизации функции остеобластов и процесса построения костной ткани [4].

Витаминно-минеральный комплекс можно рассматривать и как общеукрепляющий препарат, способствующий восполнению алиментарного дефицита кальция, фосфора и витаминов у практически здоровых детей в период роста и развития, особенно для тех, кто не переносит молоко.

Целью данного исследования явилось изучение влияния комплекса профилактических мероприятий, включающего в себя использование жевательных таблеток, содержащих соединения кальция, на интенсивность начальных форм кариеса (очаговой деминерализации эмали) постоянных зубов у детей.

В клиническом исследовании в течение 3 мес приняли участие 80 детей с очагами деминерализации эмали зубов в возрасте от 7 до 12 лет, обучающихся в трёх школах Москвы. Дети принимали витаминно-минеральный комплекс по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение месяца, затем делался перерыв (месяц) и снова курс приема возобновлялся.

Обследование включало в себя стоматологический осмотр твёрдых и мягких тканей полости рта. Интенсивность кариеса зубов определяли по индексу КПУ. Начальный кариес диагностировали с помощью окрашивания эмали 2% раствором метиленового синего и последующей оценки интенсивности окрашивания по 10-балльной шкале [8]. Данный метод основан на повышении проницаемости эмали в области очага деминерализации, вследствие чего происходит адсорбция красителя. Интенсивность окрашивания находится в прямой зависимости от глубины поражения эмали. Для оценки гигиенического состояния полости рта и эффективности гигиенических процедур применяли специальный индекс (PHI), определяющий количество и локализацию налёта на поверхности зубов [9]. Состояние тканей пародонта оценивали с помощью индекса гингивита, оценивающего степень воспаления десны, учитывая изменение её цвета и структуры, а также кровоточивость при зондировании [10]. Осмотры проводили в начале, через месяц и в конце исследования (через 3 мес).

Кроме того, до и через 3 месяца после приёма препарата у детей собирали нестимулированную смешанную слюну, в которой с помощью автоанализатора определяли концентрацию общего кальция, неорганического фосфора, магния, активность щелочной фосфатазы.

Результаты стоматологических осмотров и данные лабораторных показателей заносили в специально разработанные карты и переносили в компьютер IBM PC/AT. На основе системы управления базами данных Microsoft Access нами была разработана программа, которую адаптировали для статистической обработки результатов проведенных исследований с учётом формата цифровых и текстовых данных. Уровень достоверности различий между показателями стоматологического статуса, содержанием компонентов смешанной слюны пациентов определяли с помощью t — критерия Стьюдента и критерия χ^2 с общепринятым уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования показали, что исходная средняя интенсивность кариеса постоянных зубов, равная $1,42 \pm 0,18$, в процессе исследования не изменилась.

Что касается начального кариеса, то при исходном осмотре у школьников было выявлено 182 очага деминерализации эмали с различной степенью окрашивания. Из них:

40 (22%) — с лёгкой (от 1 до 3 баллов), 109 (60%) — со средней (от 4 до 5 баллов) и 33 (18%) — с высокой степенью окрашивания (от 6 до 10 баллов).

Согласно результатам заключительного осмотра, произошло перераспределение очагов деминерализации с различной степенью окрашивания. Так, очаги поражения эмали с лёгкой степенью окрашивания были определены в 44% случаев, со средней — в 48%, а с высокой — в 8% случаев. Кроме того, произошло уменьшение средних размеров очагов деминерализации на 18%.

Величина гигиенического индекса за время исследования достоверно уменьшилась на 16,8% — с $2,50 \pm 0,14$ до $2,08 \pm 0,11$ ($p < 0,05$), а значение индекса гингивита, равное в начале исследования $0,18 \pm 0,02$, достоверно ($p < 0,001$) снизилось до $0,12 \pm 0,01$ (то есть на 33,4%).

Результаты биохимических исследований показали, что исходное содержание общего кальция в смешанной слюне детей составило $0,53 \pm 0,04$ ммоль/л, а после применения витаминно-минерального комплекса оно достоверно ($p < 0,001$) увеличилось и стало равным $0,83 \pm 0,07$ ммоль/л. Концентрация фосфора также значительно возросла с $2,19 \pm 0,14$ до $3,58 \pm 0,30$ ммоль/л ($p < 0,02$).

Содержание магния в слюне в начале исследования было равно $0,15 \pm 0,01$ ммоль/л. Использование витаминно-минерального комплекса привело к достоверному увеличению ($p < 0,01$) концентрации данного вещества в ротовой жидкости до $0,31 \pm 0,02$ ммоль/л.

Исходная активность щелочной фосфатазы в начале исследования составила $14,93 \pm 0,91$ ЕД/л, а через 3 мес она достоверно ($p < 0,001$) увеличилась до $31,78 \pm 1,59$ ЕД/л.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний. Учебное пособие. — М.: МГМСУ, 2003. — 214 с.
2. Kuusela S. Oral health behavior in adolescence — Helsinki: Academic Dissertation, 1997.
3. Стоматологическая заболеваемость населения России / Под ред. Э.М. Кузьминой. — М.: МГМСУ, 1999. — 228 с.
4. Щеплягина Л.А. с соавт. «Кальцинова» в решение актуальной проблемы педиатрии. Учебное пособие. — М.: 2002. — 23 с.
5. Vayghan J.M. The physiology of bone. — Oxford: Clarendon Press, 1975.
6. Williams J.A. Stimulation of Ca efflux from rat pituitary by lutetium hormone, releasing hormone and other pituitary stimulants // J. Physiol. — 1976. — № 1. — 63 p.
7. Benour J.-P., Carrie A.-L., Ferrari S. et al. Calcium-enriched foods and bone mass growths in prepubertal girls: a randomized double-blind, placebo controlled trial // J. Clin. Invest. — 1997. — № 6. — 55 p.
8. Аксамит Л.А. Выявление ранних стадий пришеечного кариеса зубов и его взаимосвязь с местными факторами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1978. — 22 с.

За весь период применения препарата Кальцинова не отмечено ни одного случая местного раздражающего и аллергизирующего воздействия на слизистую оболочку полости рта. По отзывам детей, исследуемый витаминно-минеральный комплекс «Кальцинова» обладает приятным вкусом.

Таким образом, рациональное использование витаминно-минерального комплекса приводит к насыщению слюны минеральными веществами, такими как кальций, магний, фосфор. В связи с тем, что происходит постоянное смачивание зубов слюной, воздействие минеральных компонентов на эмаль зуба осуществляется в течение 24 ч.

Проведённые исследования позволяют сделать вывод, что приём витаминно-минерального комплекса в период развития и созревания эмали способствует приостановлению дальнейшего развития кариозного процесса.

Следует ещё раз отметить, что предупреждение стоматологических заболеваний — это мероприятия, которые должны начинаться с появлением первого зуба и продолжаться на протяжении всей жизни. Этот комплекс включает в себя гигиену полости рта, о которой нужно не забывать утром и вечером, сбалансированное питание, а также средства, укрепляющие эмаль [11].

Многими исследователями доказано, что при начальной стадии кариеса можно, используя средства, повышающие защитные функции зубов, приостановить этот процесс [12–14]. Одним из таких средств является витаминно-минеральный комплекс Кальцинова, рекомендованный Союзом педиатров России, который особенно эффективен при одновременном проведении санации полости рта и профилактических мероприятий.

Информация Союза педиатров России

Продолжение. Начало на стр. 14.

Бент Йонсон — профессор, директор департамента экономики Центра экономики здравоохранения Стокгольмской школы экономики (Швеция) рассказал об оценке технологии здоровья (НТА). Её цель — помочь в принятии стратегических решений. Впервые такое агентство появилось в США — Congressional Office of Technology Assessment (ОТА) и предопределило современный этап бурного роста в оценке технологий здравоохранения, когда была показана степень неадекватности информации, которая использовалась при принятии решений в области технологий; выделены сильные и слабые стороны методов для оценки технологий; сформулирован процесс, посредством которого экономический компромисс стал частью принятых решений. На сегодняшний день существует около 40 НТА агентств в Европе (национальные агентства, агентства по возмещению расходов на ЛС, другие (региональные, связанные с университетами). В Швеции существуют три независимых правительственных учреждения: агентство по оценке технологий здравоохранения, агентство по компенсации

расходов на ЛС, агентство, разрабатывающее национальные руководства по ведению заболеваний. Следует подчеркнуть, что все они отделены от Министерства Здравоохранения и не являются частью региональной системы здравоохранения. По мнению докладчика, сейчас необходимо выбрать оптимальные технологии с точки зрения затраты-эффективность для решения важнейших задач: максимального увеличения пользы для здоровья в рамках выделенного бюджета и определение оптимального расходования средств. Остаются еще вопросы по расчёту бюджета и определению пороговой величины стоимости года сохранённой качественной жизни (QALY). В заключение профессор Йонсон подчеркнул, что экономическая оценка оказывает пока еще малое, но растущее влияние на принятие решений в области здравоохранения. Остаются нерешёнными проблемы продолжающегося роста расходов на здравоохранение и необходимость стратегии по сдерживанию затрат, больших различий в клинической практике как внутри одной страны, так и между странами, несоответствия качества лечения ожиданиям пациентов и популяции в целом, управления доступом на рынок инновационных технологий.

ГАРДАСИЛ

Вакцина против вируса папилломы человека квад্রивалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)

Квад্রивалентная вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) представляет собой стерильную суспензию для внутримышечного введения, приготовленную из смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц (ВВЧ) рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Белки L1 продуцируются путем раздельной ферментации в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штамм 1895) и образуют ВВЧ путем самосборки. ВВЧ для каждого типа очищаются и адсорбируются на алюминий-содержащем адъюванте (аморфный гидроксифосфат-сульфат алюминия).

Лекарственная форма: непрозрачная суспензия белого цвета для внутримышечного введения.

СОСТАВ

Одна доза (0,5 мл) содержит:

Активные вещества — иммуногены: рекомбинантные антигены: L1-белок вируса папилломы человека в следующих соотношениях: тип 6 (20 мкг), тип 11 (40 мкг), тип 16 (40 мкг), тип 18 (20 мкг).

Вспомогательные вещества: алюминий в виде адъюванта — алюминия гидрокси-фосфат-сульфата аморфного — 225 мкг, натрия хлорид — 9,56 мг, L-гистидин — 0,78 мг, полисорбат — 80–50 мкг, натрия борат — 35 мкг, вода для инъекций.

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырём типам ВПЧ — 6, 11, 16 и 18 — в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах.

Вакцина ГАРДАСИЛ обладает практически 100% эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.

НАЗНАЧЕНИЕ

Вакцина ГАРДАСИЛ показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18:

- рака шейки матки, вульвы и влагалища;
- генитальных кондилом (*condiloma acuminata*).

Предраковых диспластических состояний:

- аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS);
- цервикальной внутриэпителиальной неоплазии II и III степени (CIN 2/3);
- внутриэпителиальной неоплазии вульвы II и III степени (VIN 2/3);
- внутриэпителиальной неоплазии влагалища II и III степени (VaIN 2/3);
- цервикальной внутриэпителиальной неоплазии I степени (CIN 1).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Вакцину ГАРДАСИЛ вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или переднелатеральную область бедра.

Не вводить внутривенно.

Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл.

Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3-х доз и проводится по схеме (0–2–6 мес).

- ♦ Первая доза — в назначенный день.
- ♦ Вторая доза — через 2 мес после первой.
- ♦ Третья доза — через 6 мес после первой.

Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес после первой прививки, а третья — через 3 мес после второй прививки.

При нарушении интервала между прививками курс вакцинации считается завершенным, если три вакцинации проведены в течение 1 года.

Вакцина готова к применению, дополнительного разведения или ресуспендирования не требуется. Перед употреблением флакон/шприц с вакциной встряхивают до получения однородной мутной взвеси. Утрата гомогенности, появление включенных частиц и изменение цвета суспензии свидетельствуют о непригодности вакцины. Наполненный вакциной шприц предназначен только для однократного использования и только у одного человека.

Вскрытие флаконов и процедуру вакцинации проводят при строгом соблюдении правил асептики и антисептики. Место введения до и после инъекции обрабатывают 70% спиртом.

Следует вводить всю рекомендуемую дозу.

Использование флаконов с разовой дозой вакцины

Наберите 0,5 мл взвеси из флакона с разовой дозой вакцины стерильной иглой в одноразовый шприц, не содержащий консервантов, антисептиков и детергентов. Введите всю дозу. Флакон с остатками вакцины выбросите.

Регистрационный номер: ЛС -002293 от 24 ноября 2006 года.

GARDASIL

**Quadrivalent recombinant vaccine against HPV
(6, 11, 16, 18 types)**

Использование шприцев с разовой дозой вакцины

Введите все содержимое шприца полностью.

Инструкция по применению одноразовых, стерильных, предварительно заполненных шприцев с одной дозой в комплекте с защитным устройством

Используйте для введения вакцины вложенную иглу. Если вы хотите использовать другую, убедитесь, что игла надежно присоединяется к шприцу и её длина не превышает 2,5 см, что является необходимым условием для правильной работы защитного устройства.

Снимите колпачок с конца шприца. Нажав оба препятствующих вращению выступа, закрепите шприц и присоедините иглу Люэра поворотом по часовой стрелке.

Удалите защитный колпачок с иглы.

При проведении инъекции, как указано выше, нажимайте на поршень, крепко удерживая шприц под пальцевыми выступами, и **вводите всю дозу**. Защитное устройство иглы **НЕ** сработает, если не будет введена **ВСЯ** доза. Извлеките иглу. Отпустите поршень и дайте шприцу переместиться вверх до полного закрытия всей иглы. Для документирования вакцинации отделите съёмные этикетки, медленно потянув их.

Выбросьте шприц в контейнер для острых предметов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции.

Местные реакции выражаются в покраснении, припухлости, болезненности и зуде в месте введения. Продолжительность реакций не превышает 5 сут и не требует назначения медикаментозной терапии.

Наиболее характерными общими реакциями являются головная боль, кратковременное повышение температуры тела. Отмечены отдельные случаи гастроэнтерита и воспаления органов малого таза.

Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, необходимо обеспечить медицинское наблюдение за привитыми в течение 30 мин.

Места проведения вакцинации должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины.

При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ введение последующей дозы вакцины противопоказано.

Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются **относительным** противопоказанием к внутримышечному введению вакцины ГАРДАСИЛ, если только потенциальные преимущества вакцинации не превышают в значительной мере сопряженные с ней риски. Если выбор сделан в пользу вакцинации, необходимо принять меры по снижению риска образования постинъекционной гематомы.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

У детей в возрасте до 9 лет безопасность и эффективность вакцины ГАРДАСИЛ не оценивалась.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Вакцина ГАРДАСИЛ отнесена к категории «В».

Специально спланированных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. По-

тенциальное воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Данных, свидетельствующих о том, что введение вакцины ГАРДАСИЛ оказывает нежелательное воздействие на фертильность, беременность или на плод, не имеется. Вакцину ГАРДАСИЛ можно вводить кормящим женщинам.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**Применение с другими вакцинами**

Результаты клинических исследований показывают, что вакцину ГАРДАСИЛ можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В.

Применение с распространенными лекарствами

Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков и витаминных препаратов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины.

Применение с гормональными контрацептивами

Применение гормональных контрацептивов не влияло на иммунный ответ на вакцину ГАРДАСИЛ.

Применение со стероидами

Ингаляционные, местные и парентеральные стероиды не влияли на иммунный ответ вакцины ГАРДАСИЛ.

Применение с системными иммунодепрессантами

Данные об одновременном применении сильных иммунодепрессантов и вакцины ГАРДАСИЛ отсутствуют.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**Общие**

Подкожное и внутривенное введение вакцины не изучалось и поэтому не рекомендуется.

Вакцина ГАРДАСИЛ не предназначена для лечения: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии.

Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины.

Решение о введении препарата или отсрочке вакцинации в связи с текущей или недавней болезнью, сопровождающейся повышенной температурой, в большой степени зависит от этиологии заболевания и степени его тяжести. Небольшое повышение температуры и легкая инфекция верхних дыхательных путей обычно не являются противопоказаниями для вакцинации.

У лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммуносупрессивной терапии (системные кортикостероиды, антиметаболиты, алкилирующие препараты, цитотоксические препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен. Вакцину ГАРДАСИЛ следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение.

Медицинский персонал обязан предоставить всю необходимую информацию по вакцинации и вакцине пациентам,

родителям и опекунам, включая информацию о преимуществах и сопряженных с ними рисках.

Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний.

ПРИМЕНЕНИЕ В ГЕРИАТРИИ

Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины ГАРДАСИЛ у взрослых лиц старше 26 лет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имелись сообщения о случаях введения вакцины ГАРДАСИЛ в дозах, превышающих рекомендованные. В целом характер и выраженность нежелательных явлений при передозировке были сопоставимы с таковыми при введении рекомендованных разовых доз вакцины ГАРДАСИЛ.

ФОРМА ВЫПУСКА

Флакон

Первичная упаковка: 1 доза (0,5 мл) помещена во флакон (объем — 3 мл) из трубчатого боросиликатного стекла. Флакон закупорен хлорбутиловой пробкой с тефлоновым покрытием под алюминиевой обкаткой и закрыт зеленой защелкивающейся пластиковой крышкой.

Вторичная упаковка: 1 или 10 флаконов помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Одноразовый шприц

Первичная упаковка: 1 доза (0,5 мл) в одноразовом стерильном шприце (объем — 1,5 мл) из боросиликатного стекла. Шприц с устройством для безопасного введения (или без него), оснащен поликарбонатным адаптером, защитным бромбутиловым колпачком и поршнем, закрытым пробкой из бутил каучука, покрыт силиконом.

1 одноразовый, стерильный, предварительно заполненный шприц в комплекте с 1 или 2 стерильными иглами (или без игл) помещен в контурную ячейковую упаковку с крышкой.

6 одноразовых, стерильных, предварительно заполненных шприцев в комплекте с 1 или 2 стерильными иглами (или без игл) в каждую ячейку, помещены в контурную ячейковую упаковку с крышкой.

Вторичная упаковка: 1 или 6 одноразовых стерильных шприцев, запечатанных в контурную ячейковую упаковку с крышкой, помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от +2 до +8°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке, и при визуальном изменении физических свойств суспензии.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Комплект из 6 одноразовых стерильных шприцев или 10 флаконов предназначен для санитарно-профилактических и лечебно-профилактических учреждений.

НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИЗГОТОВИТЕЛЯ

«Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды
Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нидерланды /
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands.

Рекламации по поводу специфических и физических свойств вакцины и всех случаев повышенной реактогенности или развития поствакцинальных осложнений направляют:

- в ФГУН «Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича».
119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 41,
тел./факс: (495) 241-39-22;
- в Представительство компании-производителя на территории России и стран СНГ: «Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк.», Швейцария.
121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло,
тел.: (495) 941-82-75, факс: (495) 941-82-76.

Представительство компании: «Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк.»
121059, Москва, Россия, площадь Европы, 2, гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло.
Тел.: (495) 941-82-75, факс: (495) 941-82-76.

Представляем ГАРДАСИЛ®



Первая и единственная квадριвалентная вакцина, которая защищает от

- **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

**Настало время вакцинировать:
детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); • предраковых диспластических состояний: • аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени (CIN 2/3); • внутриэпителиальной неоплазии вульвы 2 и 3 степени (VIN 2/3); • внутриэпителиальной неоплазии влагалища 2 и 3 степени (VaIN 2/3); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0,1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами противошоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0,5 мл) помещена в флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой
Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Все права защищены.
121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276

ГАРДАСИЛ®

**[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]**

06-07-GRD-2007-RUCB-27 (20651207(1)-J)

Владимир Иванович Кулаков



10 февраля 2007 г. после тяжёлой продолжительной болезни, не дожив двух месяцев до своего 70-летия, скончался Владимир Иванович Кулаков — выдающийся учёный в области акушерства и гинекологии, видный общественный деятель и организатор здравоохранения, талантливый клиницист, мудрый руководитель.

После окончания 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, клинической ординатуры и аспирантуры, он прошёл путь от младшего научного сотрудника до директора Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Минздрава РСФСР. В 1967 г. В.И. Кулаков защитил кандидатскую, а в 1977 г. — докторскую диссертацию. С 1973 по 1975 годы он работал ассистентом и доцентом кафедры акушерства и гинекологии Университета дружбы народов. С 1985 г. В.И. Кулаков возглавлял Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, с 1990 по 1999 гг. — одновременно являлся заведующим кафедрой акушерства и гинекологии Российской академии последилового образования Минздрава России, а в 2000 г. возглавил кафедру акушерства, гинекологии и перинатологии факультета послевузовского профессионального образования врачей, затем — педиатров, — Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. В 2001 г. В.И. Кулаков был избран вице-президентом РАМН, на посту которого особенно ярко проявились его способности как крупного организатора в области медицинской науки и международных научных связей. Авторитет В.И. Кулакова признан за рубежом, где он широко представлял отечественную медицинскую науку, неоднократно возглавлял научные делегации на сессиях Всемирной Ассамблеи здравоохранения и исполкомах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Научную деятельность В.И. Кулакова характеризовали широкий диапазон интересов и клиническая направленность исследований. Он — автор более 700 научных работ, в том числе 40 монографий, 45 методических рекомендаций и пособий для врачей, 26 изобретений. На основании изучения особенностей состояния венозной системы им была разработана тактика ведения беременности и родов при тромбозе, методы терапии инфекционных осложнений после родов и абортов, разработаны хирургические методы лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки. Под его руководством в нашей стране было разработано новое научное направление — перинатальная эндокринология. Особое внимание учёным уделялось различным аспектам оперативной гинекологии и урогинекологии, в частности — разработке новых и модификаций традиционных эндоскопических вмешательств, применению при операциях различных синтетических материалов. Благодаря В.И. Кулакову в

клиническую практику были внедрены методы вспомогательных репродуктивных технологий, в частности, экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбриона и органосохраняющие операции в гинекологии.

Большой опыт В.И. Кулакова и его коллег нашёл отражение в таких изданиях как «Оперативная гинекология», в монографиях «Эндоскопия в гинекологии», «Кесарево сечение», «Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия» и ряде других.

В.И. Кулаковым создана отечественная школа акушеров-гинекологов, им подготовлено более 40 докторов и 60 кандидатов медицинских наук, многие из которых возглавляют профильные кафедры в вузах России и за рубежом.

Широкое признание получила профессиональная и общественная деятельность В.И. Кулакова. Он являлся председателем Научного совета по акушерству и гинекологии РАМН и МЗ РФ, экспертного Совета ВАК по хирургическим наукам, президентом Национальной ассоциации гинекологов-эндоскопистов России, Российской ассоциации планирования семьи, Российского научного общества акушеров-гинекологов. С 1992 г. он был главным акушером-гинекологом Медицинского центра при Президенте РФ, с 2001 г. — главным акушером-гинекологом МЗ РФ, главным редактором журнала «Акушерство и гинекология», членом ряда научных зарубежных обществ акушеров-гинекологов.

В.И. Кулакову трижды присуждалась премия Правительства Российской Федерации по науке и технике, премия им. В.С. Груздева АМН СССР. За фундаментальный вклад в решение проблемы сохранения репродуктивной функции женщин ему была присуждена Демидовская премия за 2006 г., в 2005 г. он был удостоен международной премии «Профессия — жизнь» за выдающийся вклад в области медицины, индустрии здоровья и сохранения среды обитания человека. За многолетнюю научную и лечебную деятельность В.И. Кулаков награждён правительственными наградами: двумя орденами Дружбы народов, орденами «За заслуги перед отечеством» II, III и IV степени, медалями.

Владимир Иванович Кулаков навсегда останется в сердцах коллег и учеников. Тысячи благодарных пациенток, которым была спасена жизнь, сохранено здоровье и дарована радость материнства будут с благодарностью хранить светлую память о выдающемся враче, учёном и педагоге.

*Коллективы
Научного центра акушерства, гинекологии
и перинатологии РАМН,
кафедры акушерства, гинекологии
и перинатологии ФПО педиатров
ММА им. И.М. Сеченова*

*Редакция журнала «Педиатрическая фармакология»,
членом редакционного совета которого он был в течение
последних лет, присоединяется к словам прощания
с Владимиром Ивановичем Кулаковым
и выражает искреннее соболезнование
его родным и близким*